

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Kim Bogdan Veljković

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Zdravke Poljaković-Skurić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

ADC – pojavni difuzijski koeficijent (engl. *apparent diffusion coefficient*)

ADEM – akutni diseminirani encefalomijelitis

AVP – arginin vazopresin

BUN – urea nitrat u krvi (engl. *blood urea nitrogen*)

CHOP/R-CHOP – ciklofosamid, hidroksidaunorubicin, onkovin, prednizon (engl. *cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone*)/rituksimab-ciklofosamid, hidroksidaunorubicin, onkovin, prednizon (engl. *rituximab-cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone*)

CO – ugljikov monoksid (engl. *carbon monoxide*)

CSL – cerebrospinalni likvor

CT – kompjutorizirana tomografija

DSA – digitalna subtrakcijska angiografija

DWI – engl. *diffusion-weighted imaging*

EEG – elektroencefalografija

FLAIR – engl. *fluid-attenuated inversion recovery*

GPA – granulomatoza s poliangitisom (engl. *granulomatosis with polyangiitis*)

GVHD – reakcija presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*)

HUS – hemolitično-uremični sindrom

IL-1 – interleukin-1

KKS – kompletna krvna slika

LDH – laktat dehidrogenaza

MR – magnetska rezonanca

PAN – nodozni poliarteritis (lat. *polyarteritis nodosa*)

PET/CT – pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom (engl. *positron emission tomography*)

PML – progresivna multifokalna leukoencefalopatija

PRES – sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

PRES-SCI – sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije sa zahvaćenošću leđne moždine (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal core involvement*)

RA – reumatoidni artritis

RCVS – reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom (engl. *reversible cerebral vasoconstriction syndrome*)

ROS – reaktivne vrste kisika

RPLS – sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (engl. *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*)

SAH – subarahnoidalno krvarenje

SLE – sistemski eritematozni lupus

SPECT – kompjutorizirana tomografija emisijom pojedinačnog fotona (engl. *single-photon emission computed tomography*)

SWI – engl. *susceptibility-weighted imaging*

tCVS – tromboza cerebralnih venskih sinusa

TNF- α – čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

TTP – trombotična trombocitopenična purpura

VEGF – vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

SADRŽAJ

SAŽETAK SUMMARY

1. Povijesni pregled i definicija sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije.....	1
2. Patofiziologija PRESa	3
2.1. Uloga autoregulacije u nastanku PRESa.....	3
2.2. Hipertenzija i PRES	4
2.3. Endotelna disfunkcija.....	5
2.4. AVP (arginin / vazopresin hipersekrecija)	7
3. Radiološke karakteristike PRESa.....	8
4. Etiologija PRESa	12
4.1. PRES i povišeni krvni tlak	12
4.2. PRES i komorbiditeti	13
5. Klinička slika	16
6. Dijagnostički algoritam kod sumnje na PRES	19
6.1. Neuroslikovni nalazi	19
6.2. Laboratorijski nalazi	19
6.3. Neurofiziološka obrada	20
7. Diferencijalna dijagnoza PRESa.....	21
8. Terapijski pristup PRESu	24
9. Zaključak.....	26
10. Zahvale.....	27
11. Literatura	28
12. Životopis	41

SAŽETAK

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Kim Bogdan Veljković

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) je kliničko-radiološki sindrom koji je karakteriziran nespecifičnim neurološkim simptomima i karakterističnom radiološkom slikom simetričnog vazogenog edema koji zahvaća bijelu tvar u posteriornim hemisferama velikog mozga. Uzroci PRES-a su mnogobrojni. Međutim, najčešća stanja koja se povezuju su umjerena do teška hipertenzija, preeklampsija i eklampsija, terapija imunosupresivnim i citotoksičnim lijekovima, autoimune bolesti, transplantacija koštane srži, matičnih stanica ili solidnih organa, infekcija s razvojem sepse i šoka te akutne ili kronične bolesti bubrega. Točan patofiziološki mehanizam nastanka PRES-a nije u potpunosti razjašnjen. U načelu je prihvaćeno da se u pozadini procesa nalazi disfunkcija krvno-moždane barijere koja rezultira nastankom vazogenog edema. Postoji nekoliko teorija o patofiziologiji PRES-a. Jedna od njih je teorija o hipertenziji i cerebralnoj hiperperfuziji koja smatra da je primarni uzrok vazogenog edema gubitak autoregulacije u području stražnje cirkulacije moždanog krvožilnog sustava zbog velikih i naglih porasta krvnog tlaka. Druga glavna teorija je teorija o endotelnoj disfunkciji koja smatra da PRES nastaje uslijed oštećenja endotela cirkulirajućim toksinima što dovodi do povećane propusnosti krvno-moždane barijere i razvoja vazogenog edema. Klinička slika je nespecifična te je obilježena glavoboljom i oslabljenom vidnom oštrinom te u težim slučajevima gubitkom vida, epileptičkim napadajima, promijenjenim mentalnim statusom i poremećajem stanja svijesti. U dijagnostičkoj obradi PRES-a najznačajniji je MR mozga u T2 i FLAIR sekvenci koji pruža najbolji prikaz znakova vazogenog edema te pomaže u diferencijalnoj dijagnostici PRES-a od ostalih stanja koja svojom kliničkom slikom i patofiziološkim značajkama nalikuju na PRES. PRES se na radiološkim snimkama može prezentirati na atipičan način, bilo da se radi o zahvaćanju bazalnih ganglija, moždanog debla ili malog mozga ili razvoju komplikacija kao što su cerebralno krvarenje ili citotoksični edem. PRES je obično reverzibilna bolest, a liječenje je usmjereno na uklanjanje uzroka ako je moguće. Prognoza je dobra ako se uzrok otkrije i ukloni, te u roku od nekoliko tjedana dolazi do poboljšanja kliničke slike i regresije promjena na MR-i mozga.

Ključne riječi: PRES, vazogeni edem, MR mozga u T2 i FLAIR sekvenci

SUMMARY

Posterior reversible encephalopathy syndrome

Kim Bogdan Veljković

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinical and radiographic syndrome characterized by nonspecific neurological symptoms and characteristic imaging findings of symmetrical posterior-predominant cerebral white matter vasogenic edema. There are numerous causes of PRES. However, the most common conditions associated with it are moderate to severe hypertension, preeclampsia and eclampsia, the use of immunosuppressant and cytotoxic drugs, autoimmune disorders, bone marrow, stem cell or solid organ transplantation, infection with sepsis and shock, and acute or chronic kidney disease. The precise pathophysiological mechanism behind PRES has yet to be fully clarified. However, the generally accepted mechanism is dysfunction of the blood-brain barrier resulting in vasogenic edema. There are several proposed theories for the pathophysiology of PRES. One of them is the hypertensive and cerebral hyperperfusion theory which proposes that the primary cause of vasogenic edema is the loss of autoregulation in the posterior circulatory area of the cerebral vascular system due to large and sudden increases in blood pressure. The second major theory is the endothelial dysfunction theory, which proposes endothelial injury caused by circulating toxins as the primary cause of PRES, which leads to the increased permeability of the blood-brain barrier and the development of vasogenic edema. Clinical presentation is nonspecific and ranges from headache and impaired visual acuity to visual loss, epileptic seizures, altered mental status and altered levels of consciousness in more severe cases. T2-weighted/FLAIR sequences on MRI play a fundamental role in the diagnosis of PRES and are most useful in detecting vasogenic edema and in differentiating PRES from other medical conditions that share some clinical and pathophysiological features. PRES may occur on imaging in an atypical fashion with the involvement of basal ganglia, brainstem, or cerebellum, or it may be complicated by the presence of cerebral hemorrhage or cytotoxic edema. PRES is usually reversible, and the treatment is aimed at eliminating the cause if possible. Prognosis is good if the cause is recognized and removed, and most patients show clinical improvement and regression of lesions on follow up brain MRI within a few weeks.

Key words: PRES, vasogenic edema, T2-weighted/FLAIR sequences on MRI

1. Povijesni pregled i definicija sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije predstavlja kliničko-radiološki sindrom heterogene etiologije koji se prezentira raznim, nespecifičnim neurološkim simptomima koji uključuju glavobolju, oštećenje ili gubitak vida, epileptičke napadaje, poremećaje stanja svijesti i promijenjen mentalni status te tipičnim neuroradiološkim nalazom simetričnog vazogenog edema u parijeto-okcipitalnim režnjevima mozga (1).

PRES je uzrokovan raznim čimbenicima, od kojih je najčešći hipertenzija te se često povezuje s eklampsijom i preeklampsijom, primjenom imunosupresivnih lijekova kao što je ciklosporin, različitim citotoksičnim sredstvima te različitim uzrocima zatajenja bubrega, međutim, mehanizam nastanka sindroma nije u potpunosti poznat (2). Incidencija sindroma je nepoznata zbog njegove rijetkosti. PRES se može pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini, a na temelju prijavljenih slučajeva uočeno je da najčešće pogađa osobe mlađe ili srednje životne dobi te da se češće javlja u žena (3).

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije je rijedak klinički entitet s oskudnom dokumentacijom koji je svoj naziv dobio 2000. godine kada su ga upotrijebili Casey i suradnici (4). PRES su prvi put opisali Hinchey i suradnici 1996. godine na grupi od 15 pacijenata koristeći naziv „sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)“ kojeg karakteriziraju klinički simptomi i znakovi kao što su glavobolja, zbunjenost ili smanjena razina svijesti, promjene vida i epileptični napadaji, a koji su povezani s karakterističnim neuroradiološkim nalazom koji upućuje na kortikalni ili supkortikalni edem bijele tvari, uglavnom u posteriornim parijeto-okcipitalnim regijama mozga. Upravo je zahvaćenost supkortikalne bijele tvari edemom bila razlog zbog kojeg se u naziv sindroma dodao prefiks „leuko“ koji upućuje na zahvaćenost isključivo bijele tvari (5). Međutim, promjene često nisu ograničene samo na bijelu stvar, već mogu zahvaćati cerebralni korteks, bazalne ganglije, moždano deblo i mali mozak zbog čega taj naziv nije u potpunosti ispravan (6). PRES se u literaturi također često naziva i sindrom reverzibilnog

posteriornog cerebralnog edema, sindrom posteriorne leukoencefalopatije, reverzibilna okcipito-parijetalna encefalopatija, hipertenzivna encefalopatija, hiperperfuzna encefalopatija i sindrom kapilarnog curenja mozga (engl. *brain capillary leak syndrome*). Iako se PRES najčešće na radiološkim nalazima manifestira kao kortikalni ili supkortikalni edem parijeto-okcipitalnih režnjeva cerebralnih hemisfera, može se manifestirati i na atipičan način gdje su zahvaćena i druga područja kao što su frontalni režanj, temporalni režanj, bazalni gangliji, talamus, moždano deblo ili mali mozak te iznimno leđna moždina bez zahvaćanja hemisfera (4,7,8,9).

Prema tome, niti jedan od ovih naziva nije u potpunosti zadovoljavajući jer sindrom često nije ograničen samo na bijelu tvar ili posteriorne regije mozga te nije uvijek reverzibilan. PRES je potencijalno reverzibilno stanje te unatoč teškoj kliničkoj slici, većina se pacijenata potpuno oporavi ako se sindrom na vrijeme prepozna te ako se uzrok na vrijeme ukloni. Međutim, u manjeg broja pacijenata zabilježeno je trajno neurološko oštećenje ili smrt, a recidivi su zabilježeni u 6% slučajeva, stoga su Kabre i Kamble u svojem radu iz 2016. godine predložili novi termin „sindrom potencijalno reverzibilne encefalopatije“ (2).

2. Patofiziologija PRESa

Točan patofiziološki mehanizam na kojem se temelji razvoj PRES-a nije u potpunosti razjašnjen (10). Trenutno postoje dvije glavne teorije o patofiziologiji PRES-a. Prva glavna teorija je teorija o hipertenziji i cerebralnoj hiperperfuziji koja govori o teškoj arterijskoj hipertenziji kao primarnom čimbeniku u mehanizmu nastanka PRES-a (11). Prema toj teoriji, veliki i nagli porasti krvnog tlaka s vremenom uspijevaju prevladati mehanizam autoregulacije cerebralnog krvnog protoka zbog čega dolazi do hiperperfuzije tkiva s posljedičnim oštećenjem endotela kapilara što u konačnici rezultira vaskularnim curenjem i nastankom vazogenog edema (12). Područje središnjeg živčanog sustava koje opskrbljuje posteriorna cirkulacija, koju čine vertebralne arterije, bazilarna arterija i stražnje cerebralne arterije, pokazuje veću sklonost za nastanak vazogenog edema u odnosu na dio koji opskrbljuje anteriorna cirkulacija, koju čine unutarnje karotidne arterije, srednje cerebralne arterije i prednje cerebralne arterije, zbog parcijalnog nedostatka simpatičke inervacije vaskulturne mreže bazilarne arterije (11). Isto tako, zahvaljujući svojoj zbijenijoj strukturi, korteks mozga pokazuje veću otpornost na nakupljanje edema, za razliku od bijele tvari (13).

2.1. Uloga autoregulacije u nastanku PRESa

Autoregulacija cerebralnog protoka krvi definira se kao sposobnost mozga da održi konstantan protok krvi u mozgu unatoč promjenama sistemskog krvnog tlaka (14). Budući da mozak ima visoku metaboličku potražnju te je vrlo osjetljiv na promjene u perfuziji, mehanizam cerebralne autoregulacije igra važnu ulogu jer omogućava mozgu da održi odgovarajući i stalni protok krvi pri vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka u rasponu od 60 do 160 mmHg. Unutar tog raspona, autoregulacija cerebralnog protoka krvi postiže se prvenstveno putem malih cerebralnih arterija ili arteriola koje će na povišenje krvnog tlaka reagirati vazokonstrikcijom, odnosno na smanjenje krvnog tlaka vazodilatacijom. Međutim, pri vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka izvan tog raspona dolazi do sloma mehanizma autoregulacije zbog čega cerebralni krvni protok postaje linearno ovisan o srednjem arterijskom tlaku, te će pri iznenadnom velikom porastu krvnog tlaka iznad gornje granice raspona umjesto vazokonstrikcije nastati vazodilatacija (15). Smatra se da je

vazodilatacija cerebralnih krvnih žila za vrijeme tih akutnih hipertenzivnih epizoda posljedica povišenog intravaskularnog tlaka koji uzrokuje oštećenje vaskularnih glatkih mišićnih stanica koje postaju neosjetljive na vazokonstriktorne podražaje. Zbog vazodilatacije arteriola dolazi do hiperperfuzije moždanog tkiva osobito u graničnim zonama i posljedičnog oštećenja endotela kapilara (16). Slom cerebralne autoregulacije dovodi i do disfunkcije krvno-moždane barijere, povećane propusnosti vaskularne mreže i ekstravazacije tekućine koja sadrži proteine koji prolaze kroz nepropusne međustanične spojeve – čvrste spojeve (engl. *tight junctions*, lat. *zonule occludentes*) u parenhim mozga te nastaje vazogeni edem (17). Važan čimbenik je i brzina kojom krvni tlak raste zato što će se kod pacijenata s dugotrajnom kroničnom hipertenzijom s vremenom razviti adaptivne promjene vaskulature te će se slom autoregulacije cerebralnog protoka krvi dogoditi tek pri izrazito povišenim vrijednostima krvnog tlaka u odnosu na ostale pacijente koji ne boluju od kronične hipertenzije (18). U odnosu na odrasle osobe djeca su osobito podložna razvoju PRES-a pri nižim vrijednostima krvnog tlaka (19).

2.2. Hipertenzija i PRES

Teorija o hipertenziji i cerebralnoj hiperperfuziji temelji se na činjenici da je hipertenzija česta pojava u bolesnika s PRES-om (10), zatim izvješćima u kojima se u pacijenata prilikom scintigrafije mozga s pomoću TcPPm-HMPAO opisuje hiperperfuzija mozga (20) te studijama na životinjama koje pokazuju razvoj vazogenog edema i hiperperfuzije pri eksperimentalno povišenim razinama krvnog tlaka (17). Međutim, razvoj PRES-a u pacijenata s normalnim ili blago povišenim krvnim tlakom, kao i studije koje su zabilježile prisutnost hipoperfuzije u PRES-u i nedostatak korelacije između stupnja težine hipertenzije i edema mozga, upućuju na nedostatke ove teorije (10).

Isto tako, neki znanstvenici predlažu srodnu teoriju o vazokonstrikciji i hipoperfuziji prema kojoj je jedan od mogućih mehanizama nastanka PRES-a cerebralna ishemija. Prema ovoj teoriji ekstremna hipertenzija uzrokuje fokalnu reaktivnu vazokonstrikciju kao kompenzacijski mehanizam na tešku hipertenziju uslijed poremećaja autoregulacije cerebralnog protoka krvi. Vazokonstrikcija uzrokuje smanjenu perfuziju mozga koja rezultira lokalnom ishemijom te

posljedično dolazi do probijanja krvno-moždane barijere i nastaje vazogeni edem mozga (21, 22). Ovakav slijed događaja uočen je kod pacijenata koji su bili liječeni imunosupresivnim lijekovima ciklosporinom A i takrolimusom i u kojih je došlo do razvoja PRES-a (22). Ako je riječ o ozbiljnoj ishemiji ili se ishemija ne liječi, može doći do infarkta mozga. Iako su moždani udari neuobičajena pojava u sklopu PRES-a, postoji mogućnost da do njihove pojave dolazi uslijed kompresije mikrocirkulacije uzrokovane vazogenim edemom.

Neke slikovne studije koje su koristile MR perfuziju pokazale su smanjenu perfuziju mozga u pacijenata s PRES-om. Također, prisutnost vaskulopatije koja se može prikazati putem kateterske angiografije u pacijenata s vazokonstrikcijom i hipoperfuzijom te uobičajena pojava radioloških značajki PRES-a u graničnim zonama (engl. *watershed infarcts*), podržavaju ovu teoriju. Međutim, smatra se da ishemija ne igra veliku ulogu u patofiziologiji PRES-a u većine pacijenata (23, 24).

2.3. Endotelna disfunkcija

Druga glavna teorija je teorija o endotelnoj disfunkciji koja kao primarni uzročni čimbenik navodi disfunkciju endotela koja može biti uzrokovana raznim endogenim ili egzogenim toksinima. Cirkulirajući toksini uzrokuju oštećenje endotela koje dovodi do daljnjeg oslobađanja vazokonstriktivnih i imunogenih čimbenika koji mogu uzrokovati vazokonstrikciju te povećanu vaskularnu propusnost s posljedičnim razvojem vazogenog edema. Ova teorija kaže da PRES nastaje uslijed aktivacije imunološkog sustava s rezultirajućom kaskadom što izaziva endotelnu disfunkciju, pri čemu hipertenzija i vazokonstrikcija nisu primarni uzročni čimbenici u patogenezi PRES-a, već su oboje posljedice. Usred nekog sistemskog događaja dolazi do otpuštanja citokina kao što su čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF- α) i interleukin-1 (IL-1) koji induciraju ekspresiju adhezijskih molekula koje ulaze u interakciju s cirkulirajućim leukocitima i pokreću oslobađanje reaktivnih vrsta kisika (ROS) i proteaza, što dovodi do oštećenja endotela i istjecanja tekućine (25). Ovi citokini dodatno potiču astrocite na proizvodnju vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) što uzrokuje slabljenje čvrstih veza endotelnih stanica i povećanje propusnosti krvno-moždane barijere, a pokazalo se da VEGF također aktivira vezikulo-vakuolarnu organelu te na taj način omogućuje glavni put za ekstravazaciju tekućine i makromolekula (26). Povišene

razine adhezijskih molekula leukocita povezuju se sa stanjima koja su često udružena s PRES-om kao što su preeklampsija, alogena transplantacija koštane srži, transplantacija solidnih organa te infekcija, sepsa i šok (10). U svojoj su studiji Marra i suradnici također primijetili da će povišena razina cirkulirajućeg VEGF-a kod pacijentica s preeklampsijom rezultirati peterostrukim povećanjem vaskularne propusnosti (25). Isto tako, u jednom slučaju PRES-a nakon transplantacije srca, biopsija mozga pokazala je aktivaciju endotela, migraciju T-stanica i ekspresiju endotelnog VEGF-a (25,27).

Citotoksični lijekovi mogu u pacijenata s normalnim arterijskim tlakom direktno toksično djelovati na vaskularni endotel i oštetiti ga što rezultira kapilarnim curenjem i oštećenjem krvno moždane barijere te bubrenjem aksona i naposljetku nastaje vazogeni edem (28).

U preeklampsiji se prije same pojave kliničkog sindroma može uočiti porast markera endotelne disfunkcije kao što su laktat dehidrogenaza (LDH) i abnormalna morfologija eritrocita. Ti markeri bolje koreliraju s opsegom edema mozga nego promjene krvnog tlaka (29,30). Marker endotelne disfunkcije koji su puno više specifični te se isto tako otpuštaju u pacijenata s preeklampsijom uključuju fibronektin, tkivni aktivator plazminogena, trombomodulin, endotelin-1 i von Willebrandov faktor (31,32). Osim u preeklampsiji, markeri endotelne disfunkcije zabilježeni su i u drugim stanjima povezanim s PRES-om kao što su kronično bubrežno zatajenje, lupusni nefritis i hemolitičko-uremijski sindrom (18). Iako se u pacijenata s trombotičnom trombocitopeničnom purpurom u kojih je došlo do razvoja PRES-a obično istodobno javljala hipertenzija i renalna insuficijencija, zabilježen je slučaj u kojem su te dvije komplikacije bile odsutne što upućuje na endotelnu disfunkciju kao glavni uzročni čimbenik u razvoju PRES-a (33,34).

Teorija o endotelnoj disfunkciji polazi od činjenice da do 30% pacijenata s PRES-om nema povišene vrijednosti arterijskog tlaka koje su potrebne za nastanak sloma mehanizma autoregulacije cerebralne vaskulature (35,36) te također može objasniti razvoj PRES-a u pacijenata koji primaju imunosupresivnu terapiju ili kemoterapiju te u sistemskim stanjima koja su karakterizirana oštećenjem endotela i odsustvom teške hipertenzije kao što su sepsa, preeklampsija i stanje nakon transplantacije koštane srži (37,38).

2.4. AVP (arginin / vazopresin hipersekrecija)

Nedavno je objavljena teorija o patofiziologiji PRES-a koja kao mogući mehanizam nastanka PRES-a predlaže arginin vazopresin (AVP) hipersekreciju. Mnoga stanja koja se povezuju s razvojem PRES-a, kao npr. sepsa i eklampsija, također se povezuju s AVP hipersekrecijom. Largeau i suradnici su u svom istraživanju pretpostavili da će povećana AVP sekrecija ili povećana gustoća AVP receptora dovesti do aktivacije vazopresina V1a s posljedičnom cerebralnom vazokonstrikcijom, endotelnom disfunkcijom i cerebralnom ishemijom s rezultirajućim citotoksičnim edemom što u konačnici može dovesti do povećane propusnosti endotela i naknadnog vazogenog edema. Ova teorija je značajna po tome što stvara mogućnost za farmakološko liječenje PRES-a tako što bi lijekovi ciljano djelovali na AVP put (39).

Iako je patofiziologija PRES-a i dalje kontroverzna tema te točan patofiziološki mehanizam nastanka ostaje nerazjašnjen, pri čemu treba imati na umu da se može raditi o kombinaciji međusobno povezanih procesa zbog heterogene prirode ovog poremećaja, u načelu je prihvaćeno da je posrijedi disfunkcija krvno-moždane barijere koja rezultira nastankom vazogenog edema s predominantno zahvaćenom posteriornom cirkulacijom središnjeg živčanog sustava, bez obzira na to da li je u podlozi arterijska hipertenzija ili oštećenje endotela uzrokovano cirkulirajućim toksinima (1).

3. Radiološke karakteristike PRESa

Nalaz promjena na radiološkim snimkama pomaže u postavljanju prave dijagnoze PRES-a i isključivanju drugih sindroma sa sličnom kliničkom slikom i patofiziološkim značajkama. Kompjutorizirana tomografija (CT) često je prva pretraga koja će se napraviti u pacijenata s akutnom prezentacijom neuroloških simptoma te će se u pacijenata s PRES-om najčešće vidjeti hipodenzna lezija bijele tvari u zahvaćenim regijama (40). Međutim, za najbolji prikaz promjena u pacijenata s PRES-om potrebno je napraviti magnetsku rezonancu (MR) (41).

PRES se tipično manifestira kao bilateralni i simetrični vazogeni edem koji zahvaća supkortikalnu bijelu tvar i koji je smješten u posteriornim hemisferama mozga s pretežitim zahvaćanjem parijetalnih i okcipitalnih režnjeva (42). Međutim, paramedijalni dio okcipitalnog režnja obično nije zahvaćen što pomaže u razlikovanju PRES-a od bilateralnih posteriornih infarkta mozga (43). Na MR-u se te promjene najčešće prikazuju kao fokalne ili konfluentne hiperintenzne lezije u supkortikalnoj bijeloj tvari u T2 i FLAIR sekvenci pretežito u posteriornim regijama mozga (44). Često su uz posteriozne dijelove hemisfera edemom zahvaćeni i frontalni režnjevi (do 68%), posebno gornji frontalni girus te iako su neuobičajene, sve se više opisuju i izolirane lezije stražnje lubanjske jame (18,45). U manjeg broja pacijenata lezije mogu biti prisutne u temporalnim režnjevima (45).

Osim tipičnog posteriornog obrasca PRES-a u kojemu su pretežito zahvaćeni parijetalni i okcipitalni režnjevi, na MR-u se mogu uočiti i drugi obrasci distribucije lezija koje su u svojem radu opisali Bartynski i Boardman (45). Isto tako, primjenom FLAIR sekvenci na MR-u poboljšana je senzitivnost i omogućena je detekcija perifernih i kortikalnih lezija za koje se pokazalo da su puno češće nego što se mislilo samo na temelju T2 sekvenci te su uočeni i drugi obrasci distribucije edema osim tipičnog simetričnog vazogenog edema koji zahvaća supkortikalnu bijelu tvar (18). Prema tome, opisana su četiri radiološka nalaza PRES-a, a to su holohemisferični obrazac, obrazac superiornog frontalnog sulkusa, tipični dominantno parijeto-okcipitalni obrazac i parcijalni ili asimetrični izražaj primarnog obrasca PRES-a. U holohemisferičnom obrascu vazogeni edem zahvaća frontalni, parijetalni i okcipitalni režanj.

Obrazac superiornog frontalnog sulkusa karakteriziran je naglašenom zahvaćenošću frontalnog režnja s varijabilnom zahvaćenošću parijetalnog i okcipitalnog režnja, a parcijalni ili asimetrični izražaj primarnog obrasca PRES-a odnosi se na bilateralni, odnosno unilateralni nedostatak signala u parijetalnim ili okcipitalnim režnjevima (45).

PRES se na radiološkim snimkama može manifestirati na atipičan način, bilo da se radi o regiji koja je zahvaćena promjenama ili o prisutnosti različitih vrsta lezija koje nisu povezane s vazogenim edemom, a dodatno kompliciraju kliničku sliku kao što su cerebralno krvarenje, restrikcija difuzije ili imbibicija kontrastom (46,47).

Atipične regije koje mogu biti zahvaćane promjenama u PRES-u uključuju moždano deblo, mali mozak, bazalne ganglije, talamus, corpus callosum te kralježničnu moždinu. McKinney i suradnici proveli su studiju na 124 pacijenata s PRES-om te su na radiološkim snimkama u čak 4% pacijenata primijetili zahvaćenost moždanog debela i bazalnih ganglija bez prisutnosti kortikalnog ili supkortikalnog edema (48). Također su proveli dodatno istraživanje nad skupinom od 76 pacijenata s PRES-om te su na radiološkim snimkama pronašli da je talamus bio zahvaćen u 30,3% pacijenata, mali mozak u 34,2%, moždano deblo u 18,4%, a bazalni gangliji u 11,8% s unilateralnim zahvaćanjem u 2,6% (7). Liman i suradnici napravili su kohortno istraživanje nad skupinom od 96 pacijenata kojima je utvrđen PRES te su u preko 50% pacijenata pronašli promjene koje su bile smještene infratentorijalno pretežito u malom mozgu i ponsu, a u oko 25% pacijenata bili su zahvaćeni bazalni gangliji i talamus (8). Kastrup i suradnici su u svojem istraživanju opisali zahvaćenost bazalnih ganglija u 1,6% i malog mozga u 6,5% pacijenata (9). Zahvaćenost kralježnične moždine u pacijenata s PRES-om je iznimna te je opisano svega nekoliko slučajeva gdje su pronađena konfluentna i ekspanzivna područja pojačanog signala u centralnom dijelu kralježnične moždine u T2 sekvenci na MR-u (49).

Jedna od komplikacija PRES-a je cerebralno krvarenje, a opisano je nekoliko vrsta kao što su veliki hematomi s kompresijom okolnih struktura, subarahnoidalno krvarenje (SAH) ili multiple mikrohemoragije (<5 mm) najčešće točkastog tipa (50). Ukupna stopa cerebralnih krvarenja u pacijenata s PRES-om kreće se od 15 do 65% pri čemu veći postotak odražava veći broj

prijavljenih slučajeva (51). Točan mehanizam nastanka cerebralnog krvarenja u PRES-u i dalje nije poznat. U studiji koju su Hefzy i suradnici proveli nad skupinom od 151 pacijenta, zabilježeno je 15% slučajeva cerebralnog krvarenja pri čemu je incidencija bila najveća u slučaju imunosupresije i to češće nakon transplantacije koštane srži nego nakon transplantacije solidnih organa. U pacijenata s normalnim, blago povišenim ili izrazito povišenim krvnim tlakom nije uočena razlika u incidenciji cerebralnih krvarenja (46). McKinney i suradnici su uočili da je udio pacijenata u kojih se razvilo cerebralno krvarenje bio puno veći (64,5%) zahvaljujući povećanoj primjeni SWI (engl. *susceptibility-weighted imaging*) koji je osjetljiviji za detekciju krvarenja (52).

Osim toga, PRES može biti kompliciran i razvojem citotoksičnog edema na što ukazuje restrikcija difuzije. Područja reducirane difuzije su obično mala i točkasta te se nalaze unutar konfluentnih lezija vazogenog edema. Budući da je vazogeni edem karakterističan nalaz u pacijenata s PRES-om, u razlikovanju vrsta edema pomaže nam MR u FLAIR, DWI (engl. *diffusion-weighted imaging*) i ADC (engl. *apparent diffusion coefficient*) sekvenci. Izointenzni ili hiperintenzni signal u DWI te hiperintenzni signal u ADC sekvenci upućuju na vazogeni edem, dok su hiperintenzni signal u DWI i hipointenzni signal u ADC sekvenci obilježje citotoksičnog edema (53). Prema podacima iz prethodno objavljenih studija, u približno 10 – 33% pacijenata s PRES-om došlo je do razvoja citotoksičnog edema (54,55), a smatra se da nastaje kao posljedica kasno započetog liječenja zbog čega nastaje perzistentna hiperferpuzija i oštećenje mikrovaskulature uzrokovano pritiskom vazogenog edema na okolno tkivo što u konačnici rezultira ishemijom koja može progredirati u infarkt mozga (7).

Superficialna leptomeningealna imbibicija najčešći je oblik, a osim nje opisuje se i nodularni oblik te u trećine pacijenata kombinirana leptomeningealna i kortikalna imbibicija kontrastom (47,49).

Na MR angiografiji često se u pacijenata s PRES-om mogu uočiti vaskulopatske promjene. Bartynski i suradnici su u svojem istraživanju u 87% pacijenata opisali postojanje difuznog ili fokalnog vazospazma (56).

Važno je prepoznati atipične radiološke karakteristike PRES-a jer u suprotnom može doći do kasnog postavljanja pravilne dijagnoze i do odgode u započinjanju liječenja te se smanjuje mogućnost reverzibilnosti stanja što u konačnici rezultira lošim ishodom pacijenta.

4. Etiologija PRESa

4.1. PRES i povišeni krvni tlak

PRES je rijedak sindrom, međutim uzroci su mnogobrojni. Najčešća stanja koja se povezuju s razvojem PRES-a su umjerena do teška hipertenzija, preeklampsija, eklampsija, terapija imunosupresivnim i citotoksičnim lijekovima najčešće u pacijenata oboljelih od tumora hematopoetskog sustava, transplantacija koštane srži, matičnih stanica ili solidnih organa, infekcija s razvojem sepse i šoka, autoimune bolesti te bolesti bubrega koje u konačnici mogu dovesti do renalne insuficijencije (10,42,57) (tablica 1). U svojoj su studiji Fugate i suradnici ustanovili da je hipertenzija bila uzročni čimbenik u 61% pacijenata, citotoksični lijekovi u 19%, sepsa u 7%, preeklampsija ili eklampsija u 6% te višestruko zatajenje organa u 1% pacijenata, a autoimune bolesti bile su prisutne u 45% pacijenata (43).

Tablica 1 Stanja povezana s PRES-om

Stanja povezana s PRES-om
Hipertenzija
Citotoksični i imunosupresivni lijekovi
Preeklampsija/eklampsija
Akutno ili kronično zatajenje bubrega
Infekcija (sepsa, šok)
Autoimune bolesti (sistemski eritematozni lupus (SLE), polyarteritis nodosa (PAN), krioglobulinemija, granulomatoza s poliangitisom (GPA))
Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)
Hemolitično-uremični sindrom (HUS)
Porfirija (79,80)
Hiperkalcemija (81), hipomagnezijemija (82,83)
Transplantacija (koštane srži, matičnih stanica, solidnih organa)

Jedna od teorija o mehanizmu nastanka PRES-a navodi hipertenziju i zatajenje autoregulacije cerebralnog krvnog protoka kao glavni uzrok PRES-a, ali unatoč tome što je umjerena do teška hipertenzija često prisutna u pacijenata pri prezentaciji simptoma, PRES se isto tako može razviti u pacijenata s normalnim vrijednostima srednjeg arterijskog tlaka (42). Prema tome, pretpostavlja se da su brzi i nagli porasti tlaka, odnosno fluktuacije krvnog tlaka značajniji u nastanku PRES-a u odnosu na apsolutnu vrijednost krvnog tlaka (58,59). Osim toga, važnu ulogu u cijelom procesu ima i postotak povišenja krvnog tlaka u odnosu na početnu vrijednost kao i težina hipertenzije (14). Iako su neki pacijenti s PRES-om pri prezentaciji normotenzivni, u većine tih pacijenata krvni tlak je povišen u odnosu na početnu vrijednost, dok je manji dio pacijenata prilikom prezentacije zaista normotenzivan, a ponekad čak i hipotenzivan (4,42). Međutim, prema nekim istraživanjima čini se da je PRES možda češći u pacijenata s različitim komorbiditetima kao što su sistemski eritematozni lupus (SLE) (63,64,68), krioglobulinemija (65), trombotična trombocitopenična purpura (TTP) (33) i hemolitično-uremični sindrom (HUS) (66,67) te u pacijenata koji uzimaju imunosupresivne i citotoksične lijekove kao što su ciklosporin (68,69) ili cisplatin (28). Isto tako, primijetili su da u pacijenata s PRES-om koji boluju od hipertenzije postoji veća učestalost od razvoja zatajenja bubrega što može upućivati na ulogu volumnog preopterećenja, poremećaja elektrolita ili uremije (70).

4.2. PRES i komorbiditeti

Razvoj PRES-a opisan je u pacijenata koji su u sklopu liječenja od malignih ili reumatoloških bolesti te nakon transplantacije koštane srži, matičnih stanica i solidnih organa uzimali imunosupresivne i imunomodulatorne lijekove (43) (tablica 2). Ti lijekovi imaju dobro poznat neurotoksični učinak koji ipak nije u potpunosti razjašnjen. Pacijenti mogu razviti PRES nakon nekoliko mjeseci korištenja tih lijekova, a da pritom cijelo vrijeme održavaju terapijsku razinu lijekova što znači da povišene, odnosno toksične razine lijeka nisu potrebne za nastanak PRES-a. Isto tako, nije se pokazalo da prijašnje izlaganje lijeku ima protektivni učinak (18). Jedan od najčešćih imunosupresivnih agensa koji se povezuje s nastankom PRES-a je ciklosporin. On je izuzetno nefrotoksičan i neurotoksičan, a indiciran je nakon transplantacije solidnih organa i koštane srži te u prevenciji odbacivanja presatka nakon presađivanja solidnih organa i nakon

alogenog presađivanja koštane srži i matičnih stanica te u prevenciji reakcije presatka protiv primatelja (GVHD) (69). Pokazalo se da hipertenzija, hipomagnezijemija i hipokolesterolemija pojačavaju neurotoksični učinak ciklosporina, a ciklosporin zauzvrat može pogoršati hipertenziju tako što inhibira stvaranje dušikovog oksida (71). Drugi česti kemoterapeutici koji se povezuju s nastankom PRES-a su lijekovi koji sadrže platinu, CHOP/R-CHOP režimi (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon ili prednizolon, rituksimab) i gemcitabin (72,73). Osim njih, PRES može nastati i pri primjeni drugih lijekova kao što su sirolimus (75), takrolimus (76), interferon alfa, bevacizumab (74,77) te inhibitori tirozin kinaze (pazopanib sorafenib, sunitinib) (43).

Tablica 2 Citotoksični i imunosupresivni lijekovi koji se povezuju s PRES-om

Citotoksični i imunosupresivni lijekovi koji se povezuju s PRES-om
Bevacizumab
Cisplatin
Ciklosporin A
Citarabin
Docetaksel
Gemcitabin
Interferon alfa
Irinotekan
Ipilimumab
Karboplatin
Metotreksat
Paklitaksel
Prednizon
Rituksimab
Sirolimus
Sorafenib
Takrolimus
Vinkristin

Autoimune bolesti koje povezujemo s razvojem PRES-a uključuju sistemski eritematozni lupus (SLE), kriglobulinemiju, nodozni poliarteritis (PAN), trombotičnu trombocitopeničnu purpuru (TTP), granulomatozu s poliangitisom (GPA), upalne bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerativni kolitis), reumatoidni artritis (RA), Sjörgenov sindrom te optički neuromijelitis (43). Visok postotak pacijenata s PRES-om koji boluju od nekog autoimunog poremećaja podupire teoriju o endotelnoj disfunkciji kao mehanizmu nastanka PRES-a, međutim i dalje nije jasno da li je primarni uzrok nastanka PRES-a prisutnost jednog od tih poremećaja ili je razvoj PRES-a posljedica uzimanja lijekova koji se koriste u terapiji tih bolesti. Leroux i suradnici su proveli istraživanje nad skupinom od 46 pacijenata sa SLE-om u kojih je došlo do razvoja PRES-a, ali sama uloga SLE-a u nastanku PRES-a nije bila jasna jer je 95% pacijenata u svojoj anamnezi već imalo arterijsku hipertenziju, 91% smanjenu bubrežnu funkciju, 54% je primalo imunosupresivnu terapiju, a 43% intravenski steroide (61).

PRES se isto tako opisivao i u stanjima sepse te akutne i kronične bolesti bubrega (43,78). U pacijenata koji boluju od SLE, bubrežna disfunkcija predstavlja osobito važan čimbenik rizika (78).

PRES se može pojaviti u bilo kojoj dobnoj skupini pa su tako opisani slučajevi PRES-a i u pedijatrijskoj populaciji. Unatoč tome što je većina slučajeva PRES-a u pedijatrijskoj populaciji opisana u onkoloških pacijenata, posebno u onih nakon transplantacije matičnih stanica (60,61), istraživanje koje su proveli Gupta i suradnici pokazalo je da su bolesti bubrega najvjerojatnije najčešći uzrok PRES-a u pedijatrijskoj populaciji (62).

5. Klinička slika

PRES je akutni ili subakutni neurološki poremećaj koji se može pojaviti u svim dobnim skupinama, ali najčešće pogađa osobe mlađe ili srednje životne dobi (84). Javlja se češće u ženama i nakon isključenja pacijentica s eklampsijom i preeklampsijom (3).

PRES se prezentira raznim, nespecifičnim neurološkim simptomima koji se brzo razvijaju kroz nekoliko sati ili dana, a najčešće su to glavobolja, oslabljena vidna oštrina i poremećaji vidnog polja s posljedičnim gubitkom vida te u težim slučajevima također može doći do nastanka epileptičkih napadaja, promijenjenog mentalnog statusa, poremećaja stanja svijesti te žarišnih neuroloških ispada (1). Budući da su simptomi nespecifični, prisutnost hipertenzije, bubrežnog zatajenja, oštećenja vida te podatak o uzimanju imunosupresivnih lijekova ili primanju kemoterapije mogu upućivati na to da se u pozadini zbivanja nalazi PRES (5).

Glavobolja je tipično konstantna, umjerene do teške jačine, nelokalizirana i ne reagira na analgetike (87). Epileptički napadaji su često jedan od prvih simptoma prilikom prezentacije bolesti te su obično generalizirani toničko-klonički i ograničenog trajanja, a mogu započeti i kao žarišni epileptički napadaji. Napadaji se javljaju rano nakon početka bolesti te prestaju spontano ili nakon primjene terapije tijekom prvih 24 sata. Recidivi napadaja i kronična epilepsija su rijetki pa se smatra da dugotrajna antiepileptička terapija nije opravdana. Epileptički napadaji u PRES-u su česti, ali nisu povezani s lošijom prognozom. Međutim, manji broj pacijenata koji imaju blaži oblik bolesti, uopće nema napadaje (87,88). Isto tako, zabilježeni su slučajevi epileptičkog statusa s povoljnim ishodom ako se na vrijeme prepozna i započne s liječenjem (89). Oštećenje vida je često te se u nekih pacijenata mogu pojaviti slabljenje vida, hemianopsija (odnosno ispad polovice vidnog polja na jedno ili oba oka), aure, vidne halucinacije i kortikalna sljepoća koja može biti praćena vizualnom agnozijom kada pacijent tvrdi da može vidjeti, a zapravo je slijep. Vizualna agnozija poznata je kao Antonov sindrom, a upućuje na oštećenje okcipitalnog režnja. Fundoskopski pregled je često normalan, posebno kod pacijenata s kroničnom hipertenzijom ili eklampsijom, međutim, u nekih se može naći edem papile s popratnim eksudatima i retinalnim krvarenjima u obliku plamena (87,90). Promijenjeno stanje svijesti može se prezentirati kao blaga

somnolencija, zbunjenost i uznemirenost, a u ekstremnim slučajevima može napredovati sve do stupora i kome (3).

Žarišni neurološki ispadi su rijetki. Duboki tetivni refleksi mogu biti živahni, a Babinskijev refleks može biti pozitivan (87). Opisano je nekoliko slučajeva PRES-a u kojima su pacijenti uz tipične simptome navodili neke neobične neurološke znakove i simptome koji se odnose na leđnu moždinu kao što su slabost mišića, nekoordinirani pokreti udova i neurogeni mjehur, stoga su znanstvenici predložili novi sindrom pod nazivom PRES sa zahvaćenošću leđne moždine (PRES-SCI) (91).

Više od 90% pacijenata s PRES-om prezentira se tipičnim kliničkim i radiološkim karakteristikama te je prognoza bolesti generalno dobra, međutim, tijek kliničke slike ovisi o pridruženim komorbiditetima i precipitirajućim čimbenicima. PRES je najčešće reverzibilno stanje (70-90% slučajeva) s monofazičnim tijekom bolesti te će se nakon uklanjanja uzročnog čimbenika stanje pacijenta stabilizirati unutar nekoliko dana do tjedana (6,84). Međutim, u jednoj su studiji recidivi zabilježeni u 8% slučajeva (85), a u pacijenata u kojih je došlo do razvoja komplikacija kao što je cerebralno krvarenje, zabilježeno je trajno neurološko oštećenje (uključujući epilepsiju) i smrt u 3-6% slučajeva (11,35). Smrt može nastati kao posljedica opsežnog edema mozga, cerebralnog krvarenja ili kao komplikacija osnovne bolesti (86).

Komplikacije PRES-a kao što su cerebralno krvarenje, zahvaćenost moždanog debla, opsežni vazogeni edem koji pritišće okolno tkivo mozga, ishemija mozga, restrikcija difuzije te razvoj citotoksičnog edema povezane su s lošijim ishodom bolesti. Opsežni vazogeni edem definira se kao zahvaćenost pet ili više područja (6,91). Neuroradiološki kriteriji za PRES s lošim ishodom uključuju vazogeni edem koji pritišće okolno tkivo i uzrokuje ishemiju mozga koja može progredirati u infarkt mozga, cerebralno krvarenje koje stvara pritisak na okolno tkivo, brisanje bazalnih cisterni te transtentorijalnu i tonzilarnu hernijaciju (92). Hefzy i suradnici u svojem su istraživanju otkrili da je 23% pacijenata s PRES-om u kojih je došlo do razvoja cerebralnog krvarenja imalo loš klinički ishod, pri čemu je šest od sedam pacijenata na kraju i umrlo (46). U istraživanju koje su proveli Covarrubias i suradnici, opisana su tri slučajeva PRES-a s opsežnim edemom moždanog debla, pri čemu je dvoje pacijenata na kraju preminulo, a isto tako smrt je

zabilježena u 50% pacijenata kod koji su pronađena područja reducirane difuzije (18). Pacijentice s preeklampsijom, odnosno eklampsijom imaju lakšu kliničku sliku te se smatra da su oba stanja povezana s boljim ishodom u pacijentica s PRES-om. Uzrok tog fenomena nije poznat, ali vjeruje se da može biti posljedica razlike u patofiziološkom mehanizmu ili zbog pažljivijeg praćenja simptoma i znakova eklampsije i preeklampsije u trudnica. Osim toga, neki znanstvenici smatraju da brzo sniženje krvnog tlaka uzrokovano hitnim porodom također može poboljšati ishod pacijentica s PRES-om (93).

Povremeno se može primijetiti loš ishod u pacijenata s PRES-om koji na MR-u pokazuju značajnu regresiju lezija. Taj nesklad između reverzibilnosti radioloških promjena i dobre prognoze uglavnom je posljedica komorbiditeta i komplikacija vezanih uz osnovnu bolest (18). Loš ishod često je povezan s kemoterapijom i sepsom jer takvi pacijenti u svojoj anamnezi imaju ozbiljne i teške zdravstvene probleme (84,86). Opisan je slučaj pacijentice s kasnije dijagnosticiranim karcinomom pluća malih stanica koja se prezentirala s nespecifičnim bolovima u mišićima nogu i ruku te poteškoćama u hodu i govoru popraćenima općom slabošću koji su trajali unatrag deset mjeseci. Na MR-u su prikazane multiple male hiperintenzne lezije u T2 i FLAIR sekvenci obostrano u bijeloj tvari velikog mozga. Na ponovljenoj MR mozga tri tjedna nakon prijema, prikazale su se velike multiple konfluirajuće hiperintenzne lezije u supkortikalnoj bijeloj tvari predominantno u posteriornim regijama, ali i u frontalnim režnjevima i malom mozgu s minimalnom zahvaćenošću temporalnih režnjeva. Zbog lošeg općeg stanja uvjetovanog osnovnom bolešću, pacijentica je liječena intravenskim kortikosteroidima te imunoglobulinima što je dovelo do značajne regresije prikazanih lezija na kontrolnom MR-u, ali minimalnog poboljšanja kliničke slike te je pacijentica preminula (94).

6. Dijagnostički algoritam kod sumnje na PRES

6.1. Neuroslikovni nalazi

Budući da su klinička slika i neuroradiološke karakteristike PRES-a nespecifične, važno je posumnjati na PRES u pacijenata koji se prezentiraju s glavoboljom, smetnjama vida, zbunjenošću i epileptičkim napadajima, a pritom u anamnezi postoji podatak o hipertenziji, bolesti bubrega ili uzimanju imunosupresivnih ili citotoksičnih lijekova (87).

Kompjutorizirana tomografija (CT) bez kontrasta često je prva neuroradiološka pretraga koja se izvodi u pacijenata koji se prezentiraju s akutnim neurološkim simptomima. Međutim, iako se radiološke karakteristike PRES-a mogu prikazati na CT-u, magnetska rezonanca (MR) mozga pruža najbolji prikaz tih abnormalnosti jer omogućuje bolji anatomski prikaz i pruža veću osjetljivost u usporedbi s CT-om te isto tako pomaže u diferencijalnoj dijagnostici PRES-a od ostalih stanja koja svojom kliničkom slikom i patofiziološkim značajkama nalikuju na PRES (40). Upravo zato je kod sumnje na PRES bitno napraviti MR u T2 i FLAIR (engl. *fluid-attenuated inversion recovery*) sekvenci, a ako je dostupan može se napraviti MR u DWI (engl. *diffusion-weighted imaging*) i ADC (engl. *apparent diffusion coefficient*) sekvenci, jer su korisni za diferencijaciju vazogenog od citotoksičnog edema u PRES-u (84). Budući da radiološke karakteristike PRES-a nisu specifične, većinom je potrebno ponoviti MR mozga te se s liječenjem očekuje regresija radioloških promjena u roku nekoliko dana do tjedana. Atipični nalazi MR-a te neuspješno liječenje trebali bi potaknuti na razmatranje drugih stanja.

6.2. Laboratorijski nalazi

Od laboratorijskih nalaza poželjno je napraviti kompletnu krvnu sliku (KKS), elektrolite, kreatinin, test urea nitrat u krvi (BUN) i testove jetrene funkcije kako bismo mogli isključiti toksično-metaboličku encefalopatiju. Isto tako, neka stanja kao sepsa, zatajenje bubrega, hiponatrijemija, akutna ishemija mezenterija i druga mogu pogoršati neurološki status te ih je upravo zato važno identificirati (87).

6.3. Neurofiziološka obrada

Zbog velike učestalosti epileptičkih napadaja radi se elektroencefalografija (EEG), pogotovo u pacijenata s trajno promijenjenim stanjem svijesti kako bi se isključio nekonvulzivni epileptički status (87).

Lumbalna punkcija nije potrebna u svih pacijenata sa sumnjom na PRES, međutim napraviti će se ako postoji sumnja na meningitis, encefalitis ili malignu bolest. U PRES-u analiza cerebrospinalnog likvora (CSL) tipično pokazuje umjerenu proteinorahiju bez pleocitoze (95).

Tehnike slikovnog prikaza krvnih žila kao što su CT-angiografija i MR-angiografija nisu uvijek potrebne u evaluaciji pacijenata s PRES-om, ali bi se trebale napraviti u slučaju sumnje na sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrukcije (RCVS) (87).

U teškim i nejasnim slučajevima dodatno se mogu učiniti CT/MR perfuzija, MR spektroskopija, MR SWI (engl. *susceptibility weighted imaging*) sekvenca, SPECT (engl. *single-photon emission computed tomography*) i PET/CT (engl. *positron emission tomography*) (1).

7. Diferencijalna dijagnoza PRESa

Diferencijalna dijagnostika PRES-a je široka, zahvaljujući nespecifičnim simptomima i radiološkim nalazima, a obuhvaća stanja kao što su ishemija mozga, tromboza cerebralnih venskih sinusa (tCVS), hipertenzivna encefalopatija, eklampsija, meningitis, encefalitis, vaskulitis, demijelinizacijske bolesti, toksična ili metabolička encefalopatija, sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (RCVS), progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) te maligne bolesti središnjeg živčanog sustava (1).

U razlikovanju PRES-a od akutne ishemije važnu ulogu ima MR mozga u DWI i ADC sekvenci. Akutna ishemija mozga obično je karakterizirana citotoksičnim edemom i restrikcijom difuzije koji se u DWI sekvenci prikazuju kao hiperintenzni signal, a u ADC sekvenci kao hipointenzni signal, dok se vazogeni edem koji je karakterističan za PRES u DWI i ADC sekvenci prikazuje kao hiperintenzni signal (57). Osim toga, akutna ishemija obično je unilateralna i ograničena na jedno opskrbno područje. Međutim, PRES isto može biti kompliciran razvojem citotoksičnog edema, stoga je važno prepoznati atipične radiološke karakteristike PRES-a kako bi se na vrijeme moglo započeti s pravilnim liječenjem (1).

Tromboza cerebralnih venskih sinusa rijetka je bolest koja se češće javlja u žena, a rizični čimbenici uključuju uzimanje oralnih kontraceptiva, peripartalno razdoblje, prokoagulantna stanja i bolesti, maligne bolesti, infekcije i dehidraciju. Klinička slika ovisit će o lokalizaciji tromboze, ali glavobolja predstavlja vodeći simptom. Najčešće je zahvaćen gornji sagitalni sinus, a na drugom je mjestu transversalni sinus, međutim skoro dvije trećine pacijenata ima zahvaćeno više cerebralnih sinusa. Na MR-u mozga prisutan je predominantno citotoksičan edem koji može biti kombiniran sa znakovima vazogenog edema. U slučaju postojanja sumnje na trombozu cerebralnih venskih sinusa, potrebno je napraviti MR venografiju ili CT venografiju kako bi se na vrijeme započela dugotrajna antikoagulantna terapija (97).

Između hipertenzivne encefalopatije i PRES-a postoji značajno preklapanje, a bitno je da se u oba slučaja započne s liječenjem hipertenzije. Naglo nastala hipertenzija ili visoke oscilacije krvnog

tlaka predstavljaju rizik za razvoj hipertenzivne encefalopatije. Akutno naglo povišenje krvnog tlaka iznad gornje granice raspona vrijednosti mehanizma autoregulacije cerebralnog protoka krvi, dovest će do razvoja edema mozga i simptoma kao što su glavobolja, mučnina i povraćanje te u težim slučajevima epileptički napadaji i koma (20,87).

Pacijentice s preeklampsijom, odnosno eklampsijom u koji je došlo do razvoja PRES-a imaju bolji ishod nego pacijenti koji razviju PRES u drugim okolnostima, a neki znanstvenici smatraju da bi PRES mogao biti indikator eklampsije, čak i kad drugi znakovi eklampsije kao što su proteinurija i hipertenzija nisu prisutni (87,93).

Infektivni, paraneoplastički ili autoimuni encefalitis također mogu biti uzročnici epileptičkih napadaja te promjena u mentalnom statusu. U pacijenata s infekcijom obično je uz neurološke simptome prisutna i vrućica. Uz MR mozga, potrebno je učiniti lumbalnu punkciju te biokemijsku, citološku i mikrobiološku analizu cerebrospinalnog likvora (CSL) (87).

Akutni diseminirani encefalomijelitis (ADEM) je upalna demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava koja se najčešće javlja nakon prethodne infekcije ili cijepljenja, a karakterizirana je naglo nastalom glavoboljom, promijenjenim mentalnim statusom te multifokalnim neurološkim ispadima. Epileptički napadaji su rijetki, ali mogu se dogoditi (87). Na MR-u mozga prisutan je nalaz difuznog bilateralnog asimetričnog vazogenog edema bijele tvari mozga, dok se PRES tipično očituje kao bilateralni i simetrični vazogeni edem supkortikalne bijele tvari u posteriornim hemisferama mozga (1).

Reverzibilni cerebralni vazokonstriksijski sindrom (RCVS), otprije poznat kao Call-Flemmingov sindrom, klinički je sindrom koji je karakteriziran akutnom naglo nastalom glavoboljom sa ili bez žarišnih neuroloških ispada i epileptičnih napadaja. Unatoč uglavnom dobroj prognozi, može dovesti do komplikacija kao što su ishemijski ili hemoragijski moždani udar, kortikalno subarahnoidalno krvarenje ili epileptičke atake. Akutna naglo nastala glavobolja je glavno obilježje RCVS-a, a definira se kao intenzivna glavobolja koja svoj maksimalni intenzitet doseže unutar jedne minute te traje dulje od pet minuta bez obzira na etiologiju. RCVS se češće javlja u

žena u dobi od 20 do 50 godina te je klinički tijek obično samoograničavajući, ali može doći do pojave recidiva, komplikacija pa čak i smrti. Učestalost ovog sindroma smatrala se niskom, međutim, zahvaljujući razvoju naprednijih neuroradioloških dijagnostičkih metoda dijagnosticira se sve češće. Patofiziološki mehanizam je nepoznat, ali smatra se da nastaje kao posljedica disfunkcije autoregulacije tonusa cerebralnih krvnih žila i oštećenja krvno-moždane barijere. Stanja koja se često povezuju s RCVS-om uključuju postpartalno razdoblje (postpartalna angiopatija), traumatsku povredu mozga ili stanje nakon neurokirurških zahvata te vazospazam nakon primjene serotonergika, simpatomimetika ili nekih drugih lijekova kao što su intravenski imunoglobulini ili ciklosporini. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i neuroslikovne obrade koja obuhvaća MR mozga, MR angiografiju i CT angiografiju, a zlatni standard čini cerebralna digitalna subtraksijska angiografija (DSA) koja prikazuje multifokalne vazokonstrikcije krvnih žila mozga. Isto tako, treba obratiti pozornost na činjenicu da PRES i RCVS imaju slične kliničke i patofiziološke značajke te da se mogu pojaviti istovremeno što može dovesti do postavljanja pogrešne dijagnoze (84,96).

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML) zahvaća predominantno parijetalne i okcipitalne režnjeve te pokazuje sklonost zahvaćanju supkortikalne bijele tvari kao i PRES, ali se od PRES-a razlikuje po tome što su promjene više unilateralne i asimetrične (1).

Maligne bolesti središnjeg živčanog sustava kao što su limfom središnjeg živčanog sustava, karcinomatozni meningitis i gliomatoza mozga razvijaju se sporije u odnosu na PRES, a dijagnoza se postavlja pregledom cerebrospinalnog likvora i biopsijom mozga (87).

Akutna toksična leukoencefalopatija predstavlja skupinu stanja koja nastaju kao posljedica izlaganja raznim neurotoksičnim agensima kao što su ugljični monoksid (CO), aromatski ugljikovodici (npr. toluen), benzodiazepini, amfetamini, opijati (heroin), olovo, kemoterapeutici (cisplatin, metotreksat) i zračenje. Ti agensi dovode do oštećenja bijele tvari mozga i nastanka sindroma koji se svojim kliničkim i radiološkim karakteristikama preklapa s PRES-om (97,98).

8. Terapijski pristup PRESu

Liječenje PRES-a usmjereno je na uklanjanje primarnog uzroka ako je moguće. Ako se uzrok ukloni, prognoza je generalno dobra te u roku od nekoliko tjedana dolazi do poboljšanja kliničke slike i regresije promjena na MR-u mozga (96,99). Preporuke za liječenje PRES-a bazirane su na opservacijskim podacima i ovise o primarnom uzroku PRES-a za svaki pojedini slučaj (87). Poseban naglasak stavlja se na praćenje krvnog tlaka i prevenciju epileptičkih napadaja, a ako je potrebno provodi se bubrežna nadomjesna terapija (hemodijaliza, peritonealna dijaliza) (99,103).

U pacijenata s hipertenzijom liječenje je usmjereno na korekciju sistemnoga krvnog tlaka, a kako bi se izbjegao rizik od nastanka ishemijskog moždanog udara zbog prebrzog sniženja krvnog tlaka, potrebno ga je postupno i pažljivo sniziti. Nagli pad krvnog tlaka također povećava rizik od nastanka koronarnog i bubrežnog ishemijskog oštećenja. U pacijenata s malignom hipertenzijom, cilj je sniziti srednji arterijski tlak za 10-20% u prvom satu, a unutar 24 sata postići sniženje od oko 25% početnih izmjerenih vrijednosti. Međutim, u pacijenata s nižim vrijednostima hipertenzije ne postoje neke posebne smjernice kao za malignu hipertenziju. Liječenje hipertenzivne krize zasniva se na parenteralnoj primjeni antihipertenziva, a najčešće se upotrebljavaju urapidil (antagonist alfa-adrenergičkih receptora), labetalol (beta blokator) i nikardipin (blokator kalcijevih kanala). Oni se lako titiraju te su sigurni i učinkoviti u snižavanju krvnog tlaka. Peroralna antihipertenzivna terapija ima spor početak djelovanja te nije toliko učinkovita u terapiji hipertenzivne krize kao parenteralna antihipertenzivna terapija (1,87).

U pacijentica s preeklampsijom, odnosno eklampsijom liječenje je usmjereno na pravovremeni porođaj fetusa, kao i na korekciju sistemnoga krvnog tlaka, a za prevenciju epileptičkih napadaja može se dati magnezijev sulfat koji u ovim okolnostima ima prednost nad diazepamom i fenitoinom (100).

Terapija epileptičkih napadaja zasniva se na primjeni intravenskih benzodiazepina (diazepam), a pri odabiru lijeka važno je uzeti u obzir bubrežnu funkciju i komorbiditete pacijenata te sedacijski učinak antiepileptika i druge nuspojave (87). Terapija se najčešće ukida nakon povlačenja

simptoma i regresije lezija na MR-u mozga, obično nakon jednog do dva tjedna. Recidivi napadaja i kronična epilepsija su rijetki pa se smatra da dugotrajna antiepileptička terapija nije opravdana. Međutim, ako se nakon oporavka od PRES-a u pacijenata jave ponavljajući neprovocirani napadaji, opravdano je nastaviti ili započeti terapiju antiepilepticima (101).

Kod PRES-a koji je uzrokovan citotoksičnim ili imunosupresivnim lijekovima, brzo ukidanje terapije koja je izazvala ovaj poremećaj dovodi do kliničkog i radiološkog poboljšanja. Nakon uvođenja drugog lijeka, pacijenti se moraju pomno pratiti radi ponovne pojave PRES-a. Isto tako, ne preporuča se uvođenje onih lijekova za koje se zna da mogu izazvati PRES (87,102).

Osim toga, važno je na vrijeme prepoznati i liječiti stanja za koja se zna da doprinose razvoju i lošoj prognozi PRES-a kao što su poremećaji elektrolita, volumno opterećenje, uremija i sepsa. Hipomagnezijemija je čest nalaz u pacijenata s PRES-om, pa je korekcija dodatkom magnezija korisna u terapiji PRES-a (83,87).

Primjena kortikosteroida u liječenju PRES-a povezanog sa SLE-om pokazala je dobre rezultate. Ne postoje dovoljno pouzdani podatci o liječenju vazogenog edema kortikosteroidima (103).

9. Zaključak

PRES je rijedak sindrom heterogene etiologije koji se očituje karakterističnim nespecifičnim neurološkim simptomima i neuroradiološkim promjenama. Međutim, važno je imati na umu da PRES također može imati atipičnu radiološku sliku kako bi se na vrijeme postavila pravilna dijagnoza i započela terapija. Isto tako, u pacijenata s odgovarajućom kliničkom i radiološkom slikom treba obratiti pozornost na postojanje rizičnih čimbenika koji bi u liječnika trebali pobuditi sumnju na PRES kao što su hipertenzija, toksemija u trudnoći, bolesti bubrega, autoimune bolesti, uzimanje citotoksičnih ili imunosupresivnih lijekova, infekcija ili stanje nakon transplantacije solidnih organa, koštane srži ili matičnih stanica. PRES je obično reverzibilno stanje te je prognoza dobra ako se uzrok na vrijeme otkrije i ukloni. Međutim, u određenog broja pacijenata nije uvijek reverzibilan te je zabilježeno trajno neurološko oštećenje ili smrt, stoga je važno educirati liječnike o postojanju ovog sindroma kako ne bi došlo do odgode u započinjanju terapije i posljedičnog lošeg ishoda pacijenta. Patofiziologija PRES-a i dalje je kontroverzna tema, a točan patofiziološki mehanizam ostaje nerazjašnjen. Iako je u načelu prihvaćeno da se u pozadini procesa nalazi disfunkcija krvno-moždane barijere koja rezultira nastankom vazogenog edema s predominantno zahvaćenim posteriornim regijama hemisfera mozga, treba imati na umu da se može raditi o kombinaciji međusobno povezanih procesa. Unatoč tome što se PRES smatra rijetkim poremećajem, razvoj te sve veća dostupnost i primjena naprednih neuroradioloških dijagnostičkih metoda, posebno MR-e mozga, u kombinaciji s povećanom osviještenosti liječnika o ovom sindromu, pomažu u prepoznavanju i češćem dijagnosticiranju PRES-a, a isto tako mogu dati nove uvide u razumijevanje etiologije i patofiziologije PRES-a.

10. Zahvale

Prvenstveno se zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Zdravki Poljaković-Skurić na iskazanoj susretljivosti i pristupačnosti tijekom pisanja ovog diplomskog rada te na svim savjetima, uloženom vremenu i materijalima koje mi je omogućila.

Također, htjela bih se zahvaliti svojim prijateljima na svim lijepim trenucima koji su obilježili ovih posljednjih šest godina mog života.

Za kraj, htjela bih se zahvaliti svojoj obitelji, posebno svojim roditeljima, na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju, podršci i vjeri u moje sposobnosti koje su mi pružili ne samo tijekom studiranja već i cijelog mog života.

11. Literatura

1. Anderson RC, Patel V, Sheikh-Bahaei N, Liu CSJ, Rajamohan AG, Shiroishi MS, Kim PE, Go JL, Lerner A, Acharya J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Pathophysiology and Neuro-Imaging. *Front Neurol.* 2020 Jun 16;11:463. doi: 10.3389/fneur.2020.00463. PMID: 32612567; PMCID: PMC7308488.
2. Kabre R.S. and Kamble K.M., Gemcitabine and Cisplatin induced posterior reversible encephalopathy syndrome: A case report with review of literature *J Res Pharm Pract.* 2016 Oct-Dec; 5(4): 297–300
3. Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol.* 2008 Feb;65(2):205-10. doi: 10.1001/archneurol.2007.46. PMID: 18268188.
4. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Aug;21(7):1199-206.
5. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med.* 1996 Feb 22; 334(8):494-500.
6. Saad AF, Chaudhari R, Wintermark M. Imaging of Atypical and Complicated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Front Neurol.* 2019 Sep 4;10:964. doi: 10.3389/fneur.2019.00964. PMID: 31551919; PMCID: PMC6738024
7. McKinney AM, Short J, Truwit CL, McKinney ZJ, Kozak OS, SantaCruz KS, Teksam M. Posterior reversible encephalopathy syndrome: incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Oct;189(4):904-12. doi: 10.2214/AJR.07.2024. PMID: 17885064.
8. Liman TG, Bohner G, Heuschmann PU, Endres M, Siebert E. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *J Neurol.* 2012 Jan;259(1):155-64. doi: 10.1007/s00415-011-6152-4. Epub 2011 Jun 30. PMID: 21717193.

9. Kastrup O, Schlamann M, Moenninghoff C, Forsting M, Goericke S. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: The Spectrum of MR Imaging Patterns. *Clin Neuroradiol.* 2015 Jun;25(2):161-71. doi: 10.1007/s00062-014-0293-7. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24554281.
10. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Jun;29(6):1043-9. doi: 10.3174/ajnr.A0929. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18403560; PMCID: PMC8118813.
11. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015 Sep;14(9):914-925. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00111-8. Epub 2015 Jul 13. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2015 Sep;14(9):874. PMID: 26184985.
12. Paulson OB, Waldemar G, Schmidt JF, Strandgaard S. Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. *Am J Cardiol.* 1989 Feb 2;63(6):2C-5C. doi: 10.1016/0002-9149(89)90396-2. PMID: 2643850.
13. Kalimo H, Fredriksson K, Nordborg C, Auer RN, Olsson Y, Johansson B. The spread of brain oedema in hypertensive brain injury. *Med Biol.* 1986;64(2-3):133-7. PMID: 3747621.
14. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990; 2: pp. 161–192
15. Cipolla MJ. *The Cerebral Circulation.* Morgan & Claypool Life Sciences. 2009
16. Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Levasseur JE, Rosenblum WI, Patterson JL, Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol.* 1978; 234: pp. H371–H383
17. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, Jones JV, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res.* 1976 Jul;39(1):33-41. doi: 10.1161/01.res.39.1.33. PMID: 1277403.

18. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Jun-Jul;23(6):1038-48. PMID: 12063238; PMCID: PMC7976914.
19. Jones BV, Egelhoff JC, Patterson RJ. Hypertensive encephalopathy in children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Jan;18(1):101-6. PMID: 9010526; PMCID: PMC8337870.
20. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, Holman BL. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1992 Aug;159(2):379-83. doi: 10.2214/ajr.159.2.1632361. PMID: 1632361.
21. Toole JF. Lacunar syndromes and hypertensive encephalopathy. In: Toole JF, editor. *Cerebrovascular Disorders.* 5th ed. New York, NY: Raven; (1999). p. 342–55.
22. Bartyński WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, Shaddock RK, Lister J. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001 Nov-Dec;22(10):1901-14. PMID: 11733324; PMCID: PMC7973826.
23. Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, Lin W, Castillo M. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005 Apr;26(4):825-30. PMID: 15814928; PMCID: PMC7977102.
24. Engelter ST, Petrella JR, Alberts MJ, Provenzale JM. Assessment of cerebral microcirculation in a patient with hypertensive encephalopathy using MR perfusion imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Dec;173(6):1491-3. doi: 10.2214/ajr.173.6.10584788. PMID: 10584788.
25. Marra A, Vargas M, Striano P, Del Guercio L, Buonanno P, Servillo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome: the endothelial hypotheses. *Med Hypotheses.* 2014 May;82(5):619-22. doi: 10.1016/j.mehy.2014.02.022. Epub 2014 Mar 1. PMID: 24613735.
26. Park SJ, Pai KS, Kim JH, Shin JI. Could increased vascular endothelial growth factor induced by interleukin 17 be the cause of posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus? *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):870; author reply 871. doi: 10.3899/jrheum.111124. PMID: 22467951.

27. Tetsuka S, Ogawa T. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review with emphasis on neuroimaging characteristics. *J Neurol Sci.* 2019 Sep 15;404:72-79. doi: 10.1016/j.jns.2019.07.018. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31349066.
28. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamutsu M, Yasuda T, Yanagi T, Sobue G. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 Mar;19(3):415-7. PMID: 9541291; PMCID: PMC8338246.
29. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, DeGirolami U, Iaia A, Beckner KM, Bravo SM, Klufas RA, Chai RY, Repke JT. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology.* 2000 Nov;217(2):371-6. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv44371. PMID: 11058630.
30. Easton JD. Severe preeclampsia/eclampsia: hypertensive encephalopathy of pregnancy? *Cerebrovasc Dis.* 1998 Jan-Feb;8(1):53-8. doi: 10.1159/000015818. PMID: 9645984.
31. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Oct;159(4):908-14. doi: 10.1016/s0002-9378(88)80169-8. PMID: 3177546.
32. Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? *Br J Haematol.* 1995 Jun;90(2):244-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.1995.tb05143.x. PMID: 7540851.
33. Burrus TM, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Neurol.* 2010 Jul;67(7):831-4. doi: 10.1001/archneurol.2010.119. PMID: 20625089.
34. Hawley JS, Ney JP, Swanberg MM. Thrombotic thrombocytopenic purpura-induced posterior leukoencephalopathy in a patient without significant renal or hypertensive complications. *J Postgrad Med.* 2004 Jul-Sep;50(3):197-9. PMID: 15377805.
35. Fischer M, Schmutzhard E. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol.* 2017 Aug;264(8):1608-1616. doi: 10.1007/s00415-016-8377-8. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28054130; PMCID: PMC5533845.
36. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Semin Neurol.* 2011 Apr;31(2):202-15. doi: 10.1055/s-0031-1277990. Epub 2011 May 17. PMID: 21590625.

37. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Nov-Dec;27(10):2179-90. PMID: 17110690; PMCID: PMC7977225.
38. Mayama M, Uno K, Tano S, Yoshihara M, Ukai M, Kishigami Y, Ito Y, Oguchi H. Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;215(2):239.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.039. Epub 2016 Feb 20. PMID: 26902987.
39. Largeau B, Le Tilly O, Sautenet B, Salmon Gandonnière C, Barin-Le Guellec C, Ehrmann S. Arginine Vasopressin and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Pathophysiology: the Missing Link? *Mol Neurobiol*. 2019 Oct;56(10):6792-6806. doi: 10.1007/s12035-019-1553-y. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30924075.
40. Ho ML, Rojas R, Eisenberg RL. Cerebral edema. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Sep;199(3):W258-73. doi: 10.2214/AJR.11.8081. PMID: 22915416.
41. Dandoy CE, Linscott LL, Davies SM, Leach JL, Myers KC, El-Bietar J, Chima RS, Pate A, Nelson A, Wallace G, Wong HR, Jodele S. Clinical Utility of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome after Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Nov;21(11):2028-32. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.023. Epub 2015 Jul 27. PMID: 26226408; PMCID: PMC4634646.
42. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jun;29(6):1036-42. doi: 10.3174/ajnr.A0928. Epub 2008 Mar 20. PMID: 18356474; PMCID: PMC8118828.
43. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc*. 2010 May;85(5):427-32. doi: 10.4065/mcp.2009.0590. PMID: 20435835; PMCID: PMC2861971.
44. Lamy C, Oppenheim C, Méder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004 Apr;14(2):89-96. PMID: 15095552.

45. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Aug;28(7):1320-7. doi: 10.3174/ajnr.A0549. PMID: 17698535; PMCID: PMC7977645.
46. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Aug;30(7):1371-9. doi: 10.3174/ajnr.A1588. Epub 2009 Apr 22. PMID: 19386731; PMCID: PMC7051550.
47. Karia SJ, Rykken JB, McKinney ZJ, Zhang L, McKinney AM. Utility and Significance of Gadolinium-Based Contrast Enhancement in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Mar;37(3):415-22. doi: 10.3174/ajnr.A4563. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26564441; PMCID: PMC5584787.
48. McKinney AM, Jagadeesan BD, Truwit CL. Central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome: brainstem or basal ganglia involvement lacking cortical or subcortical cerebral edema. *AJR Am J Roentgenol.* 2013 Sep;201(3):631-8. doi: 10.2214/AJR.12.9677. PMID: 23971457.
49. Ollivier M, Bertrand A, Clarençon F, Gerber S, Deltour S, Domont F, Trunet S, Dormont D, Leclercq D. Neuroimaging features in posterior reversible encephalopathy syndrome: A pictorial review. *J Neurol Sci.* 2017 Feb 15;373:188-200. doi: 10.1016/j.jns.2016.12.007. Epub 2016 Dec 8. PMID: 28131186.
50. Sharma A, Whitesell RT, Moran KJ. Imaging pattern of intracranial hemorrhage in the setting of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology.* 2010 Oct;52(10):855-63. doi: 10.1007/s00234-009-0632-6. Epub 2009 Dec 3. PMID: 19956935.
51. Brady E, Parikh NS, Navi BB, Gupta A, Schweitzer AD. The imaging spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: A pictorial review. *Clin Imaging.* 2018 Jan-Feb;47:80-89. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.08.008. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28910681.
52. McKinney AM, Sarikaya B, Gustafson C, Truwit CL. Detection of microhemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome using susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 May;33(5):896-903. doi: 10.3174/ajnr.A2886. Epub 2012 Jan 12. PMID: 22241378; PMCID: PMC7968802.

53. Wagih A, Mohsen L, Rayan MM, Hasan MM, Al-Sherif AH. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): Restricted Diffusion does not Necessarily Mean Irreversibility. *Pol J Radiol*. 2015 Apr 25;80:210-6. doi: 10.12659/PJR.893460. PMID: 25960819; PMCID: PMC4418207.
54. Gao B, Yu BX, Li RS, Zhang G, Xie HZ, Liu FL, Lv C. Cytotoxic Edema in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Correlation of MRI Features with Serum Albumin Levels. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 Oct;36(10):1884-9. doi: 10.3174/ajnr.A4379. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26138140; PMCID: PMC7965038.
55. Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, Cunningham FG. Cerebral infarction in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Mar;190(3):714-20. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.015. PMID: 15042004.
56. Bartyński WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Mar;29(3):447-55. doi: 10.3174/ajnr.A0839. Epub 2007 Dec 13. PMID: 18079186; PMCID: PMC8118858.
57. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1687-701. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00109-7. PMID: 24365441.
58. Rabinstein AA, Mandrekar J, Merrell R, Kozak OS, Durosaro O, Fugate JE. Blood pressure fluctuations in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 May;21(4):254-8. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.03.011. Epub 2011 May 4. PMID: 21536456.
59. Gao B, Lyu C, Lerner A, McKinney AM. Controversy of posterior reversible encephalopathy syndrome: what have we learnt in the last 20 years? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jan;89(1):14-20. doi: 10.1136/jnnp-2017-316225. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28794149.
60. Khan SJ, Arshad AA, Fayyaz MB, Ud Din Mirza I. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pediatric Cancer: Clinical and Radiologic Findings. *J Glob Oncol*. 2018 Sep;4:1-8. doi: 10.1200/JGO.17.00089. Epub 2017 Dec 4. PMID: 30241146; PMCID: PMC6181184.

61. Kim SJ, Im SA, Lee JW, Chung NG, Cho B, Kim HK, Lee IG. Predisposing factors of posterior reversible encephalopathy syndrome in acute childhood leukemia. *Pediatr Neurol.* 2012 Dec;47(6):436-42. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.07.011. PMID: 23127265.
62. Gupta V, Bhatia V, Khandelwal N, Singh P, Singhi P. Imaging Findings in Pediatric Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES): 5 Years of Experience From a Tertiary Care Center in India. *J Child Neurol.* 2016 Aug;31(9):1166-73. doi: 10.1177/0883073816643409. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071468.
63. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Combes A, Tieulié N, Haroche J, Amoura Z, Nieszkowska A, Chastre J, Dormont D, Piette JC. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus.* 2008 Feb;17(2):139-47. doi: 10.1177/0961203307085405. PMID: 18250139.
64. Mak A, Chan BP, Yeh IB, Ho RC, Boey ML, Feng PH, Koh DR, Ong BK. Neuropsychiatric lupus and reversible posterior leucoencephalopathy syndrome: a challenging clinical dilemma. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Mar;47(3):256-62. doi: 10.1093/rheumatology/kem319. Epub 2007 Dec 15. PMID: 18084001.
65. Hodson AK, Doughty RA, Norman ME. Acute encephalopathy, streptococcal infection, and cryoglobulinemia. *Arch Neurol.* 1978 Jan;35(1):43-4. doi: 10.1001/archneur.1978.00500250047011. PMID: 619873.
66. Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: clues to pathogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998 May;19(5):859-62. PMID: 9613500; PMCID: PMC8337583.
67. Magnano MD, Bush TM, Herrera I, Altman RD. Reversible posterior leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Jun;35(6):396-402. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.01.002. PMID: 16765717.
68. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, Hsu L, Barnes PD, Robson CD, Antin JH. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1995 Sep;165(3):627-31. doi: 10.2214/ajr.165.3.7645483. PMID: 7645483.

69. Serkova NJ, Christians U, Benet LZ. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv.* 2004 Apr;4(2):97-107. doi: 10.1124/mi.4.2.7. PMID: 15087483.
70. Dinsdale HB. Hypertensive encephalopathy. *Neurol Clin.* 1983 Feb;1(1):3-16. PMID: 6687306.
71. Kou R, Greif D, Michel T. Dephosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase by vascular endothelial growth factor. Implications for the vascular responses to cyclosporin A. *J Biol Chem.* 2002 Aug 16;277(33):29669-73. doi: 10.1074/jbc.M204519200. Epub 2002 Jun 5. PMID: 12050171.
72. How J, Blattner M, Fowler S, Wang-Gillam A, Schindler SE. Chemotherapy-associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Neurologist.* 2016 Nov;21(6):112-117. doi: 10.1097/NRL.000000000000105. PMID: 27801773; PMCID: PMC8260039.
73. Rajasekhar A, George TJ Jr. Gemcitabine-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a case report and review of the literature. *Oncologist.* 2007 Nov;12(11):1332-5. doi: 10.1634/theoncologist.12-11-1332. PMID: 18055853.
74. Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol.* 2006 Oct;63(10):1475-8. doi: 10.1001/archneur.63.10.1475. PMID: 17030665.
75. Bodkin CL, Eidelman BH. Sirolimus-induced posterior reversible encephalopathy. *Neurology.* 2007 Jun 5;68(23):2039-40. doi: 10.1212/01.wnl.0000264428.76387.87. PMID: 17548556.
76. Junna MR, Rabinstein AA. Tacrolimus induced leukoencephalopathy presenting with status epilepticus and prolonged coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Dec;78(12):1410-1. doi: 10.1136/jnnp.2007.121806. PMID: 18024699; PMCID: PMC2095620.
77. Seet RC, Rabinstein AA. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome following bevacizumab treatment. *QJM.* 2012 Jan;105(1):69-75. doi: 10.1093/qjmed/hcr139. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865314.
78. Lai CC, Chen WS, Chang YS, Wang SH, Huang CJ, Guo WY, Yang WC, Huang DF. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome in patients

- with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Nov;65(11):1766-74. doi: 10.1002/acr.22047. PMID: 23687067.
79. Dagens A, Gilhooley MJ. Acute intermittent porphyria leading to posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): a rare cause of abdominal pain and seizures. *BMJ Case Rep*. 2016 Jun 8;2016:bcr2016215350. doi: 10.1136/bcr-2016-215350. PMID: 27277587; PMCID: PMC4904389.
80. Agarwal V, Singhal N. Porphyria: An Uncommon Cause of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *J Pediatr Neurosci*. 2019 Jul-Sep;14(3):137-139. doi: 10.4103/jpn.JPN_17_19. Epub 2019 Sep 27. PMID: 31649773; PMCID: PMC6798282.
81. Camara-Lemarrooy CR, Gonzalez-Moreno EI, Ortiz-Corona Jde J, Yeverino-Castro SG, Sanchez-Cardenas M, Nuñez-Aguirre S, Villarreal-Alarcon MA, Galarza-Delgado DA. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to malignant hypercalcemia: physiopathological considerations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr;99(4):1112-6. doi: 10.1210/jc.2013-3487. Epub 2014 Jan 29. PMID: 24476076.
82. Chardain A, Mesnage V, Alamowitch S, Bourdain F, Crozier S, Lenglet T, Psimaras D, Demeret S, Graveleau P, Hoang-Xuan K, Levy R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and hypomagnesemia: A frequent association? *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jun-Jul;172(6-7):384-8. doi: 10.1016/j.neurol.2016.06.004. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27371132.
83. Almoussa M, Goertzen A, Brauckmann S, Fauser B, Zimmermann CW. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome due to Hypomagnesemia: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Med*. 2018 Nov 29;2018:1980638. doi: 10.1155/2018/1980638. PMID: 30631367; PMCID: PMC6304829.
84. Pilato F, Distefano M, Calandrelli R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Clinical and Radiological Considerations. *Front Neurol*. 2020 Feb 14;11:34. doi: 10.3389/fneur.2020.00034. PMID: 32117007; PMCID: PMC7033494.
85. Roth C, Ferbert A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Jul;81(7):773-7. doi: 10.1136/jnnp.2009.189647. Epub 2009 Dec 1. PMID: 19955114.

86. Siebert E, Bohner G, Liebig T, Endres M, Liman TG. Factors associated with fatal outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome: a retrospective analysis of the Berlin PRES study. *J Neurol.* 2017 Feb;264(2):237-242. doi: 10.1007/s00415-016-8328-4. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27815684.
87. Neill, TA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [pristupljeno 20.5.2022.] Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
88. Kastrup O, Gerwig M, Frings M, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): electroencephalographic findings and seizure patterns. *J Neurol.* 2012 Jul;259(7):1383-9. doi: 10.1007/s00415-011-6362-9. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22189837.
89. Kozak OS, Wijdicks EF, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology.* 2007 Aug 28;69(9):894-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000269780.45472.16. PMID: 17724292.
90. Lysandropoulos AP, Rossetti AO. Postictal cortical visual impairment: a symptom of posterior reversible encephalopathy. *Epilepsy Behav.* 2010 Feb;17(2):276-7. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.12.006. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20064749.
91. Schweitzer AD, Parikh NS, Askin G, Nemade A, Lyo J, Karimi S, Knobel A, Navi BB, Young RJ, Gupta A. Imaging characteristics associated with clinical outcomes in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neuroradiology.* 2017 Apr;59(4):379-386. doi: 10.1007/s00234-017-1815-1. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28289809; PMCID: PMC5565839.
92. Akins PT, Axelrod Y, Silverthorn JW, Guppy K, Banerjee A, Hawk MW. Management and outcomes of malignant posterior reversible encephalopathy syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Oct;125:52-7. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.06.034. Epub 2014 Jul 1. PMID: 25086431.
93. Chen Z, Zhang G, Lerner A, Wang AH, Gao B, Liu J. Risk factors for poor outcome in posterior reversible encephalopathy syndrome: systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg.* 2018 May;8(4):421-432. doi: 10.21037/qims.2018.05.07. PMID: 29928607; PMCID: PMC5989088.

94. Bazina A, Mišmaš A, Poljaković Z, Pavliša G, Habek M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with paraneoplastic extralimbic encephalitis and small cell lung cancer. *Neurol. Croat.* 2014;63(1-2):35-40
95. Datar S, Singh TD, Fugate JE, Mandrekar J, Rabinstein AA, Hocker S. Albuminocytologic Dissociation in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2015 Oct;90(10):1366-71. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.07.018. Epub 2015 Sep 5. PMID: 26349950.
96. Poljaković Z. Akutna novonastala glavobolja – pregledni prikaz dijagnostičkih i terapijskih postupnika. *Medicus* 2021;30(1):7-15
97. Filley CM, McConnell BV, Anderson CA. The Expanding Prominence of Toxic Leukoencephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2017 Fall;29(4):308-318. doi: 10.1176/appi.neuropsych.17010006. Epub 2017 May 16. PMID: 28506192.
98. Kumar Y, Drumsta D, Mangla M, Gupta N, Hooda K, Almast J, Mangla R. Toxins in Brain! Magnetic Resonance (MR) Imaging of Toxic Leukoencephalopathy - A Pictorial Essay. *Pol J Radiol.* 2017 Jun 13;82:311-319. doi: 10.12659/PJR.901791. PMID: 28656068; PMCID: PMC5478246.
99. Granata G, Greco A, Iannella G, Granata M, Manno A, Savastano E, Magliulo G. Posterior reversible encephalopathy syndrome--Insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2015 Sep;14(9):830-6. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.006. Epub 2015 May 18. PMID: 25999210.
100. Cozzolino M, Bianchi C, Mariani G, Marchi L, Fambrini M, Mecacci F. Therapy and differential diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Dec;292(6):1217-23. doi: 10.1007/s00404-015-3800-4. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26122264.
101. Datar S, Singh T, Rabinstein AA, Fugate JE, Hocker S. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia.* 2015 Apr;56(4):564-8. doi: 10.1111/epi.12933. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25690439.
102. Masetti R, Cordelli DM, Zama D, Vendemini F, Biagi C, Franzoni E, Pession A. PRES in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. *Pediatrics.* 2015 May;135(5):890-901. doi: 10.1542/peds.2014-2325. PMID: 25917987.

103. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Settikere Nataraju A. Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES). *Oxf Med Case Reports*. 2017 Apr 3;2017(4):omx011. doi: 10.1093/omcr/omx011. PMID: 28473920; PMCID: PMC5410886.

12. Životopis

Rođena sam 17. ožujka 1998. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole, upisala sam II. opću gimnaziju u Zagrebu 2012. godine, a potom sam 2015. godine imala priliku sudjelovati u programu „Euroscola“ u organizaciji Europskog parlamenta. 2016. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom. 2016. godine položila sam ispit za Njemačku jezičnu diplomu drugog stupnja (DSD II, nivo B2/C1) na C1 razini.