



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Jesen/zima 2012.
3-4. broj

Bolest malih krvnih sudova mozga -
veliki problem u neurologiji

Prva Škola nevoljnih pokreta

Biomarkeri u multiploj sklerozi

Strukturni imidžing u
poremećajima pokreta

Sastanak "Novine u terapiji
neuroloških oboljenja" 2012.

Delirijum kroz istoriju



SINAPSA

SADRŽAJ

- 4 DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
- 5 **Obaveštenje o dobitniku stipendije**
„LAZA K. LAZAREVIĆ“ 2012. GODINE
- 6 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA SASTANKA NEUROLOŠKE SEKCIJE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
- Prikaz slučaja**
REKURENTNI TEMPORALNI ARTERITIS
- 9 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA XVI KONGRESA EVROPSKE FEDERACIJE NEUROLOŠKIH DRUŠTAVA (EFNS)
- 10 **Revijalni članak**
BOLESTI MALIH KRVNIH SUDOVA MOZGA – VELIKI PROBLEM U NEUROLOGIJI
- 15 **Oglas**
BOLJA KOMPLIJANSA U LEČENJU PARKINSONOVE BOLESTI
- 16 **Oglas**
DABIGATRAN ETEXILAT U PREVENCIJI TROMBOEMBOLIJSKIH KOMPLIKACIJA KOD NEVALVULARNE ATRIJALNE FIBRILACIJE: RELY (RANDOMIZED EVALUATION OF LONG-TERM ANTICOAGULATION THERAPY) STUDIJA
- 18 **Prikaz slučaja**
TRANZITORNJA GLOBALNA AMNEZIJA
- 22 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA PRVE ŠKOLE NEVOLJNIH POKRETA
- 24 **Revijalni članak**
BIOMARKERI U MULTIPLOJ SKLEROZI: DIJAGNOSTIČKE I TERAPIJSKE IMPLIKACIJE
- 28 **Stručni rad**
STRUKTURNI IMIDŽING U POREMEĆAJIMA POKRETA

- 38 **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA SASTANKA „NOVINE U TERAPIJI NEUROLOŠKIH OBOLJENJA“
- 39 **Revijalni članak**
DELIRIJUM KROZ ISTORIJU
- 42 **Istorijat kompanije Alkaloid**
7 DEцениJA POSVEĆENI RASTU I RAZVOJU
- 44 **Revijalni članak**
DA LI JE MESTO ULTRAZVUČNE DIJAGNOSTIKE U BOLESTIMA PERIFERNOG NERVNOG SISTEMA POTCENJENO?
- 49 **Najava**
KURS HIRURGIJE EPILEPSIJE



REČ PREDSEDNIKA DRUŠTVA NEUROLOGA SRBIJE

Poštovane kolege,

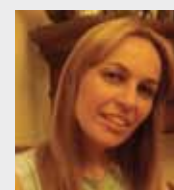
Sa drugim brojem našeg časopisa činimo ključni korak ka nečemu što priželjkujemo: kontinuitetu, a potom i tradiciji. Iskustvo nas uči da je to često i najteži korak.

Međutim, ohrabrenje nije sam čin izlaska novog broja već pre svega mnoštvo sadržaja koji su napunili sam broj. Za nama su izuzetno uspešna Škola mladih neurologa u Subotici i Simpozijum u Kragujevcu, a već se zahuktavamo sa planiranjem novih sastanaka. Realizovana je prva stipendija, a već se radi na sledećim, s tim što je naš zadatak da u 2013. godini započnemo i mogućnost stipendiranog usavršavanja u prestižnim institucijama u samoj Srbiji. Novi broj je obogaćen i izuzetno kvalitetnim stručno-naučnim osvrtima.

Ali, ... neka jedna zamerka bude samo u ulozi naše buduće veće stručne korektnosti. Naime, u nekim od ovih osvrta se uveliko pominju autori van Srbije, ali se prenebregavaju radovi naših autora, koji su takođe publikovani u uglednim časopisima i naveliko citirani.

To je i moja poruka mlađim kolegama: bez samopoštovanja uzalud ćemo očekivati da nas drugi poštuju!

Vladimir S. Kostić



REČ PREDSEDNIKA DRUŠTVA MLADIH NEUROLOGA SRBIJE

Drage kolege,

Prošlo je gotovo godinu dana od početka jedne sjajne ideje, čiji smo rast i razvoj brižljivo negovali. Sa zadovoljstvom vas obaveštavam da je plan rada DMNS za 2012. godinu u potpunosti ostvaren. U nastavku razvoja našeg Društva u drugoj polovini ove godine konstituisani su Odbori čiji članovi pokrivaju sve regione Srbije, Republike Srpske i Crne Gore što bi trebalo da rezultira zajedničkim radom i još uspešnijom realizacijom svih radnih zadataka. Ovom prilikom želela bih da poželim srećan rad svim Odborima!

Realizacijom prve Škole DMNS jasno smo trasirali put osnaživanja našeg Društva, te s obzirom da je ovo samo prvi u nizu projekata koji će doprineti usavršavanju znanja i veština Mladih neurologa, naravno, na korist pacijenata i šire društvene zajednice, već sada sa zadovoljstvom najavljujemo i drugu Školu DMNS, Školu za cerebrovaskularna oboljenja, koja će se održati tokom 2013. godine.

Želim vam puno profesionalnih uspeha tokom 2013. godine!

Olivera Stojiljković

REČ RECENZENTA



Poštovani Uredniče, Sadržaj Sinapse prevazilazi očekivanja po kvalitetu, obimu i raznovrsnosti. Sa finom duhovitošću saznajemo da delirijum potiče od reči "luckasto ponašanje", i punim plućima udišemo dah nade da su na pomolu biomarkeri za dijagnozu veoma heterogene multiple skleroze. Korelacije fenotipa i slike MRI, kao i utvrđivanje najboljih terapijskih postupaka kod BMKS su na vidiku, ali predstavljaju i dalje aktuelnu temu za neki budući tekst.

Dva oglasa su više dobra revija problematike antikoagulantnih lekova i dopaminskih agonista nego marketiško štivo.

Čestitam dr S. Hadžiosmanović-Gec na zasluženom dobijenoj stipendiji "Dr Laza Lazarević" koju će obaviti u čuvenom centru za epilepsije "Claudio Munari" u Milanu i pozivam sve zainteresovane čitaoce Sinapse da prisustvuju Kursu hirurgije epilepsije u Mečavniku, gde će za članove Društva mladih neurologa Srbije važiti posebni pogodni uslovi učešća.

Drugim, plavim, dvobrojem Sinapse sam više nego zadovoljan. Sa zanimanjem očekujem sledeći broj koji po dosadašnjem trendu treba da prevaziđe oba dosadašnja, što zaista neće biti lak zadatak.

Dragoslav Sokić

REČ RECENZENTA



Poštovano uredništvo, Čitajući novi broj Sinapse, ne mogu a da ne izrazim iskreno divljenje time da je ovaj broj još kvalitetniji i sadržajniji u odnosu na prethodni. A taj prvi broj je bio izvanredan. Ono što me je posebno impresioniralo jeste kvalitet stručnih članaka i saopštenja koji bi bez problema prošli recenziju ozbiljnih stručnih časopisa.

Bez namjere da potenciram bilo koji članak posebno, Sinapsa se polako profilise i kao vrlo korisna publikacija ne samo za mlade neurologe, već za neurologe uopšte. Iz svih tih razloga želim da se ovaj trend nastavi.

Ranko Raičević

REČ PREDSEDNIKA ODBORA ZA MEDIJE



Poštovane kolege,

Godina za nama je za mnoge bila turbulentna i uzbuđujuća, nadamo se i uspešna. Za urednike ovog časopisa je obeležena sjajnim rezultatima, ali i prekratka da bismo ostvarili sve što smo zamislili. Postoji mnoštvo ideja za dalji razvoj, pri čemu je neophodno održanje i učvršćivanje međusobne saradnje članova uredništva i drugih članova DMNS. Pomoć koju su nam do sada nesebično pružale starije kolege nam je neprocenjiva i nadamo joj se i u budućnosti. Prioritet u sledećoj godini će biti ostvarivanje kontakata sa domaćim i stranim časopisima od interesa i obezbeđivanje bolje dostupnosti istih mladim neurolozima sa ovih prostora. Koristim ovu priliku da iskažem i izuzetno lično zadovoljstvo činjenicom da pred sobom držite drugi, zimski dvobroj „Sinapse“. Nadam se da ćete u stranicama pred Vama naći korisne i zanimljive informacije. Autor ovih redova svakako jeste... Ispred Odbora za medije DMNS, želim Vam srećnu i uspešnu 2013. godinu!

Jelena Savić



info@društveneurologasrbije.org
www.društveneurologasrbije.org

Uredništvo: Olivera Stojiljković, Jelena Savić, Lorand Sakalaš, Vladana Marković, Danijela Barjaktarević, Dejan Rakić, Nenad Zdravković, Nenad Milošević, Ljiljana Popović, Balša Vujović
Fotografije: članovi Društva mladih neurologa Srbije

Pretplata: besplatan časopis

Distribucija: putem medicinskih predstavnika farmaceutskih kompanija

Štampa: Čikoš štampa d.o.o., Subotica, 300 primeraka

Sinapsa izlazi u vidu dvobroja dva puta u godini. Sva prava su zaštićena.

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

DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS

Drage kolege,

Društvo mladih neurologa Srbije (DMNS) je podjedinica Društva neurologa Srbije koje je konstituisano 2004. godine, ali je aktivno počelo sa radom 01. januara 2012. godine. Udruženje okuplja specijaliste neurologije mlađe od 40 godina, specijalizante koji uče i rade na teritoriji Srbije, Republike Srpske i Crne Gore, kliničke lekare, istraživače iz oblasti neuronauka i volontere na odeljenjima neurologije.

Zašto postati član DMNS?

Društvo ima za cilj da okupi što veći broj mladih lekara kako bi se stvorila jedinstvena mreža koja bi omogućila održavanje efikasne stručne saradnje među mladim neurolozima. Kao što je istaknuto na web-stranici DMNS-a, zajednički rad, razmena znanja, veština i iskustava vode unapređenju neurološke prakse. S tim ciljem, ukoliko ste član Društva mladih neurologa Srbije omogućena Vam je ne samo pogodnija pristupačnost velikom broju domaćih i internacionalnih stručnih sastanaka, već i učešće u koncipiranju budućih edukativnih aktivnosti društva.

Za sve mlade neurologe zainteresovane za stručna usavršavanja u nekim od prestižnih evropskih centara dostupne su i stipendije koje možete da koristite ukoliko ispunjavate kriterijume kojima su stipendije definisane. Jedna od takvih stipendija je i stipendija "Laza K. Lazarević" čiji je ovogodišnji

dobitnik dr Sabrina Hadžiosmanović – Gec, lekar na specijalizaciji iz neurologije, zaposlena u Opštoj bolnici Pljevlja.

Između ostalog, orijentisanost Društva i prema kliničkim istraživanjima, daje mogućnost i svim ambicioznim mladim neurolozima učešće u brojnim naučno-istraživačkim projektima i studijama. Sem ovih pogodnosti vezanih za uvećavanje opsega praktičnog znanja, članstvo u Društvu pruža Vam i brojne pogodnosti pri nabavljanju stručne literature, kao što je na primer ostvarivanje popusta u knjižarama Data Statusa.

Na kraju dela članka kojim pokušavam da pružim odgovor na pitanje Zašto postati član DMNS-a? i motivišem još mladih neurologa da nam se pridruže, želim da naglasim da je DMNS neprofitabilno udruženje mladih lekara koji se dobrovoljno povezuju i udružuju radi ostvarivanja zajedničkih ciljeva, a sa idejom vodiljom o uvećavanju znanja o poremećajima nervnog sistema i pružanja što kvalitetnije zdravstvene usluge obolelima od neuroloških bolesti.

Kako postati član DMNS?

Ukoliko želite da postanete član Društva neophodno je da nas kontaktirate putem naše kontakt forme i da popunite **Upitnik i Pristupnicu** koji se nalaze na sajtu Društva neurologa Srbije <http://www.drustvoneurologasrbije.org/DMNS.html>. Nakon što ste popunili upitnik, pošaljite ga na adresu kontakt.dmns@drustvoneurologasrbije.org kako bismo vas uvrstili u bazu. Odšampanu i potpisanu pristupnicu dostavite u računovodstvo svoje ustanove, a radi regulisanja mesečnih obaveza u iznosu od 200 dinara. Neophodno je da na uplatnici u rubrici **Poziv na broj** upišete **Vaše ime i prezime i JMBG**. Nakon što su vam u računovodstvu potvrdili mesečno uplaćivanje članarine, neophodno je da potpisanu pristupnicu

pošaljete Društvu mladih neurologa Srbije, putem faksa na broj: **011 268 45 77**. Nakon ovih postupaka postajete redovan i ravnopravni član DMNS. Za sve one koji nisu u stalnom radnom odnosu ili pak rade na odgovarajućim projektima, moguća je polugodišnja ili godišnja uplata članarine u iznosu od 1200, odnosno 2400 dinara na račun Raiffeisen banke 265-1620310003649-82 uz obavezno popunjavanje uplatnice - rubrike **Poziv na broj, gde treba notirati Vaše Ime, prezime i JMBG**.

Volonteri su oslobođeni plaćanja članarine. Napominjem da će se unos novih članova u registar Društva mladih neurologa vršiti jednom mesečno, te da će se ID kartice izdavati najkasnije u roku od 30 dana od dana realizacije gore opisane procedure.

Ovom prilikom, u ime DMNS-a i u ime Odbora za članstvo, kao i u svoje ime pozivam Vas da postanete član Društva mladih neurologa Srbije!

Srdačno,
dr Tamara Švabić-Međedović
Predsednik Odbora za članstvo, DMNS
Klinika za neurologiju, KCS, Beograd



OBAVEŠTENJE O DOBITNIKU STIPENDIJE

„Laza K. Lazarević“ 2012. godine



Predsedništvo Društva neurologa Srbije, na čelu sa prof. dr V. Kostićem, je donelo odluku da stipendiju "Laza K. Lazarević" za 2012. godinu, dodeli **dr Sabrini Hadžiosmanović Gec**, lekaru na specijalizaciji iz neurologije, zaposlenoj u Opštoj bolnici - Pljevlja.

Dr Sabrina Hadžiosmanović Gec je rođena 1981. godine u Pljevljima, Crna Gora. Diplomirala je 2007. na Medicinskom fakultetu u Podgorici. Tokom studija je bila stipendista Ministarstva prosvete i nauke Crne Gore. Učestvovala je na brojnim kongresima studenata i mladih lekara, a u Krakovu, 2003. godine je osvojila prvu nagradu za najbolji rad i prezentaciju. Od 2007. godine je zaposlena u regionalnom zdravstvenom centru u Pljevljima, a 2009. je započela specijalistički staž iz neurologije. Stručno se usavršavala u Turskoj, Holandiji, Češkoj. Trenutno, u okviru specijalizacije, boravi u Kliničkom centru Srbije. Ovim putem bismo želeli da, u ime Odbora za stipendije i Društva mladih neurologa Srbije, čestitamo kolegici Sabrini, kao i da sve one koji su konkurisali, kao i one koji nisu, ohrabrimo da se sledeće godine (ponovo) prijave na konkurs.

dr Željko Živanović,
Predsednik Odbora za stipendije DMNS
KC Vojvodine, Novi Sad

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa sastanka **Neurološke sekcije Srpskog lekarskog društva****Datum:** 28.09.2012. godine**Mesto održavanja:** Vrnjačka Banja

Dana 28.09.2012 u Hotelu Breza u Vrnjačkoj banji, sa početkom u 12h, održan je treći po redu ovogodišnji sastanak Neurološke sekcije Srpskog lekarskog društva.

Predavači su bili: prof. dr Svetlana Miletić - Drakulić, neurolog Klinike za neurologiju, KC Kragujevac (tema: Dijagnostički algoritam za multiplu sklerozu), prof. dr Gordana Tončev, neurolog Klinike za neurologiju, KC Kragujevac (tema: Imunomodulatorna terapija u multiploj sklerozu), dr Ana Ilić, neurolog odeljenja za neurologiju, ZC Kraljevo (tema: Stimulacija nervusa vagusa kod osoba sa farmakorezistentnom epilepsijom) i dr sc. med. Jasmina Salević Obradović, neurolog odeljenja za neurologiju, ZC Kruševac (tema: Cerebrovaskularne bolesti sa forenzičkog aspekta).

Prisutni učesnici mogli su čuti odlična predavanja o savremenim dijagnostičkim i imunomodulatornim terapijskim protokolima kod obolelih od multiple skleroze, kao i iskustvima i komparativnoj prednosti alternativnih terapijskih intervencija kod farmakorezistentne epilepsije, te sudsko-medicinskom aspektu cerebrovaskularnih bolesti. Sastanak je opravdao očekivanja velikog broja prisutnih neurologa.

Užice, dr Dejan Rakić

PRIKAZ SLUČAJA

Rekurentni temporalni arteritis

Autor: Dr Vesna Miletić*Specijalna bolnica „Sveti Sava“, Beograd***Uvod**

Arteritis džinovskih ćelija - temporalni arteritis predstavlja subakutni granulomski arteritis nepoznate etiologije ekstrakranijalnih arterija, koji najčešće zahvata temporalne arterije, arterije oka i retine, ali često i karotidne arterije, subklaviju, koronarne, bubrežne, mezenteričke, plućne i arterije ekstremiteta. Javlja se kod starijih osoba (retko pre šeste decenije). incidence 150 do 250 na 1000000 ljudi, sa većom učestalošću žena. Smatra se imunoposredovanom bolešću; početak bolesti se može povezati sa infekcijom. Prema kriterijumima ACR (American College of Rheumatology) za postavljanje dijagnoze temporalnog arteritisa su neophodna tri od pet kriterijuma:

1. starost u početku bolesti: 50 godina
2. nova glavobolja
3. promene temporalne arterije - osetljivost na palpaciju i smanjene pulsacije
4. ubrzana SE - SE: 50 za prvi sat
5. histopatološke promene arterije - biopsijski uzorak arterije koja pokazuje vaskulitis, sa pretežnom granulocitnom infiltracijom ili granulomima, obilno sa džinovskim ćelijama (1).

Prikaz slučaja

Pacijentkinja MK, 81 godina starosti, hospitalizovana prvi put u našoj bolnici 2010. godine zbog naglog gubitka vida na desnom oku, praćenog tupom difuznom glavoboljom. Pregled oftalmologa je isključio akutno oftalmološko oboljenje.

U ličnoj anamnezi se navodi hipertenzija, lakši oblik demencije koji se pojavio dve godine pre hospitalizacije (MMSE 23), poliatralgija, opšta slabost. Negirane su druge bolesti od značaja i alergije. Bez porodične opterećenosti i faktora rizika za neurološka oboljenja.

Somatski nalaz po organskim sistemima je bio uredan.

Neurološki nalaz, osim smanjene oštine vida na desnom oku, je bio uredan.

U toku hospitalizacije uradjena su laboratorijska ispitivanja gde se verifikuje skok SE-60 i blaži oblik anemije, ostali biohemijski parametri bili su uredni. Dopler sonografija magistralnih krvnih sudova vrata i transkranijalni dopler su bili urednih nalaza. CT i MR sa MRA endokranijuma su pokazali reduktivne promene u sklopu životne dobi i multiinfarktne promene u bazalnim ganglijama hroničnog toka.

Obzirom da učinjenom dostupnom dijagnostikom nije verifikovana akutna lezija moždanog parenhima kao ni ekstra- i intrakranijalnih krvnih sudova, a da je pacijentkinja ispunjavala tri kriterijuma za postavljanje dijagnoze temporalnog arteritisa (životna dob, SE veća od 50 i novi oblik glavobolje praćen gubitkom vida na jednom oku) u uključena je kortikosteroidna terapija. Imajući u vidu godine pacijentkinje date su nešto niže doze prednizon. Na primenjenu terapiju pacijentkinja je povoljno odreagovala. Došlo je do inicijalnog poboljšanja vida, da bi se u narednih mesec dana vid u potpunosti oporavio. Doza kortikosteroida je postepeno smanjivana do potpunog ukidanja u naredna tri meseca.

Nakon dve godine pacijentkinja se javila u prijemnu ambulantu naše ustanove zbog smanjene oštine vida na levom oku uz otežano pokretanje donje vilice. Kod pacijentkinje je verifikovan uznapredovali kognitivni pad (MMSE 20), izražena anemija i ubrzanje SE. Nisu verifikovani ispadi po drugim organskim sistemima kao ni drugi neurološki ispadi.

CT endokranijuma je ukazao na kortikalne reduktivne promene i hronične multiinfarktne promene.

Imajući u vidu prethodno iskustvo, uz postojanje odgovarajućih kriterijuma odmah je sproveden terapijski protokol za temporalni arteritis. U narednih mesec dana je došlo do poboljšanja vida levim okom.

Diskusija

Kliničke manifestacije temporalnog arteritisa karakteriše iznenadni gubitak vida i

neurološke manifestacije koje se mogu ispoljiti u nekoliko stadijuma.

Prvi stadijum karakteriše uporna glavobolja, u vidu stezanja, obično noću, češće na jednoj strani lica, sa širenjem u okolinu lica, vrat i ramena, bolnim otvaranjem vilica; temporalna arterija postaje zadebljana, tvrda, sa bolnim čvorićima, uz gubitak pulsa. Najupečatljivija klinička slika počinje stalnom jednostranom ili obostranom glavoboljom najčešće u temporalnom regionu mada je moguća i svaka druga distribucija u predelu glave i lica (2). Glavobolja je jedan od najučestalijih simptoma u vaskulitisima i javlja se u 40%-90% slučajeva, u zavisnosti od postavljene dijagnoze. Karakteristična je po svom ispoljavanju u temporalnom arteritisu i javlja se u oko 60-90% pacijenata (3).

Glavobolja kod naše pacijentkinje nije bila dominantni znak u kliničkoj slici. Bila je difuzna, tupa, bez jasne lateralizacije.

U drugom stadijumu su izražene očne tegobe; okluzija grana oftalmične arterije dovodi do slepila, na jedno ili oba oka u 25% pacijenata; zahvaćenost arterija okulogirnih misića dovodi do oftalmoplegije. Naša pacijentkinja je imala gubitak vida na desnom, a dve godine nakon toga i na levom oku, što je bilo dominantna karakteristika kliničke slike. U retrospektivnoj studiji od 115 pacijenata koja je sprovedena u Vojno-medicinskoj akademiji u Beogradu, u posmatranom periodu od 23 godine, 4 pacijenta (3,4%) je uprkos primenjenoj terapiji izgubilo vid na jednom oku (4). Kod pacijenata sa temporalnim arteritisom kod kojih je rađen dopler krvnih sudova vrata i glave nalaz ne korelira sa očnim oštećenjem (5), ali su komplikacije koje se javljaju prilikom temporalnog arteritisa rizik za gubitak vida (3). Najopasnija komplikacija temporalnog arteritisa je ishemička optička neuropatija, kao i okluzija retinalne ili cilijarne arterije. Glavni simptom je unilateralno slepilo, ireverzibilno u 50% slučajeva. Vaskulitis a. cerebri posterior prouzrukuje hemianopsiju. Diplopije i oftalmoplegija se javljaju retko kao prvi znak bolesti (3).

Treći stadijum je pojava sistemskih komplikacija (temperatura, gubitak apetita, gubitak u težini, mialgije, artralgijske), neuritis, a ako su zahvaćene intrakranijalne arterije i konfuznost, konvulzije, hemipareza, koma... U pomenutoj studiji sprovedenoj u VMA, zamor se javio u 47 % pacijenata, malaksalost u 52,9%, anoreksija u 23%, noćno znojenje u 29,4%, gubitak težine u 35,3%, povišena temperatura u 88% (4).

Reumatična polimialgija i temporalni arteritis su blisko povezane bolesti koje se neretko javljaju zajedno kod osoba srednjeg i starijeg životnog doba. Danas prevlađuje mišljenje da se radi o različitim fazama istog vaskulitičnog sindroma koji karakteriše prisustvo džinovskih ćelija (6). Kod naše pacijentkinje je verifikovan gubitak apetita i poliartralgija.

Kod bolesnika sa gigantocelularnim arteritisom su registrovani TIA, retki moždani infarkti, periferne neuropatije, akutna konfuzna stanja, multiinfarktne demencije, ishemičke cervikalne mijelopatije i ishemičke mononeuropatije (7). U psihičkom statusu može doći i do poremećaja mišljenja i pažnje. Kod naše bolesnice verifikovan je dementni sindrom koji se ispoljio dve godine pre poremećaja vida i koji je u progresiji u naredne dve godine (MMSE od 23 do 20).

Kod perifernih neuropatija n. medianus je najčešće pogođen, mada mogu biti pogođeni i drugi nervi. U analizi 239 bolesnika sa gigantocelularnim arteritisom koji je dokazan biopsijom, kod 34 je potvrđen stalni gubitak vida, koji je kod 11 bolesnika bio obostran sa latencom od 5 dana, da bi nakon oštećenja prvog bilo zahvaćeno i drugo oko. Ishemijski moždani udar je registrovan kod 8 bolesnika i to uglavnom sa poremećajem vida (2). Transmuralno zapaljenje i intimalna hiperplazija krvnog suda uzrok su luminalne okluzije. (8). Kod 166 bolesnika sa biopsijski dokazanim temporalnim arteritisom 31 bolesnik imao zahvaćenu jednu, ili obe ACI (od njih, 35% su imali TIA ili kompletni moždani udar (2).

Laboratorijski parametri na koje se u literaturi ukazuje kao značajne u ovoj patologiji su ubrzana sedimentacija, često anemija, umerena leukocitoza. Ubrzana SE i anemijski sindrom su verifikovani kod naše pacijentkinje. Knežević i sar. su verifikovali postojanje anemije u 35,5% (4).

Dijagnoza temporalnog arteritisa se postavlja na osnovu navedenih kliničkih kriterijuma, laboratorijskih parametara i biopsijom zahvaćene arterije (sekciona biopsija je bolja od punkcione, jer se punkcijom može uzeti nezahvaćen segment arterije).

Pre biopsije treba uraditi dopler a. temporalis koji i može pokazati karakterističan halo, i može zameniti biopsiju ili pokazati mesto za biopsiju. (9)

Kod naše bolesnice nije rađena biopsija jer je od pet kliničkih kriterijuma za postavljanje dijagnoze

ispunjeno tri, a uz to je došlo i do povoljnog terapijskog odgovora koji je išao u prilog iste dijagnoze. Inače se u literaturi preporučuje započinjanje kortikosteroidne terapije već po postavljanju sumnje na ovu dijagnozu, bez biopsijske potvrde (2).

Lečenje pacijenata sa temporalnim arteritisom započinje velikim dozama prednisona, u postepeno opadajućim dozama, više meseci ili duže u nekim slučajevima. Preporučena doza je 60-100 mg prednisona uz smanjenje doze u narednih mesec dana, a za procenu uspešnosti terapije se koristi praćenje smanjenja brzine SE. Dnevna doza održavanja 10-20 mg može biti potrebna i više od dve godine, a ukoliko se klinička slika komplikuje i moždanim udarom predlaže se pulsna kortikosteroidna terapija (2). Imajući u vidu starosnu dob naše pacijentkinje i moguće komplikacije kortikosteroidne terapije mi smo ordinirali 40 mg prednisona tokom mesec dana, nakon čega je doza smanjena na 20 mg za narednih mesec dana, a potom na 10 mg u naredna dva meseca do potpunog ukidanja.

Reference

1. Pilipović N. Reumatologija, Zavod za udzbenike i nastavna sredstva Beograd, 2000. S: 439-470.
2. Živković M, Šternić N, Kostić V. Ishemijska bolest mozga, Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2000 S: 226-237.
3. Martinović Z. Glavobolje - klasifikacija i lečenje, Udruženje za kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore, Beograd. Naučna KMD, 2006. S:332-337.
4. Knežević B. Reumatička polimialgija i temporalni arteritis, Med Data Rev 2009; 1(4): 5-7.
5. Schmidt WA, Krause A, Schicke B et al. Do temporal artery duplex ultrasound findings correlate with ophthalmic complications in giant cell arteritis? Rheumatology (Oxford). 2009 Apr; 48(4): 383-5.
6. Mitrović D, Vukosavljević M, Temporalni arteritis i reumatička polimialgija, Vojno-medicinska akademija Beograd, 2003.
7. Martínez-Valle F, Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Vilardell-Tarrés M. Aortic involvement in giant cell arteritis. Autoimmunity Reviews, 2010, Vol. 9 Issue 7, p521-524, 4p
8. Minagar A, Fowler M, Harris MK, Jaffe SL. Neurologic presentations of systemic vasculitides. Neural Clin. 2010; 28(1):171-84.
9. Pérez López J, Solans Laqué R, Bosch Gil JA et al. Colour duplex ultrasonography of the temporal and ophthalmic arteries in the diagnosis and follow-up of giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27(1 Suppl 52): S77-82.
10. Martinović Z. Lečenje epilepsije, IP Velarta, Kona Sopot , 2005; S:244-247.

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa XVI kongresa Evropske federacije neuroloških društava (EFNS)

Datum: 08-11.09.2012. godine

Mesto održavanja: Stockholm, Švedska



EFNS EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES

Evropska federacija neuroloških društava i grad Stockholm su bili organizatori i domaćini ovogodišnjeg, šesnaestog po redu kongresa EFNS. Centar zbivanja je bio Stockholmsmässan, zgrada međunarodnog sajma i kongresni centar u Stockholmu.



Organizatori su, prema sopstvenim rečima, bili zatečeni do sada najvećim brojem učesnika. Prijavljeno je oko 2200 apstrakata, a učestvovalo je oko 5400 predstavnika 105 zemalja! Drago nam je da izvestimo da je iz Srbije potekao značajan broj učesnika, od čega trećina iz kategorije mladih neurologa.

Organizovan je veliki broj „teaching“ kurseva koji su imali rekordnu posećenost (preko 2000 učesnika). Tokom kongresa smo imali priliku da čujemo predavanja vodećih evropskih i svetskih stručnjaka iz različitih oblasti neurologije. Predstavljen je veliki broj radova, uglavnom u vidu postera, a asist. dr Milija Mijailović iz Klinike za neurologiju KCS je, u okviru sesije „Short Communications“ imao zapaženu usmenu prezentaciju na temu „Changes of the brainstem raphe in depression associated with Parkinson's disease detected by transcranial sonography and diffusion tensor imaging“. Učesnici su se sreli i sa "eco-friendly" novinama u organizaciji kongresa, kao npr. e-posteri, propratni kongresni materijal u e-formi itd. Pored formalnog, naučnog dela, prisutni su imali prilike da se zabave u okviru društvenog dela, organizovanog u zgradi Gradske većnice, u kojoj se, između ostalog, održavaju i tradicionalne dodele Nobelovih nagrada. Na kraju, možemo zaključiti da bi organizatori uopšteno trebalo da budu veoma zadovoljni obavljenim poslom. Napominjemo da je ovo bio poslednji kongres u ovom stilu i organizaciji, s obzirom na to da će se naredni sastanak



slične prirode održati sledeće godine u Beču u zajedničkoj organizaciji Svetske neurološke federacije (WFN) i EFNS, čemu se radujemo.

Beograd, dr Jelena Savić

REVIJALNI ČLANAK

Bolesti malih krvnih sudova mozga – veliki problem u neurologiji

Autor: Asist. dr sc. med. Aleksandra Pavlović
Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije,
Beograd

Bolesti malih krvnih sudova mozga (BMKS) su među najaktuelnijim temama u oblasti cerebrovaskularne patologije poslednjih nekoliko godina. Postoji mišljenje da su ovo najčešće patološke promene na krvnim sudovima mozga, koje se viđaju kod značajnog broja osoba sa vaskularnim faktorima rizika (FR), bolesnika koji su preživeli moždani udar (MU) bilo kog tipa, kao i kod nekih tipova demencija (Moran C, 2012). Mada je mnogo truda uloženo u izučavanje BMKS, još uvek postoje nepoznanice o patogenetskim mehanizmima, kliničkom značaju i terapijskim implikacijama ovih promena (Pantoni L, 2010; Bailey EL, 2012).

Koga, kako i zašto pogađa bolest malih krvnih sudova mozga?

Pod BMKS mozga podrazumeva se grupa patoloških procesa koji pogađaju male perforantne arterije, arteriole, kapilare i venule mozga, krvne sudove čiji je dijametar manji od 500 mikrona (Pantoni L, 2010). Etiološki, najčešće se radi o sporadičnoj ili aterosklerotskoj BMKS, stečenoj arteriopatiji koja je pripisana dejstvu klasičnih vaskularnih FR (Pantoni L, 2002). Ovi krvni sudovi potiču iz dva sistema: površinskog, koji formiraju završne grane srednjih moždanih arterija (a koje nastaju od velikih arterija na bazi mozga), i dubokog, koji čine perforatori, direktne grane velikih arterija na bazi mozga; oba dva sistema konverguju i susreću se u dobokim zonama supkortikalne bele mase. Kako su ovo terminalni krvni sudovi, između njih se ne uspostavljaju anastomoze; stoga je cirkulacija u ovim zonama mozga naročito vulnerabilna („ničije livade“) (Pantoni L, 2010). Za BMKS je tipično postojanje hipertenzije, dijabetesa, hiperlipidemije i pušenja, dok su relativno retko prisutni kardioembolizam i aterosklerotska bolest velikih arterija. Jedan od glavnih FR je starije životno doba, mada je moguća pojava

BMKS i u mlađoj populaciji bolesnika (Putala J, 2009). Smatra se da je osnovni fenomen suženje lumena MKS, koji dovodi do stanja hronične hipoperfuzije bele mase u kojoj se nalaze neuronski putevi, sa posledičnim hipoksičnim oštećenjem i smrću oligodendrocita. Međutim, komplekсни patogenetski procesi ne dovode samo do strukturnih već i do funkcionalnih promena, pa se gubi sposobnost vazomotorne reaktivnosti, odgovora MKS na fiziološke i patofiziološke metaboličke izazove, krucijalnog mehanizma cerebralne autoregulacije koja je bazirana na adekvatnom statusu arteriola i prekapilarnih sfinktera (Pantoni L, 2002). Jedan od značajnih događaja je i oštećenje krvno-moždane barijere, za čije je normalno funkcionisanje neophodan preduslov intaktan lumen MKS mozga i očuvana funkcija endotela: patološka propustljivost ove barijere omogućava prodor nepoželjnih supstanci u moždano tkivo koje tada postaju toksične, izazivajući sterilni inflamatorni odgovor, a dolazi i do remodeliranja ekstraćelijskog matriksa, što sve pospešuje stanje hronične hipoperfuzije (Topakian R, 2010). Konačno, oštećenja zida MKS čine ih sklonim rupturi i nastanku mikroskopskih, ali i makroskopskih krvarenja. Ipak, uprkos velikim istraživačkim naporima, još nisu složene sve kockice u mozaiku patogeneze BMKS: nadasve, nije poznato kako identični histopatološki procesi mogu dovesti do nastanka različitih kliničkih i neuroradioloških fenotipova (Pantoni L, 2010; Bailey EL, 2012). Problem u istraživanjima predstavlja velika heterogenost manifestacija BMKS a posebno metodološke teškoće njihovog izučavanja i značajna nekonzistentnost između studija u dizajnu, izboru populacije, neuroradiološkom metodu, itd. Iako je ovaj tekst prevashodno posvećen sporadičnoj BMKS, važno je pomenuti da postoje i genetski determinisane bolesti koje se odlikuju i razvojem cerebralne mikroangiopatije: cerebralna autozomno-dominantna arteriopatija sa MU i ishemijskom leukoencefalopatijom (CADASIL), neke forme cerebralne amiloidne angiopatije, Fabryeva bolest, kolagen tip IV alfa 1 (COL4A1)-vezana BMKS, cerebralna autozomno-recesivna arteriopatija sa supkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CARASIL),

autozomno-dominantna retinalna vaskulopatija sa cerebralnom leukodistrofijom (AD-RVLC), pseudoksantoma elastikum i drugo, od kojih su neke opisane i u našoj populaciji (Federico A, 2012; Lackovic V, 2012).

Raznovrsnosti manifestacija BMKS: klinički i neuroradiološki fenotipovi

Raznovrsnost kliničkih i neuroradioloških fenotipova jedna je od najupečatljivijih karakteristika BMKS (Pantoni L, 2010; Moran C, 2011). Klinički, moguće je susresti se sa nekoliko scenarija. Sa jedne strane, pogođene osobe, naročito u ranim fazama bolesti, mogu biti potpuno asimptomatske. Tako je klinički „nema“ izolovana lakunarna ishemija u Roterdamskoj studiji identifikovana 5 puta češće na snimcima mozga magnetskom rezonancom (MR) nego klinički evidentni lakunarni MU (Vermeer, 2002). Prema podacima Framingamske studije, pojava multiplih lakunarnih ishemijskih lezija na MR mozga bez kliničkog korelata opisana je čak kod svakog 10. ispitanika iz opšte populacije koji nisu imali MU (Das RR, 2008).

Međutim, detaljan neurološki pregled može da ukaže na postojanje mnoštva blagih ili izolovanih neuroloških znakova, kao što su pozitivni dezinhibicioni fenomeni, refleksna asimetrija na ekstremitetima, ekstenzioni plantarni odgovor, blage smetnje hoda, usporenost pokreta, i drugo. Iako naizgled bez smetnji, detaljno neuropsihološko testiranje obolele osobe može da ukaže na suptilne smetnje pažnje, pogotovo produžene i podeljene, brzine obrade informacija, vizuoprostornih sposobnosti, egzekutivnih funkcija ili pamćenja. Moguća je pojava tranzitnog ishemijskog ataka ili MU, po tipu supkortikalne lakunarne ishemije, koji po pravilu nisu praćeni izmenom stanja svesti, hemianopsijom niti kortikalnim fenomenima (afazija, agnozija, apraksija) (Moran C, 2011). Lakunarni MU se mogu ponavljati, ali se generalno karakterišu blažom kliničkom slikom u akutnoj fazi i boljim šansama za oporavak obolelog (Bailey LE, 2012). Međutim, moguća je pojava i teritorijalnog pa i hemoragijskog MU u osoba sa BMKS. Bolesnici mogu imati i kliničku sliku vaskularnog parkinsonizma sa usporenošću u motorici i smetnjama hoda

kao vodećim znacima, ili pak normotenzivnog hidrocefalusa, gde dominiraju kognitivni pad po fronto-supkortikalnom tipu, smetnje kontrole sfinktera i poremećaj hoda. U slučajevima razvijene bolesti, viđa se i kognitivni pad koji se u literaturi često naziva vaskularnim kognitivnim oštećenjem (vascular cognitive impairment), a koje karakteriše oštećenje frontalno-supkortikalnih veza (Bowler JV, 2005). Tada bolesnik često ispoljava i veoma otežan hod, ekstrapiramidne znake, pseudobulbarnu paralizu i gubitak kontrole sfinktera, i može postati zavistan od pomoći osoba iz okoline u obavljanju aktivnosti svakodnevnog življenja. Neretko su ove osobe i depresivne, pri čemu je u značajnom procentu moguća i rezistencija na antidepressive (White CL, 2011; Santos M, 2012).

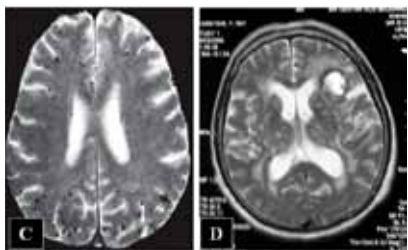
Krucijalno je, međutim, pitanje – koji se od takođe brojnih neuroradioloških fenotipova BMKS može povezati sa ovako raznolikim kliničkim manifestacijama? Direktna in vivo vizualizacija samih patoloških promena na MKS mozga je teška, te se zapravo služimo MR fenotipovima kao surogat-markerima bolesti (Patel B, 2011). Kompjuterizovana tomografija mozga prikazuje u izvesnom procentu lakunarne ishemije i konfluentne lezije bele mase, kao i veće hemoragije, ali je inferiorna u dijagnostikovanju BMKS u odnosu na MR snimke. Najinformativni pregled lezija u BMKS je pregled mozga MR metodologijom, posebno T2 i fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MR sekvencama. Na MR snimcima mozga osoba sa BMKS tipično se mogu videti jedna ili više lakunarnih ishemijskih lezija, kao i slivene, konfluentne lezije bele mase velikog mozga, u periventrikularnim i/ili supkortikalnim regionima.



Slika 1:
A. T2 MR slika, lakunarni infarkt u ponsu levo
B. FLAIR MR slika, konfluentne ishemijske lezije u periventrikularnoj i dubokoj supkortikalnoj belo masi

Akutni lakunarni MU se najpreciznije dijagnostikuje difuzionim MR skenom (diffusion-weighted imaging, DWI). Ukoliko se koristi posebna gradient

echo GRE-T2* MR sekvenca, u izvesnom procentu slučajeva nalaze se mikrokrvarenja, a neki bolesnici imaju i veće hemoragije (Pantoni L, 2010; Patel B, 2011).



Slika 2:
C. GRE T₂*MR slika, multipla kortikalna mikrokrvarenja
D. TR MR slika, multiple lakunarne ishemije, konfluentne lezije bele mase, lobarni intracerebralni hematoma frontalno levo

Dok je za sporadičnu BMKS karakteristična pojava dubokih supkortikalnih hemoragija (putamen, talamus, kaudatus, pons i cerebellum), lobarno krvarenje prevashodno je udruženo sa cerebralnom amiloidnom angiopatijom i Apo E4ε alelom (Moran C, 2011). Povezanost cerebralnih mikrokrvarenja sa kognitivnim padom je i dalje kontroverzna: mada većina autora pokazuje da se radi samo o markerima BMKS bez kliničkih implikacija, postoje i dokazi da postojanje ovih promena u momentu akutnog MU koreliše sa razvojem kognitivnog pada u toku daljeg longitudinalnog praćenja preživele osobe (Charidimou A, 2012a; Gregoire SM, 2012). Difuzioni tenzor imidžing (DTI) omogućava procenu integriteta aksona u lezijama, ali i u naizgled zdravim segmentima bele mase, što potencijalno daje uvid i u rane patogenetske procese u BMKS (Moran C, 2011). Kliničko-radiološka korelacija manifestacija BMKS prema aktuelnoj literaturi prikazana je u Tabeli 1.

Neretko se kod osoba sa vaskularnim FR na MR snimcima opisuju prošireni ili dilatirani Virchow-Robin-ovi prostori, kavitacije oko krvnih sudova uspunjene likvorom manje od 2 mm u prečniku, koje su dugo smatrane nalazom bez kliničkog značaja. Medjutim, novija istraživanja svedoče da njihov broj koreliše sa brojem lakunarnih ishemija, posebno u dubokoj supkortikalnoj bejoj masi, kao i težinom konfluentnih lezija bele mase (Doubal FN, 2010). Ove promene su povezane sa povećanim rizikom za nastanak demencije u populacionim studijama (Zhu YC, 2010).

Radiološki nalaz	Moguće kliničke manifestacije
Lakunarna ishemija	Lakunarni sindromi „Meki” neurološki znaci** Supklinička ili „nema” lezija Kognitivni pad posle strateškog lakunarnog MU
Multiple lakunarne ishemije	Lakunarni sindromi* „Meki” neurološki znaci** Kognitivni pad Depresivnost
Konfluentne lezije bele mase	„Meki” neurološki znaci** Kognitivni pad Poremećaji hoda Česti padovi Gubitak kontrole sfinktera Depresivnost
Mikrokrvarenja	Kognitivni pad?
Intracerebralna hemoragija	Fokalni neurološki deficit u zavisnosti od lokalizacije i veličine hemoragije i postojanja perifokalnog edema

*lakunarni sindromi: čista motorna hemiplegija, čisti senzorni MU, senzorimotorni MU, ataksična hemipareza, sindrom dizartrija-nespretna ruka

** „meki” ili izolovani neurološki znaci: znak Babinskog, asimetrija u mišićnim refleksima, dezinhibicioni fenomeni, smetnje hoda, izolovana bradikineza

MU - moždani udar

Tabela 1: Kliničko-radiološka korelacija manifestacija BMKS

Prognostičke i terapijske implikacije BMKS

Dok su prve decenije istraživanja BMKS obeležile studije preseka, poslednjih godina značajne informacije dobijene su u longitudinalnim studijama. U tabeli 2 su sumirani dokazi o prognostičkom značaju raznih potipova BMKS. Dobro dokumentovani dokazi ukazuju da postoji radiološki evidentna progresija ishemijskih lezija bele mase kod trećine osobe u okviru šestogodišnjeg praćenja, što koreliše sa motornim i kognitivnim deficitima (Enzinger C, 2007). Kao FR za progresiju lezija identifikovani su starije životno doba, povišen krvni pritisak i inicijalno postojanje opsežnijih lezija (Godin O, 2009). Od posebne važnosti su nalazi čuvene Leukoaraiosis And Disability (LADIS) studije, koji ukazuju da je postojanje konfluentnih lezija bele mase prediktor razvoja funkcionalne onesposobljenosti povezane

Podtipovi BMKS	Povećani rizik za:
Lakunarna ishemija/MU	Ponovljeni MU Razvoj kognitivnog pada
Multiple lakunarne ishemije/MU	Ponovljeni MU Razvoj kognitivnog pada Češće padove Smrtni ishod
Konfluentne lezije bele mase	Prvi MU Ponovljeni MU Smrtni ishod posle MU Infarkt miokarda i vaskularnu smrt Kognitivni pad Razvoj depresije kasnog početka Intracerebralno krvarenje pri primeni oralne antiokagulantne terapije Simptomatsku intracerebralnu hemoragiju pri primeni intravenske trombolitičke terapije Funkcionalnu onesposobljenost
Mikrokrvarenja	Kognitivni pad posle MU?*
Intracerebralna hemoragija	Recidiv intrakranijalnog krvarenja spontano i jatrogeno

*potrebna su nove istraživačke studije

Tabela 2: Prognostički značaj podtipova BMKS

sa starenjem, čak i kod osoba koje nikada nisu doživele akutni MU (Erkinjuntti T, 2011). Postojanje teških lezija bele mase nezavisno od drugih parametara više od dva puta (HR 2,36) podiže rizik za prelazak iz funkcionalno nezavisnog u funkcionalno zavisno stanje posle 3 godine praćenja (Erkinjuntti T, 2011).

Zanimljivo je da su čak i supkliničke ili „neme” cerebralne ishemije povezane sa nezanemarljivim rizikom za nastanak klinički evidentnog MU, niži kognitivni status, pojavu depresivnosti, češće padove i povećan opšti mortalitet (Vermeer S, 2007).

Prognostički značaj raznih radioloških podtipova BMKS u predikciji nastanka intracerebralne hemoragije pri primeni oralne antiokagulantne ili intravenske trombolitičke terapije je kontroverzna i dalje otvoreno

pitanje (Lovelock CE, 2010; Charidimou A, 2012b). Odluka o primeni bilo koje terapijske opcije mora biti procenjena prema svakom individualnom slučaju. Iako postoje dokazi, smatra se da su neophodne nove, dobro dizajnirane studije radi procene realnog značaja mikrokrvarenja i konfluentnih lezija bele mase u nastanku hemoragijskih komplikacija pri primeni ovih lekova, te ova atraktivna tema zaslužuje jedan sasvim poseban tekst.

Prevenција moždanog udara u BMKS

Najveći deo informacija o sekundarnoj prevenciji lakunarnog MU izveden je iz studija o prevenciji ishemijskog MU uopšte.

Studija	Zaključci
AICLA	Aspirin+dipiridamol efikasniji od placeba
CATS	Tiklopidin efikasniji od placeba
CAST	Aspirin efikasniji od placeba
PRoFESS	Aspirin+dipiridamol i klopidogrel su podjednako efikasni
SPS3	Aspirin+klopidogrel nisu efikasniji od aspirina

AICLA - Accidents Ischemiques Cerebraux Lies a l'Atherosclerose; CATS - Canadian American Ticlopidine Study; CAST - Chinese Acute Stroke Trial; PRoFESS - PreventiOn regimen For Effectively avoiding Second Strokes; SPS3 - Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes

Tabela 3: Sekundarna prevencija lakunarnog MU nastalog usled BMKS

Rane studije samo potvrđuju da je i kod bolesnika sa BMKS primena svakog antiagregacionog leka efikasnija od placeba. Direktno poređenje različitih vrsta lekova napravljeno je u PRoFESS studiji, koja je identifikovala minimalnu, nesignifikantnu prednost kombinacije aspirin+dipiridamol u odnosu na klopidogrel kod bolesnika sa BMKS (Sacco RL, 2008). Nedavno objavljena multicentrična duplo-slepa SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke) studija prva je isključivo posvećena problemu prevencije lakunarnog MU, sa direktnim poređenjem kombinacije aspirin+klopidogrel u odnosu na aspirin (Benavente OR, 2012). Izdvajaju se dva ključna zaključka studije: 1. da kombinacija aspirin+klopidogrel nije efikasnija od primene 325 mg aspirina u prevenciji novog MU posle lakunarnog MU, i 2. da se rizik za značajno (moždano i sistemsko) krvarenje udostručuje sa primenom dualne antiagregacione terapije (kombinacija

aspirin+klopidogrel), uz povećan rizik za smrtni ishod (HR 1,52), što je bio i glavni razlog da se studija prevremeno prekine (Benavente OR, 2012).

U Cilostazol Stroke Prevention Study, primena 100 mg/dan cilostazola, inhibitora fosfodiesteraze, bila je udružena sa smanjenjem relativnog rizika za ponavljanje lakunarnog MU, sa graničnom statističkom značajnošću (Gotoh F, 2000). Rezultati Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) studije kazuju da primena atorvastatina u dozi od 80 mg/dan efikasno smanjuje rizik za ponavljeni MU kod bolesnika sa BMKS i povišenim LDL holesterolom (Amarenco P, 2009).

Prevenција progresije BMKS

Neurovizualizacione metode imaju ključnu ulogu u definiciji BMKS, te je predloženo da MR mozga koristi kao surogat-marker u istraživačke svrhe, što može biti od posebne koristi pri ispitivanju raznih lekova. Tako već postoje podaci da aktivna kontrola krvnog pritiska (perindopril+indapamid) smanjuje progresiju ishemijskih lezija bele mase u toku 3 godine praćenja, kao i da statini (simvastatin 20mg/dan) u toku 2 godine značajno zaustavljaju povećanje volumena lezija bele mase u osoba koje nisu imale MU (Pantoni L, 2010).

Zaključak i dalje perspektive

Bolesnici sa manifestacijama BMKS su svakodnevna realnost svake kliničke neurološke prakse. Nema sumnje da su svi oblici BMKS važni u nastanku nekih oblika MU, kognitivnog pada vaskularne etiologije i funkcionalne zavisnosti vezane za starenje. S obzirom na sve duži ljudski vek i učestalost vaskularnih FR, može se očekivati dalje povećanje incidence svih oblika BMKS. Klinička i neuroradiološka raznovrsnost donekle komplikuju izučavanje ove patologije, ali jasno definisani MR entiteti pružaju nove mogućnosti u odgonetanju patogeneze BMKS i proceni efikasnosti raznih lekova. Dalja istraživanja su potrebna posebno u oblasti prevencije progresije BMKS kao i lečenja posledica BMKS na kognitivni i funkcionalni status obolelih.

Reference

- Moran C, Phan TG, Srikanth VK. Cerebral small vessel disease: a review of clinical, radiological, and histopathological phenotypes. *Int J Stroke* 2011;7:36-46.
- Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology* 2010;9:689-701.
- Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, Wardlaw JM. Pathology of lacunar ischemic stroke in humans - a systematic review. *Brain Pathol* 2012;22:583-591.
- Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc Dis* 2002;13(suppl 2):7-10.
- Putala J, Kurkinen M, Tarvos V, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T. Silent brain infarcts and leukoaraiosis in young adults with first-ever ischemic stroke. *Neurology* 2009;72:1823-9.
- Topkian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:192-197.
- Federico A, Di Donato I, Bianchi S, Di Palma C, Taglia I, Dotti MT. Hereditary cerebral small vessel diseases: A review. *J Neurol Sci* 2012;322:25-30.
- Lackovic V, Bajcetic M, Lackovic M, Novakovic I, Labudovic Borovic M, Pavlovic A, Zidverc-Trajkovic J, Dzolic E, Rovcanin B, Sternc N, Kostic V. Skin and Sural Nerve Biopsies: Ultrastructural Findings in the First Genetically Confirmed Cases of CADASIL in Serbia. *Ultrastruct Pathol* 2012;36:325-335.
- Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarke R, Breteler MM. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002;51:285-289.
- Das RR, Seshadri S, Beiser AS, Kelly-Hayes M, Au R, Himali JJ, Kase CS, Benjamin EJ, Polak JF, O'Donnell CJ, Yoshida M, D'Agostino RB Sr, DeCarli C, Wolf PA. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke* 2008;39:2929-2935.
- Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl V):v35-v44.
- White CL, McClure LA, Wallace PM, Braimah J, Liskay A, Roldan A, Benavente OR, SPS3 Investigators. The correlates and course of depression in patients with lacunar stroke: results from the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:354-360.
- Santos M, Xekardaki A, Kovari E, Gold G, Bouras C, Giannakopoulos P. Microvascular pathology in late-life depression. *J Neurol Sci* 2012;322(1-2):46-9.
- Patel B, Markus HS. Magnetic resonance imaging in cerebral small vessel disease and its use as a surrogate disease marker. *Int J Stroke* 2011;6:47-59.
- Charidimou A, Werring DJ. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: An update. *J Neurol Sci* 2012a;322:50-55.
- Gregoire SM, Smith K, Jäger HR, Benjamin M, Kallis C, Brown MM, Cipolotti L, Werring DJ. Cerebral microbleeds and long-term cognitive outcome: longitudinal cohort study of stroke clinic patients. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:430-435.
- Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010;41:450-454.
- Zhu YC, Dufouil C, Soumaré A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C. High degree of dilated Virchow-Robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;22:663-672.
- Enzinger C, Fazekas F, Ropele S, Schmidt R. Progression of cerebral white matter lesions -- clinical and radiological considerations. *J Neurol Sci* 2007;257:5-10.
- Godin O, Maillard P, Crivello F, Alperovitch A, Mazoyer B, Tzourio C, Dufouil C. Association of white-matter lesions with brain atrophy markers: the three-city Dijon MRI study. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:177-184.
- Erkinjuntti T, Pohjasvaara T, Pihanen P, et al. LADIS Study Group. 2001-2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And Disability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? *Cerebrovasc Dis* 2011;32:577-588.
- Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6:611-619.
- Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL; Edinburgh Stroke Study Group, Sorimachi T, Werring DJ, Gregoire SM, Imaizumi T, Lee SH, Briley D, Rothwell PM. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010;41:1222-1228.
- Charidimou A, Shakeshaft C, Werring DJ. Cerebral microbleeds on magnetic resonance imaging and anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage risk. *Front Neurol* 2012b;3:133.
- Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al; PROFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
- Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA, SPS3 Investigators. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *N Engl J Med* 2012;367:817-825.
- Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol Stroke Prevention Study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral ischemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147-157.
- Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Sillensen H, Hennerici MG, Gilbert S, Rudolph AE, Simonovic L, Zivin JA, Welch KM; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-1409.

OGLAS

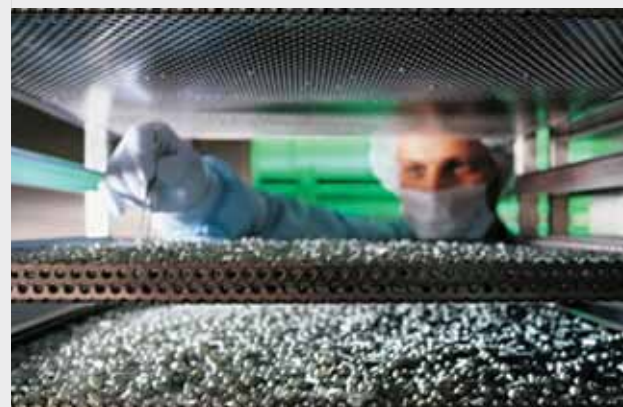
Bolja komplijansa
u lečenju Parkinsonove bolesti



Parkinsonova bolest je, posle Alchajmerove bolesti, po učestalosti drugi najčešći hronični neurološki poremećaj starih osoba. Prevalenca širom sveta se procenjuje na oko jedan do dva procenta osoba starijih od 65 godina(1-5). Iako se tradicionalno Parkinsonova bolest dovodi u vezu sa motornim simptomima (kao što su tremor, rigor, usporeni pokreti, poremećaj ravnoteže, zanošenje pri hodu, gubitak mimike), nemotorni simptomi, uključujući simptome depresije, bol, kognitivne poremećaje kao i poremećaje spavanja, mogu da budu od veoma velikog značaja. Simptomi mogu da variraju od pacijenta do pacijenta i vremenom se pogoršavaju.

Pramipeksol (poznat pod zaštićenim imenom Mirapexin®) je jedinjenje nastalo kao rezultat istraživanja kompanije Boehringer Ingelheim. Prva dozvola za upotrebu ovog jedinjenja izdata je 1997. godine za lečenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti, kao monoterapija ili u kombinaciji sa levodopom. U 2006. godini pramipeksol je odobren za simptomatsku terapiju srednje teškog i teškog oblika idiopatskog sindroma nemirnih nogu (RLS).

U Evropskoj Uniji su Mirapexin® tablete sa produženim oslobađanjem odobrene oktobra 2009., a u Srbiji su odobrene za upotrebu 15. januara 2010. godine.



Osnovne karakteristike leka Mirapexin® (pramipeksol) tablete sa produženim oslobađanjem

Mirapexin® tablete sa produženim oslobađanjem su indikovane za lečenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti. Mogu se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa levodopom, npr. tokom trajanja bolesti, sve do poznih stadijuma kada se dejstvo levodope „istroši“ ili postane nestalno, pa dolazi do fluktuacija terapijskog dejstva (fluktuacije na kraju doze ili „on/off“ fluktuacije). Pokazano je da pacijenti koji koriste Mirapexin® tablete sa trenutnim oslobađanjem mogu da budu prevedeni preko noći na Mirapexin® tablete sa produženim oslobađanjem. Lečenjem Parkinsonove bolesti tabletama sa produženim oslobađanjem doza leka može da bude prilagođena u zavisnosti od terapijskog odgovora pacijenta. Podaci su pokazali da Mirapexin® tablete sa produženim oslobađanjem dovode do redih promena koncentracije leka u plazmi tokom 24 sata u poređenju sa Mirapexin® tabletama sa trenutnim oslobađanjem koje se upotrebljavaju tri puta dnevno, što predstavlja važan aspekt lečenja kada je u pitanju izbor najbolje moguće terapijske opcije za pacijente sa Parkinsonovom bolešću (6,7).

Većina pacijenata sa Parkinsonovom bolešću upotrebljava više doza lekova na dnevnoj bazi, kako bi kontrolisali simptome svoje bolesti kao i druge istovremene bolesti. Mogućnost da smanje broj dnevnih doza leka bez promene njegove efikasnosti će značajno doprineti da se pacijenti pridržavaju propisanog terapijskog režima.

Reference:

- Tandberg E et al. The occurrence of depression in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996;53(2): 175-179.
- Zhang ZX et al. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: An updated review. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 195-208.
- Van Den Eeden SK et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1015-22.
- Nussbaum R et al. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1356-64.
- de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525-35.
- Sažetak karakteristika leka Mirapexin® tablete sa produženim oslobađanjem, Avgust 2012.
- Grossset D, Antonini A, Canesi M, et al. Adherence to antiparkinson medication in a multicenter European study. *Mov Disord*. 2009;6:826-832

OGLAS



Dabigatran etexilat u prevenciji tromboembolijskih komplikacija kod nevalvularne atrijalne fibrilacije: RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulation Therapy) studija

Autor: Tatjana S. Potpara^{1,2}, Marina M. Ličina², Marija M. Polovina²,
1Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu.
2Klinika za kardiologiju, Klinički centar Srbije.

Atrijalna fibrilacija (AF) je najučestalija srčana aritmija u odraslih osoba, praćena povećanim rizikom od ishemijskog moždanog udara i sistemskih tromboembolija (TE) srazmerno prisutnim faktorima rizika (starost >65g, arterijska hipertenzija, srčana insuficijencija, dijabetes melitus, raniji moždani udar, vaskularna bolest uključujući infarkt miokarda i oboljenja perifernih arterija, ženski pol itd.). Oralni antagonisti vitamina K (varfarin, acenokumarol, fenpropakumon) efikasno smanjuju tromboembolijski rizik u odnosu na placebo (za 67%), uz moguće hemoragijske komplikacije od kojih je najteža intrakranijalna hemoragija (0.5%-0.8% godišnje). Zbog uskog terapijskog prozora ovih lekova (international normalized ratio – INR 2 do 3), brojnih interakcija sa hranom i drugim lekovima, kao i individualnih genetskih varijacija neophodna je redovna laboratorijska kontrola njihovog antikoagulantnog efekta uz povremene modifikacije doze leka. Smatra se da zbog ovih poteškoća bar 40%-50% bolesnika sa AF ne dobija antikoagulantnu terapiju uprkos jasnoj indikaciji.

U poslednjih nekoliko godina završeno je kliničko ispitivanje (randomizovane studije faze III) dve grupe novih oralnih antikoagulantnih lekova – direktnih inhibitora trombina (dabigatran) i faktora Xa (rivaroksaban, apiksaban), a u toku su ispitivanja brojnih novih supstanci (npr. edoksaban). U poređenju sa antagonistima vitamina K novi antikoagulansi deluju brže i kraće, a zbog malog broja klinički značajnih interakcija sa drugim lekovima i odsustva interakcije sa hranom primenjuju se u fiksnoj dnevnoj dozi kojom se postiže stabilan, predvidljiv antikoagulantni efekat tako da redovna

laboratorijska kontrola antikoagulantnog dejstva nije potrebna.

Pojava ovih novih lekova treba da omogućiti jednostavniju i masovniju tromboprolifaksu kod bolesnika sa nevalvularnom AF. Prvi je, 2009. godine, kompletiran klinički program ispitivanja efikasnosti i bezbednosti dabigatran eteksilata u poređenju sa varfarinom u prevenciji tromboembolijskih komplikacija nevalvularne AF (RE-LY studija). Farmakološke karakteristike dabigatrana prikazane u Tabeli (A). U prospektivnoj RE-LY studiji bolesnici sa nevalvularnom AF i bar još jednim tromboembolijskim faktorom rizika randomizovani su u 3 terapijske grupe: dabigatran 110mg dva puta dnevno, dabigatran 150mg dva puta dnevno i varfarin u dozi određenoj prema INR-u, Tabela (B). Dve grupe bolesnika dobijale su dabigatran 110mg i 150mg dva puta dnevno u dvostruko slepom dizajnu dok je tokom studije bilo poznato koji bolesnici dobijaju varfarin (kako bi se postigla kvalitetna kontrola INR-a). Međutim, procena ispitivanih ishoda bila je 'slepa' odnosno, studija je imala tzv. PROBE dizajn (Prospective, Randomized, Open-label, Blinded Endpoint adjudication). Statističke analize su rađene u 2 koraka: prvi korak je bio da se dokaže da dabigatran nije inferioran u poređenju sa varfarinom u odnosu na ispitivani ishod, a ukoliko je nađena statistički značajna razlika sledeći korak je bio ispitivanje superiornosti dabigatrana. U RE-LY studiju nisu uključeni mlađi od 18 godina, bolesnici sa reumatskim manama ili veštačkim srčanim zaliscima, trudnice i bolesnici sa značajno redukovanom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina <30ml/min). Praćenje bolesnika trajalo je prosečno 2 godine. Primarni ishodi studije bili su moždani udar i sistemske TE (efikasnost) i 'velika' krvarenja (bezbednost). Najvažniji sekundarni ishodi, kao i rezultati RE-LY studije prikazani su u Tabeli (C).

Ukratko, dabigatran 150mg dva puta dnevno bio je efikasniji (superiorniji) od varfarina u prevenciji moždanog udara ili sistemskih TE i jednako bezbedan kao varfarin u pogledu pojave hemoragijskih komplikacija (tzv. 'velikih' krvarenja praćenih smanjenjem hemoglobina za bar 20g/L ili potrebom da se transfuzijom nadoknade bar 2 jedinice krvi ili krvarenja

u kritičnim organima), dok je dabigatran 110mg dva puta dnevno bio jednako efikasan, ali bezbedniji od varfarina. Dabigatran 150mg je takođe bio efikasniji od varfarina u redukciji ishemijskog moždanog udara i vaskularne smrti, dok je smanjenje ukupnog mortaliteta bilo na granici statističke značajnosti u odnosu na varfarin. 'Cena' superiorne efikasnosti dabigatrana 150mg jeste povećan rizik od pojave gastrointestinalnih krvarenja u poređenju sa varfarinom. Međutim, najimpresivniji efekat obe doze dabigatrana i, ujedno, ključna prednost u odnosu na varfarin, jeste statistički visoko značajna, konzistentna redukcija rizika od hemoragijskog moždanog udara, intrakranijalne hemoragije i bilo kojeg fatalnog krvarenja, što su i najteže komplikacije oralne antikoagulantne terapije. Kod bolesnika koji su dobijali dabigatran 150mg zabeležena je nešto veća brojčana učestalost akutnog infarkta miokarda, bez statistički značajne razlike u odnosu na grupu lečenu varfarinom. Glavni neželjeni efekat dabigatrana bio je dispepsija (12% bolesnika), ali je svega 2% bolesnika zbog toga prestalo da uzima lek.

U najnovijim preporukama Evropskog udruženja kardiologa za lečenje nevalvularne AF iz 2012 godine dabigatran se navodi kao povoljna alternativa antagonistima vitamina K i kod bolesnika kod kojih se može postići adekvatna kontrola INR-a uz isticanje pozitivne ukupne kliničke koristi od novih oralnih antikoagulanasa u odnosu na varfarin kod većine bolesnika sa nevalvularnom AF. Dabigatran se, uz ostale nove oralne antikoagulanse posebno preporučuje kod bolesnika koji su već imali komplikacije od ovih lekova ili kod kojih nije bilo moguće održati terapijski INR tokom najmanje 70% ukupnog vremena lečenja (tako dobra regulacija INR-a se, inače, vrlo teško postiže u kliničkoj praksi). Mnogi kardiolozi smatraju da su novi oralni antikoagulansi lekovi izbora kod skoro svih bolesnika sa novoootkrivenom nevalvularnom AF, koji do sada nisu uzimali nikakve oralne antikoagulanse. Što se tiče izbora doze dabigatrana, 110mg dva puta dnevno treba dati bolesnicima sa izrazito povišenim rizikom od krvarenja, zatim bolesnicima starijim od 80 godina, bolesnicima sa klirensom kreatinina

A) Farmakološke karakteristike dabigatrana i varfarina				
Lek	DABIGATRAN 110 mg	DABIGATRAN 150 mg	VARFARIN	
Dnevni unos	2 x / dan (BID)		1x/dan (OD)	
Polu-život leka	11 h (12-17h)		20-60h (40h)	
Dominantno izlučivanje	putem bubrega (80% doze leka)		metabolizam u jetri	
Interakcije sa lekovima	verapamil, dronedaron, rifampicin, ketokonazol, kinidin, klaritomicin (potentni inhibitori ili induktori P-glikoproteina); klinički je značajna jedino interakcija sa verapamilom		alopurinol, amiodaron, antimikotici, barbiturati, cefalosporini, cimetidin, kontraceptivi, kortikosteroidi, salicilati i brojni drugi lekovi.	
B) Karakteristike populacije u RE-LY studiji				
Lek	DABIGATRAN 110 mg	DABIGATRAN 150 mg	VARFARIN	
Starost	71.4±8.6	71.5±8.8	71.6±8.6	
Muški pol	3865/6015 (64.3%)	3840/6076 (63.2%)	3809/6022 (63.3%)	
Varfarin naivni *	3004/6015 (49.1%)	3027/6076 (49.8%)	3093/6022 (51.36%)	
Srednji CHADS2 skor	2.1±1.1	2.2±1.2	2.1±1.1	
C) Primarni i sekundarni ishodi RE-LY studije				
Lek	Dabigatran 110 mg vs. varfarin	Redukcija relativnog rizika (RR)	Dabigatran 150 mg vs. varfarin	Redukcija relativnog rizika (RR)
Moždani udar ili sistemska TE**	0.91 (0.74–1.11)	---	0.66 (0.53–0.82)	34%
Ishemijski šlog	1.11 (0.89–1.40)	---	0.76 (0.60–0.98)	24%
Hemoragijski šlog	0.31 (0.17–0.56)	69%	0.26 (0.14–0.49)	74%
Infarkt miokarda	1.35 (0.98–1.87)	---	1.38 (1.00–1.91)	---
'Velika' krvarenja**	0.80 (0.69–0.93)	20%	0.93 (0.81–1.07)	---
GI krvarenje	1.10 (0.86–1.41)	---	1.50 (1.19–1.89)	porast za 50%
Intrakranijalne hemor.	0.31 (0.20–0.47)	69%	0.40 (0.27–0.60)	60%
Ukupni mortalitet	0.91 (0.80–1.03)	9%	0.88 (0.77–1.00)	12%
Vaskularni mortalitet	0.90 (0.77–1.06)	---	0.85 (0.72–0.99)	15%

30-49ml/min (uz povišeni rizik od krvarenja prema sažetku karakteristika leka Pradaxa 110mg kapsule), kao i bolesnicima koji istovremeno uzimaju verapamil. Kod svih ostalih dabigatran treba primenjivati u dozi od 150mg dva puta dnevno.

PRIKAZ SLUČAJA

Tranzitorna globalna amnezija

Autor: Dr Lorand Sakalaš*Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad***Ključne reči**Tranzitorna globalna amnezija •
Kratkoročno pamćenje • Repetitivna pitanja**Apstrakt**

Uvod: Tranzitorna globalna amnezija je sindrom u sklopu kojeg se javlja privremeni i reverzibilni prekid kratkoročnog pamćenja, shodno tome pacijent ponavlja ista pitanja. Smatra se da je etiologija tegoba nepoznata, a prognoza je u velikoj većini slučajeva benigna. Tegobe ne zahtevaju nikakvo specifično lečenje, ali se od lekara-kliničara ipak očekuje prepoznavanje tegoba uz adekvatno znanje u pružanju objašnjenja bolesniku ili pratnji.

Prikaz slučaja: U neurološku prijemnu ambulantu je upućena osoba ženskog pola, starosti 65 godina. Glavnu tegobu predstavljala je naglo nastala zaboravnost. Tokom neurološkog pregleda registruju se repetitivna pitanja, sa očuvanom orijentacijom u sva tri pravca. Fokalni motorni, govorni, senzorni ispad se ne registruje. Nalaz na kranijalnim nervima je uredan. Cerebelarne probe uredno izvodi. Neurološki nalaz, osim navedenog, je u fiziološkim granicama. Bolesnica je zadržana na hospitalnom lečenju, a u naredna 24h došlo je bitnog poboljšanja pa i do normalizovanja ispada pamćenja.

Zaključak: Tranzitorna globalna amnezija predstavlja interesantan sindrom reverzibilne anterogradne amnezije, koja se javlja pridružena sa repetitivnim pitanjima. Ovaj sindrom se najčešće javlja u srednjem i starijem životnom dobu i ostaje otvorene etiologije. Pojava tegoba iziskuje dalje kliničko ispitivanje. Specifično lečenje najčešće nije potrebno, a slična stanja se najčešće ne ponavljaju.

Uvod

Tranzitorna globalna amnezija (TGA) je sindrom privremenog prekida u kratkoročnom pamćenju, koje je praćeno postavljanjem re-

petitivnih pitanja. Takvi bolesnici ne prikazuju bilo kakve druge znake kognitivnog oštećenja ili fokalnog neurološkog deficita. Lečenje najčešće nije potrebno. Ponuđeno je nekoliko patofizioloških objašnjenja, međutim etiologija i dalje ostaje otvorena.

Prikaz slučaja

Bolesnica, starosti 65 godina, dovedena je od strane ćerke i supruga u neurološku prijemnu ambulantu zbog naglo nastalih tegoba u vidu zaboravnosti i konfuznosti. Do sada nije ozbiljnije bolovala, prethodnih dana se dobro osećala. Na dan prijema, oko podneva, suprug je nalazi dezorijentisanu, konfuznu, pri tome postavlja „bizarna pitanja“. Bolesnica navodi da trenutno oseća kao da ima „vaku-um“ u glavi. Navodi još da nekoliko dana unazad sanja pokojnu majku, ista ne pokušava da stupi u kontakt sa njom. Distancirana je po pitanju doživljaja. U trenutku pregleda bolesnica je konfuzna i postavlja repetitivna pitanja. Ranije slične epizode nije imala. Tokom popodneva se žalila na blažu čeonu glavobolju, pulsirajućeg karaktera, bez foto- i fonofobije, vizuelne aure, mučnine ili povraćanja. Anamneza je negativna u pravcu migrenskih glavobolja, epileptične fenomenologije. Ranije se nikada nije žalila da oseća čudne mirise i ukuse, fenomen depersonalizacije. Nije imala tegobe ni u vidu utrnutosti, slabosti, malaksalosti, osećaja mravinjanja, vrtoglavica, duplih slika, epizoda nerazgovetnog govora, kriza svesti, bolova u sredogrudi, otežanog disanja, jeze, drhtavice, bolova u stomaku.

U ličnoj anamnezi dobija se podatak samo o dobro regulisanoj hipertenziji i hiperholesterolemiji. Od lekova je uzimala simvastatin, ACE inhibitor - na stabilnim dozama lekova. Do tada nije operativno lečena, negirala je podatke o alergijama, štetnim navikama. Bolesnica je udata, penzionerka, živi sa suprugom i ima troje dece. U porodičnoj anamnezi nema podataka o neurološkim ili psihijatrijskim bolestima.

Tokom pregleda izmeren je arterijski pritisak od 176/84 mm Hg, srčana frekvencija bila 79/min. Bolesnica je bila afebrilna. Internistički status bolesnice je bio neupadljiv.

U neurološkom nalazu: bolesnica je bila budne svesti, orijentisana u sva tri pravca. Sve vreme pregleda postavljala je isto pitanje - „šta mi se desilo?“. Pamćenje za davne događaje je bilo očuvano, bolesnica je bila svesna dešavanja oko nje, ali je imala oštećenje pamćenja za skorašnje događaje. Stekli smo utisak da bolesnica ne doživljava halucinacije ili čulne obmane. Sa lakoćom je prepoznavala članove porodice. Govor je bio očuvan, bez dizatrije ili znakova disfazije. Nije bilo ispada u vidnom polju, zenice su bile simetrične, reaktivne, očuvane FMR, bez znakova papiledema. Nije viđena pareza pogleda, nistagmus, ptoza kapka. Mimična muskulatura je bila simetrično inervisana. Sluh je bio očuvan. Jezik pri protruziji je bio u središnjoj liniji. Manifestni piramidni, ekstrapiramidni ili cerebelarni deficit nije registrovan. Bez ispada u površinskom i dubokom senzibilitetu. Hod je bio uredan.

Nakon prijema načinjene laboratorijske analize su pokazale uredan nalaz krvne slike, kao i rutinskih biohemijskih nalaza (pokazatelji bubrežne i jetrene funkcije, glikemija), hormona štitaste žlezde (TSH, T3 i T4) kao i kolagulationog skriniga. U urinu viđeni su tragovi lekocita, bez bakterija. U načinjenom EKG-u viđen je sinusni ritam, normogram. Načinjen je MRI endokranijuma na kojem se ne opisuju akutne abnormalnosti ili morfološke lezije. MRA je u celosti uredan. Duplex karotida pokazao je obostrane nesignifikantne stenozne ACI ispod 30%, načinjena je i transkranijalna Doppler studija - urednog nalaza. EEG snimanje nije pokazao abnormalnosti.

Nakon 24 sati dolazi do potpune normalizacije kognicije i memorije. Ponovljene, slične tegobe bolesnica nadalje nije imala.

Diskusija

TGA je sindrom privremenog prekida kratkoročnog pamćenja, koje je praćeno repetitivnim pitanjima. Pacijent sa TGA ne pokazuje bilo kakve druge znake kognitivnog oštećenja, kao ni fokalnog neurološkog deficita [1]. Etiologija se za sada smatra otvorenom, a TGA se najčešće javlja u srednjoj ili starijoj dobi. Incidenca kod osoba starijih od pedeset godina je 23.5 do 32 na 100,000 po godini [2]. Pacijenti su većinom sta-



rosti od 50 do 80 godina, sa prosekom godina 60-65 [2]. Stanja koja predstavljaju riziko-faktore za cerebrovaskularnu bolest, poput hipertenzije, šećerne bolesti i hiperholesterolemije, čini se nisu povezana sa nastankom TGA. Nađena je međutim korelacija TGA i ranijih migrenskih glavobolja [3, 4]. Ponovna pojava tegoba na godišnjem nivou je od 2.5 do 5.0% [1, 5].

Klinički simptomi TGA ukazuju da je pogođena patoanatomska struktura medijalni deo temporalnog režnja i hipokampus, sa obzirom da su upravo ove strukture zadužene za formiranje i prizivanje novih epizodnih sećanja [6]. Neurimidžing studije, naročito diffusion-weighted MRI studije su pokazale lezije u Somerovom sektoru CA1 regije hipokampusa, najčešće sa leve strane [7].

Etiološki uzrok TGA ostaje nepoznat, ali postoje različite hipoteze. Jedna zagovara patofiziološki proces, koji se dešava i na venama i arterijama, sličan onome kod migrene, epilepsije i psihogenih poremećaja [5]. Druge smatraju da postoji određena sličnost sa tranzitornim ishemijskim atacima, odnosno da je posredi poremećaj arterijske cirkulacije, najverovatnije tromboembolijske geneze, sa obzirom da se tegobe u većini slučajeva povlače u 24h i da se tegobe javljaju kod starijih osoba. Činjenično stanje je međutim da se ipak sve epizode TGA ne povlače unutar jednog dana, i da ovi bolesnici imaju manje aterosklerotsko opterećenje u odnosu na one kod kojih je registrovano akutno cerebrovaskularno dešavanje. [1, 5]. Neuroimidžing studije su dale kontradiktorne podatke o arterijskoj ishemiji, kao patološkom supstratu u nastanku TGA [5, 8]. Predlagana je i teorija venske kongestije, na osnovu koje pri Valsalva manevru dolazi do otežanog venskog od-

liva preko gornje šuplje vene, omogućujući tako prolazni retrogradni prenos povišenog venskog pritiska na cerebralni venski sistem, koji onda dovodi do nastanka ishemijske u medijalnom delu temporalnog režnja [8, 9]. Nejasno je međutim, zašto je u tom slučaju venska kongestija tako anatomske selektivna i zašto se TGA ne sreće češće kod bolesnika sa cerebralnom venskom trombozom. Predlagana je i migreniformna etiološka odrednica nastanka TGA, u kojoj TGA može biti sličan auri koji nastaje širenjem samoindukovanih talasa neuronalne i glijalne depolarizacije, koja pokreće oslobađanje glutamata u regiji hipokampus [5, 8]. Protiv ove teorije govori činjenica da se migrena javlja kod mladih bolesnika i da se radi o rekurentnoj bolesti. Predložena je i epileptiformna etiologija nastanka TGA, sa obzirom da pojedini epileptični napadi mogu da imaju komponentu tranzitorne amnezije [3]. Epilepsije ipak predstavljaju rekurentni poremećaj, a EEG studije bolesnika sa TGA nisu pokazale specifičnu epileptogenu aktivnost [3, 10]. Pojedini bolesnici uz TGA boluju i od komorbidnih stanja, kao što su određene fobije i poremećaji raspoloženja - anksioznost i depresija, što je poslužilo za asocijativnu vezu sa psihijatrijskim oboljenjima; ovo sprovedene studije nisu potvrdile [8]. Najverovatniji je zaključak da se ipak radi o multifaktorijskom oboljenju. [8]. Interesantno je da postoje okidači u nastanku TGA. Tu ubrajamo upotrebu alkohola, noćne more, seksualnu aktivnost, emotivni stres, jak bol ili hladnoću, nadmorsku visinu [11], ishemijsku miokarda [12] i naporene fizičke aktivnosti koje uključuju i Valsalva manevar [8, 13].

Dijagnoza TGA je klinička, i zasniva se na sledećim dijagnostičkim kriterijumima [8, 14]: (a) informacija o početku tegoba je dostupna heteroanamnestički, i time se isključuje povreda glave ili gubitak svesti pre nastanka TGA; bolesnik je sve vreme bez kvantitativnog poremećaja stanja svesti i ne javljaju se znaci disocijacije ličnosti; (b) tokom trajanja tegoba bolesnik se mora pregledati, da bi se isključilo postojanje dodatnih neuroloških znakova i simptoma, uz anterogradnu amneziju; (c) poremećaj pamćenja se u potpunosti mora povući u 24 h; (d) epileptična fenomenologija mora biti odsutna, i (e) pacijenti koji od ranije boluju od epilepsije se isključuju iz daljih razmatranja.

Važno je napomenuti da se do dijagnoze TGA dolazi isključivanjem ostalih bolesti, i da se mora sproves-

ti odgovarajuće ispitivanje, uključujući tu i gasne analize krvi, saturaciju kiseonikom, elektrolite u serumu, glukozu u serumu, a indikovane su i toksikološke pretrage. Preporučuje se ordiniranje tiamina 100 g i.v. (da bi se time isključilo postojanje Wernickeove encefalopatije) i hospitalno posmatranje sve do rezolucije amnezije [8]. Ako postoji sumnja na epileptičnu aktivnost, treba načiniti EEG. Neophodno je načiniti i neuroimidžing, da bi se istim isključile patološke promene kao što su trauma i akutna ishemijska lezija [8].

U diferencijalno dijagnostička razmatranja spadaju i povreda glave, anoksija, hipoglikemija, intoksikacija, sindromi zavistnosti, disekcija aorte [15], encefalitis, metabolički poremećaji, i Wernickeova encefalopatija. Najčešće sa napred navedenim entitetima bolesnik doživljava sveobuhvatniji neurološki ispad, osim u slučaju Wernickeove encefalopatije, gde amnezija može biti dominantna manifestacija [8].

Ne postoji specifična terapija TGA. Interesantno je da se ovaj poremećaj jako retko ponavlja (iako je ranije navedeno da do istog dolazi u 2.5 do 5%) i da ovaj poremećaj ne povlači za sobom povećanu stopu mortaliteta, nastanka epilepsije, moždanog udara [16]. Shodno tome, preporučuje se, kako je to gore navedeno, opservacija bolesnika sve dok ne dođe do povlačenja tegoba. Iako je naš pacijent imao blagu glavobolju (viđa se kod 10–40% bolesnika sa TGA [8]), nije imao ličnu anamnezu, koja bi govorila u prilog migrene. Nije bilo podataka koji bi mogli govoriti u prilog cerebrovaskularne bolesti ili epileptične aktivnosti. Da nije došlo do poboljšanja funkcije pamćenja unutar 24 h, pristupilo bi se daljoj dijagnostičkoj obradi, zacrtanoj ranije navedenim diferencijalno dijagnostičkim razmatranjima, te bi takvo stanje zahtevalo kontrolni neuroimidžing, EEG studiju i lumbalnu punkciju.

Zaključak

TGA je interesantan entitet reverzibilne anterogradne amnezije, koji je povezana sa postavljanjem repetitivnih pitanja, koji je nejasne etiologije, kod osoba srednjeg do starijeg životnog doba. Ovakvi bolesnici zahteva-

ju dalju dijagnostičku obradu, ali specifično lečenje ne postoji, odnosno nije ni potrebno. Karakteristika ovog sindroma je da se u većini slučajeva tegobe ne ponavljaju. Cilj ovog članka jeste da se kod lekara neurologa, psihijatra, interniste, lekara opšte prakse podigne nivo svesti o postojanju ove bolesti i da se pruži moguće objašnjenje o nastanku istog.

Reference

1. Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, de la Sayette V, Marquis S, Viader F, Desgranges B, Eustache F: What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain* 2006;129:1640–1658.
2. Logan W, Sherman D: Transient global amnesia. *Stroke* 1983;14:1005–1007.
3. Sander K, Sander D: New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings. *Lancet Neurol* 2005;4:437–444.
4. Miller JW, Petersen RC, Metter EJ, Millikan CH, Yanagihara T: Transient global amnesia: clinical characteristics and prognosis. *Neurology* 1987;37:733–737.
5. Zorzon M, Antonutti L, Mase G, Biasutti E, Vittrani B, Cazzato G: Transient global amnesia and transient ischemic attack. Natural history, vascular risk factors, and associated conditions. *Stroke* 1995;26:1536–1542.
6. Westmacott R, Silver FL, McAndrews MP: Understanding medial temporal activation in memory tasks: evidence from fMRI of encoding and recognition in a case of transient global amnesia. *Hippocampus* 2008;18:317–325.
7. Nakada T, Kwee IL, Fujii Y, Knight RT: High-field, T2 reversed MRI of the hippocampus in transient global amnesia. *Neurology* 2005;64:1170–1174.
8. Davis P, Mendez M, Wilterdink J: Transient Global Amnesia. http://www.uptodate.com.libproxy.usc.edu/contents/transient-global-amnesia?source=search_result&search=transient+global+amnesia&selectedTitle=1%7E10.
9. Lewis SL: Aetiology of transient global amnesia. *Lancet* 1998;352:397–399.
10. Jacome DE: EEG features in transient global amnesia. *Clin Electroencephalogr* 1989;20:183–192.
11. Litch JA, Bishop RA: Transient global amnesia at high altitude. *N Engl J Med* 1999;340:1444.
12. Agosti C, Borroni B, Akkawi NM, Bordonali T, Padovani A: Acute myocardial infarction presenting with transient global amnesia. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1004.
13. Dynamed: Transient Global Amnesia. Updated June 2, 2010. <http://dynamed.ebscohost.com/>.
14. Hodges JR, Warlow CP: Syndromes of transient amnesia: towards a classification. A study of 153 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:834–843.
15. Bonnet P, Niclot P, Chaussin F, Placide M, Debray MP, Fichelle A: A puzzling case of transient global amnesia. *Lancet* 2004;364:554.
16. Pantoni L, Bertini E, Lamassa M, Pracucci G, Inzitari D: Clinical features, risk factors, and prognosis in transient global amnesia: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2005;12:350–356.



svako dobro  **Hemofarm**
član STADA grupe



RICHTER GEDeon



IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa prve **Škole nevoljnih pokreta****Datum:** 12-13.10.2012. godine**Mesto održavanja:** Eko-centar, Palić

Već sredinom avgusta je za sve nas koji smo vezani za IV kliničko odeljenje Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije počeo period intenzivnih priprema za prestojeću prvu školu Društva mladih neurologa Srbije, ovaj put na temu bolesti nevoljnih pokreta, zakazanu za 12. i 13. oktobar na Paliću.

Svi smo poslu pristupili sa mnogo entuzijazma, ali i malo treme jer je ipak trebalo dati mali doprinos uobličavanju i predstavljanju novog koncepta edukacije vođenog idejama naših profesora sa IV odeljenja i asist. dr Igora Petrovića.

Dok su profesori bili zauzeti pripremom nebrojenih slajdova, mlađi deo ekipe je bio zadužen dominantno za pripremu video materijala. Pono-vo je pretražena ogromna video arhiva koju IV odeljenje poseduje, a snimljeno je i mnogo novih, interesantnih video klipova.

Kako je vreme odmicalo shvatili smo da „usput“ i sami mnogo učimo i jedino nam je ostalo da se nadamo da će i polaznici škole, čiji se broj svakodnevno uvećavao sve do potpuno neočekivanih razmera, poneti sa sobom i upotrebiti u praksi bar deo onoga što smo želeli da predstavimo.

Iako smo znali da se vredno radi na pripremi svih detalja, koliki je zaista bio njihov opseg da bi sve teklo glatko tokom same Škole, shvatili smo tek kada smo tamo pristigli. Sve je bilo do tačna isplanirano i sve je prema planu funkcionisalo, počev od organizovanog prevoza i smeštaja, same sale za sastanke, pa do obroka i kafe pauza i sve do neizostavne večere-žurke na Majkinom Salašu. Svi smo se sjajno proveli, a znamo da na tome treba da zahvalimo Organizacionom odboru na čelu sa dr Oliverom Stojiljković.

Uživali smo u predavanjima akademika Vladimira Kostića, prof. dr Marine Svetel i prof. dr Elke Stefanove, zatim prof. dr Dragoslava Sokića i asist. Igora Petrovića sa Klinike za neurologiju kao i prof. dr Tihomira Ilića sa Vojno-medicinske Akademije.

Predavači su, prema njihovim rečima, uživali u nezapamćenoj energiji auditorijuma koji je u nesmanjenom broju i sa punom pažnjom pratio gust, celodnevni raspored 12.10. kao i prepodnevnu sesiju 13.10.

Ne mogu, a da se ne zahvalim kolegama koji su na Klinici za neurologiju galantno podneli teret dežurstava i oslobodili ove obaveze sve volontere, kliničke lekare i specijalizante koji su želeli da prisustvuju Školi.

Za kraj, mislim da svi polaznici dele sa mnom nestrpljenje da se ponovo okupimo i družimo već sledeće godini na drugoj Školi, sada sa nekom novom temom i u još boljem raspoloženju.

Beograd, dr Vladana Marković

Škola nevoljnih pokreta imala je 96 polaznika, koji su tokom trajanja škole anketirani.

	Odlučno	Vrlo dobro	Dobro	Osrednje	Loše
Predavanja	89,45%	8,40%	1,76%	0,23%	0,15%
Predavači	82,65%	12,87%	3,17%	1,12%	0,19%
Organizacija	79,52%	13,47%	5,90%	1,11%	0,00%

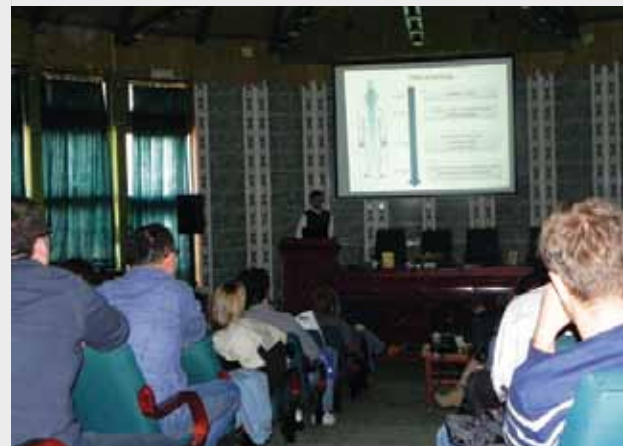
Broj nevažećih listića bio je 20 (9 nepopunjenih, 6 delimično popunjenih i 5 koji nisu predati) - 20, 83%

Broj važećih listića bio je 76 što je 79,17%

Na osnovu 76 obrađenih listića (100% u tabeli) formirano je krajnje mišljenje o kvalitetu predavanja, predavača i organizaciji kursa.

Više od 95% anketiranih polaznika se izjasnilo da su predavanja, predavači i organizacija Škole bili odlični i vrlo dobri.

Kruševac, dr Violeta Golubović
Kruševac, dr Jelena Nikolić



Komentari:

1. Čestitam na svemu!
2. Sve pohvale za organizaciju!
3. Pohvale za organizaciju, nadam se da će škola nevoljnih pokreta preći u tradiciju!
4. Želim samo da vam se zahvalim na ovom divnom i za nas dragocenom kursu!
5. Prenaporno!
6. Prezadovoljna sam školom i stvarno bih volela da ovakva druženja postanu tradicija! Hvala vam.
7. Kurs bi trebalo da traje malo duže, sa većim pauzama između predavanja. Sve ostalo je odlično odrađeno. Sve pohvale!
8. Predavanja su bila odlična, mada je bilo više nego naporno da se sva predavanja isprate sa pažnjom kakvu zaslužuju.
9. Samo tako nastavite, budite još bolji!
10. Predavanja su bila izvanredna, detaljna, slikovita. Sve pohvale za predavače!
11. Predlažem da ukinete princip švedskog stola, jer posle deset sati predavanja zaslužujemo da se ne guramo!
12. Nije jasno rečeno kad se ulazi u hotel i kada se hotel napušta. Trebalo je da predstave i mlade kolege koji su prikazivali slučajeve!
13. Bravo za žurku!
14. Iskreno mislim da je sve bilo više nego odlično, da ne kažem savršeno. Čista petica!
15. Nemam primedbi, osim da ovakve škole treba organizovati u kontinuitetu, makar jednom godišnje.
16. Primedbi nema, svaka čast!
17. Predlažem da sledeći put budu distrofije, demijelinizaciona oboljenja.
18. Teme u kojima se preklapaju neurologija i neurohirurgija kao što su diskus hernija, hidrocefalus, povrede, tumori itd, zato što smo u manjim gradovima često u situaciji da kontrolišemo te pacijente jer nema neurohirurga blizu, kao i da procenimo kada uputiti neurohirurgu. CT i MR mozga i kičmene moždine.

REVIJALNI ČLANAK

Biomarkeri u multiploj sklerozi: dijagnostičke i terapijske implikacije

Autor: Prof. dr Jelena Drušević

Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Multipla skleroza (MS) je hronično, imunski-posredovano zapaljenjsko i neurodegenerativno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS), koje predstavlja najčešći uzrok netraumatske neurološke onesposobljenosti kod mladih odraslih osoba. Epidemiološke studije i magnetna rezonancija (MR) su omogućili da se dođe do značajnog uvi-da u prirodni tok MS, ali mogućnost da se predvidi evolucija ove bolesti je i dalje vrlo ograničena. Uzrok je u činjenici da je patofiziologija MS vrlo kompleksna. Danas postoje jasni dokazi da je reč ne samo o oboljenju bele, već i sive mase CNS, koje se karakteriše procesima inflamacije, demijelinizacije i oštećenja aksona(1). Ovi patološki procesi nisu ispoljeni na identičan način u populaciji MS, već selektivno dominiraju kod individualnih bolesnika što dovodi do značajne fenotipske heterogenosti i različite prognoze bolesti, kao i do različitog odgovora na terapiju lekovima koji modifikuju prirodni tok bolesti (DMT, "disease modifying therapy").

Iako je MS još uvek neizlečivo oboljenje, nekoliko lekova koji, sa delimičnom efikasnošću i bezbednošću, mogu da modifikuju njen tok postali su dostupni tokom poslednjih 15-20 godina. Navedena izuzetna varijabilnost u patofiziološkim procesima, kliničkoj prezentaciji i toku bolesti, kao i njenoj genetskoj osnovi, ukazuje na neophodnost precizne diferencijacije bolesnika pri donošenju terapijske odluke. Danas raspoložemo sa proširenim spektrom koji čini devet lekova (četiri preparata interferona beta, glatiramer acetat, mitoksantron, natalizumab, fingolimod, teriflunomid), za koje je dokazano da utiču na učestalosti relapsa, aktivnost na MR i akumulaciju trajne onesposobljenosti.2,3 Sasvim je jasno međutim, imajući u vidu sve navedeno, da se ne čini mogućim da bi jedan lek mogao da bude adekvatan za svakog bolesnika sa ovim heterogenim oboljenjem, pa je ono čemu se apsolutno teži personalizovana tera-

pija MS. Međutim, danas je vrlo malo standardnih kliničkih i parakliničkih (MR) podataka koji bi mogli da usmere u pravcu izbora potencijalno najefikasnije terapije ili da ukažu da sa sigurnošću zaključimo da se određena terapija definitivno pokazala kao neuspešna. Ovo govori u prilog neophodnosti detekcije biomarkera koji bi omogućili adekvatan pristup i tretman MS.

Biomarker je termin koji počinje da se primenjuje u biomedicinskoj naučnoj literaturi od 1998. godine, a 2001. godine Radna grupa za definiciju biomarkera ga označava kao parametar koji se može objektivno kvantifikovati i evaluirati kao indikator normalnih bioloških procesa, patogenih procesa ili farmakološkog odgovora na terapijsku intervenciju(4). Biomarkeri u telesnim tečnostima osoba sa MS se danas smatraju potencijalno vrlo značajnim u proceni rizika za nastanak bolesti, njenom dijagnostikovanju, klasifikaciji i određivanju stadijuma MS, predviđanju toka i ishoda bolesti, i proceni odgovora na DMT. U daljem tekstu posebna pažnja biće usmerena na biomarkere čiji se značaj razmatra u dijagnostici i procesu sprovođenja efikasne i bezbedne terapije.

Antitela na akvaporin

Neuromijelitis optika (NMO), oboljenje koje je do nedavno smatrano varijantom MS, danas je opšte prihvaćeno kao posebno, inflamatorno autoimunska demijelinizaciono oboljenje CNS5. Reč je o entitetu za koji je utvrđeno da u osnovi njegovog razvoja postoji ciljani antigen, vodeni kanal akvaporin-4(6). NMO se klinički najčešće karakteriše ponavljanim atacama optičkog neuritisa i transverzalnog mijelitisa koji je ekstenzivan uzdužno (LETM, "Longitudinally Extensive Transverse Myelitis"), a imunopatološke promene u CNS se razlikuju od onih u MS. On se patološki ispoljava nekrozom i demijelinizacijom, dominantno u optičkim nervima i kičmenoj moždini, kao i perivaskularnim depozitima imunoglobulina i produkata aktivacije komplementa(7). Akvaporin-4 pripada familiji akvaporina sisara, a u CNS se nalazi na stopalastim produžecima astrocita u blizini bazalne membrane, u optičkim nervima, u subpopulaciji ependimalnih ćelija i hipotalamičkom jedru. Pokazano je da NMO-IgG autoantitela,

koja su usmerena ka akvaporinu dovode do nekroze astrocita aktivacijom komplementa. Autoantitela na akvaporin-4 su senzitivna i visoko specifičan biomarker za NMO. Njihova detekcija dovela je do uključivanja seropozitivnosti ovog biomarkera u dijagnostičke kriterijume za NMO (5). Prva metodologija koja je korišćena za detekciju ovih antitela bio je test indirektno imunofluorescencije čija je senzitivnost za NMO 58-76%, a specifičnost 85-99%7. Do danas je uvedeno još nekoliko novih testova i to su eseji koji se zasnivaju na ćelijskim kulturama (CBA), radioimunoprecipitacioni eseji, fluoroimunoprecipitacioni eseji i ELISA. Do sada nije definisano koji bi od njih predstavljao zlatni standard za detekciju antitela na akvaporin, ali se ipak pretpostavlja da su CBA test koji će pokazati konzistentno najvišu senzitivnost i specifičnost u njihovoj detekciji u NMO. Prisustvo ovih antitela se standardno ispituje u serumu, a u seronegativnim slučajevima kod kojih postoji visoka sumnja na NMO, indikovano je pregled u cerebrospinalnoj tečnosti. Seronegativnost u NMO objašnjava se, pre svega, različitom senzitivnošću testova koji se primenjuju za detekciju i činjenicom da se titar antitela snižava posle primene imunosupresivne terapije. Takođe se razmatra i mogućnost prisustva drugih autoantitela na antigene CNS (na primer, mijelin oligodendrocitni glikoprotein) u serumu bolesnika sa NMO, u slučajevima odsustva antitela na akvaporin (8). Osim u NMO, antitela na akvaporin se takođe detektuju u Oboljenjima visokog rizika za NMO (HRNMO) koja ne ispunjavaju sve dijagnostičke kriterijume za NMO, a karakterišu se rekurentnim optičkim neuritisom ili LETM sa lezijama kičmene moždine koje su kontinualne i prostiru se na ≥ 3 segmenta kičmene moždine (5).



Slika: Prikaz promene na T2 sekvenci magnetne rezonancije kičmene moždine (označene crvenim strelicama) kod bolesnika sa NMO (sagitalni preseki): jedna dugačka hiperintenzivna promena koja zahvata više od tri segmenta vratnog dela kičmene moždine.

Ovakav nalaz na MR se razlikuje od spinalnih lezija u MS koje zahvataju, po pravilu, do dva spinalna segmenta. Antitela na akvaporin nisu detektovana kod bolesnika sa MS u zapadnoj hemisferi, već samo kod takozvane Azijske optikospinalne MS (OSMS), koja se svrstava u Oboljenja NMO spektra. Osim OSMS, u Oboljenja NMO spektra kod kojih se antitela na akvaporin detektuju u serumu u do oko 60% slučajeva spada i gore pomenuti HRNMO i atipični NMO sa kliničkim manifestacijama zahvaćenosti moždanog tkiva. Diferencijacija između NMO i MS, u kojoj značajnu ulogu ima seropozitivnost akvaporina 4, je od posebnog značaja jer je pokazano da NMO obično ne reaguje dobro na standardne terapije za MS (interferon beta), već na one koje su usmerene ka B ćelijama, kao što su azatioprin i monoklonsko antitelo, rituksimab (7).

Biomarkeri za predviđanje terapijskog odgovora u MS

Danas, mnoštvo dokaza govori u prilog efektivnosti i bezbednosti preparata interferona-beta (interferon-beta 1b i dva interferona-beta 1a; jedan, za subkutanu i drugi, za intramuskularnu primenu) i glatiramer acetata, lekova koji modifikuju prirodni tok bolesti i smatraju se prvom linijom terapije relapsne MS(2). Svi ovi lekovi pokazali su značajnu terapijsku efikasnost u velikim kontrolisanim studijama smanjujući aktivnost bolesti (redukcija učestalosti relapsa za ~30% godišnje) i blago usporavajući progresiju onesposobljenosti u MS. Oni se generalno dobro podnose, a samo retko njihova primena je praćena, obično prolaznim i blagim, neželjenim efektima. Na žalost nijedan od navedenih lekova nije efikasan kod svih bolesnika sa relapsnom MS, pa se sve više ukazuje na neophodnost individualizovane terapije, koja je uslovljena izuzetnom heterogenošću ovog oboljenja. Brojna istraživanja koja su do danas sprovedena nisu uspela da detektuju biomarker koji bi konzistentno omogućio predviđanje efikasnosti terapije interferonom beta ili glatiramer acetatom kod pojedinačnog bolesnika od MS(9). Ove činjenice su uslovile neophodnost potrage za novom DMT u MS poslednjih godina, što je dovelo do postepenog proširenja terapijskih mogućnosti u relapsnoj MS koje danas obuhvataju na dokazima zasnovanu primenu novih DMT. Reč je o imunosupresivnom leku, mitoksantronu, a zatim od

nedavno terapiji monoklonskim antitelom, natalizumabom i prvim oralnim terapijama koje modifikuju prirodni tok MS, modulatorom receptora za sfingozin-1-fosfat, fingolimodom i inhibitorom dihidroorotat dehidrogenaze i sinteze pirimidina, teriflunomidom (2,3).

Spektar odobrenih indikacija za pojedine od navedenih terapija obuhvata tretman relapsno-remitentne (RR) MS, sekundarno-progresivne (SP) MS i klinički izolovanog sindroma (KIS), prvog demijelinizacionog kliničkog događaja koji ukazuje na MS. Neophodno je istaći da se primena svih, a posebno novih terapija, čija se veća efikasnost u odnosu na bazične pretpostavlja na osnovu sprovedenih kliničkih studija, mora razmatrati potpuno personalizovano za svakog bolesnika od MS, razmatrajući stalno i na prvom mestu odnos koristi i rizika koje one nose.

Antitela na JC virus u serumu

Natalizumab je prvo rekombinantno humanizovano monoklonsko antitelo koje je juna 2006. godine Evropska agencija za lekove (EMA) odobrila kao monoterapiju za aktivnu RR MS2. Tako je primena ovog leka preporučena kao samostalna terapija opravdana kod aktivne RR MS u grupama:

- sa aktivnom bolešću uprkos primeni terapije in-terferonom beta ili glatiramer-acetatom, i/ili
- sa teškom RR MS koja se brzo razvija.

Natalizumab je antitelo terapijske klase selektivnih inhibitora adhezivnih molekula. On se vezuje za $\alpha 4$ subjedinicu humanih integrina koji su eksprimirani na površini svih leukocita, osim neutrofila. Kao ligandi adhezivnih molekula integrini imaju ključnu ulogu u transmigraciji inflamatornih ćelja preko vaskularnog endotela u tkivo odgovarajućeg organa. Inhibicijom interakcije ćelijskog adhezivnog molekula (VCAM) na endotelu CNS sa integrinima, natalizumab sprečava migraciju mononuklearnih leukocita preko krvno-moždane barijere u CNS i time blokira ključni inicijalni proces u imunopatogenetskoj kaskadi u MS.

Primena natalizumaba je odobrena posle završetka placebo-kontrolisane kliničke studije AFFIRM ("Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing Remitting-MS") kojom je prikazana visoka efikasnost monoterapije natalizumabom koja je veća u poređenju sa rezultatima ranije sprovedenih stožernih placebo-kontrolisanih studija sa bazičnim imunomodulatornim lekovima, pošto je AFFIRM studijom pokazano smanjenje učestalosti relapsa poređenjem sa placeboom za

čak 68% tokom 2 godine primene natalizumaba prema za oko 30% koliko je postignuto tretmanom interfe-ronom beta i glatiramer acetatom. Osim toga, natalizumab je takođe doveo do smanjenja progresije onesposobljenosti za 42% tokom 2 godine. U post-hoc analizi je pokazano da je 37% bolesnika lečenih natalizumabom bilo "bez aktivnosti bolesti" u poređenju sa 7% onih koji su tretirani placeboom. U prilog AFFIRM studiji, druga studija III faze SENTINEL ("Safety and Efficacy of NaTalizumab IN Combination with AVONEX® - Interferon-beta - 1a in Patients with RELapsing-Remitting MS"), pokazala je da istovremena primena natalizumaba i interferona beta 1a u poređenju sa primenom samo interferona beta 1a smanjuje godišnju učestalost relapsa za 54%.

Međutim tokom ove prve dve studije došlo je do pojave progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod dva bolesnika od MS, sa incidencijom od jednog slučaja na 1000 lečenih natalizumabom. PML je oportunistička infekcija CNS izazvana JC virusom koja obično dovodi do teške onesposobljenosti ili smrtnog ishoda¹⁰. Virus je dobio ime po Johnu Cunninghamu, bolesnikom sa Hodgkinovom bolešću kod koga je virus prvi put izolovan 1970. godine. JCV je DNA virus koji pripada familiji polioma virusa. Aktivna replikacija JCV u ćelijama glije mozga dovodi do litičkog propadanja oligodendrocita što je u osnovi ovog teškog demijelinizacionog oboljenja. Virus je široko rasprostranjen u svetu i stepen seropozitivnosti u opštoj populaciji se kreće između 50 i 60%. Virus se u organizmu održava u latentnoj formi, obično u bubrezima i limfoidnim organima, a do razvoja PML dovodi retko, isključivo kod imunokompromitovanih osoba. Danas se smatra da do nastanka PML dovodi patogena, mutirana forma JCV kod osoba sa oslabljenim imunskim nadzorom CNS. Kod osoba sa MS, PML je opisan isključivo među onima koji su lečeni natalizumabom koji sprečava prelazak limfocita preko krvno moždane barijere u CNS, čime dovodi do premećaja anti-virusnog T ćelijskog odgovora koji bi normalno trebalo da odstrani viruse koji dospeju do CNS. Imajući u vidu postmarketinška istraživanja, do 30. septembra 2011. godine natalizumab je primenjen kod više od 92 200 bolesnika u

svetu, što odgovara iskustvu od više od 170 000 osoba-godina. Ukupna incidencija PML je sada oko 2 na 1000 bolesnika lečenih natalizumabom (11). Praćenjem incidencije PML jasno je zaključeno da rizik od njegove pojave raste sa dužinom trajanja lečenja (posle 2 godine terapije) i prethodnom primenom imunosupresivne terapije (mitoksantron, azatioprin,...). Rizik od PML kod osoba koje su lečene imunosupresivnom terapijom pre primene natalizumaba je 3-4 puta veći od onih koji ovu terapiju nisu primali. Takodje je pokazano da prisustvo antitela na JCV u serumu povećava rizik od PML, a od nedavno postoji pouzdan i validiran dvostepeni ELISA esej za detekciju antitela na JCV u serumu bolesnika od MS. Primenom ovog testa pokazano je da je JCV seropozitivnost kod bolesnika od MS oko 54%. Test je lažno negativan u 2.5% slučajeva, a godišnja serokonverzija je oko 2%. Anti-JCV antitela su detektovana kod svih bolesnika lečenih natalizumabom kod kojih je došlo do razvoja PML, a imali su dostupan serum 6.5-180 meseci pre postavljanja dijagnoze PML. Stoga, danas se smatra da najveći rizik od razvoja PML imaju osobe sa sva tri navedena faktora rizika, a nasuprot tome, rizik od PML je najmanji tokom prvih 12 meseci terapije i kod onih koje su anti-JCV negativni. Stoga, antitela na JCV u serumu, detektovana novom metodologijom, predstavljaju danas biomarker od najvećeg značaja za procenu rizika od terapije natalizumabom.

U zaključku, neophodno je da se istakne da se uprkos ogromnim istraživačkim naporima do danas došlo do veoma malog broja potvrđenih markera na polju biomarkera u MS. Razlog je svakako u izuzetnoj biološkoj kompleksnosti i heterogenosti imunskih i neurobioloških aspekata MS, što značajno otežava detekciju molekula koji bi bili surogat markeri stepena inflamacije, demijelinizacije, aksonskog oštećenja, neuralnog oporavka i konačno, terapijskog odgovora kod svake pojedinačne osobe sa MS. Ipak, uspeh kakav predstavlja nedavna detekcija antitela na akvaporin-4 u serumu kod osoba sa Oboljenjima NMO spektra je značajan podsticaj za dalja istraživanja na ovom polju.

Reference

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-952.
2. Duddy M, Haghikia A, Cocco E, et al. Managing MS in a changing treatment landscape. *J Neurol* 2011;258:728-739.
3. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomid for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:1293-1303.
4. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
6. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
7. Sellner J, Boggild M, Clanet M, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2010;17:1019-1032.
8. Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflammation* 2011;8:184.
9. Pravica V, Popadic D, Savic E, et al. Single nucleotide polymorphisms in multiple sclerosis: disease susceptibility and treatment response biomarkers. *Immunol Res* 2012;52:42-52.
10. Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2011;10:745-758.
11. Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler J* 2012;18:143-152.

Tekst je zasnovan na predavanju održanom na Lekcijama Klinike za neurologiju oktobra 2012. godine.

STRUČNI RAD

Strukturni imidžing u poremećajima pokreta

Autor: Aleksandar Ješić¹, Robert Semnić², Duško Kozić², Marija Semnić¹

¹ Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

² Centar za imidžing dijagnostiku, Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica

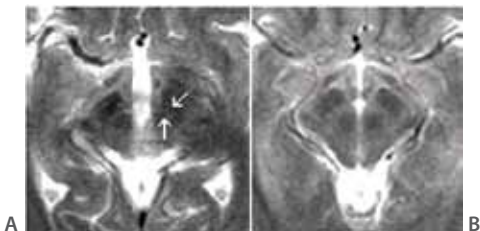
Parkinsonizam

Idiopatska Parkinsonova bolest

Dijagnoza Parkinsonove bolesti (PB) je klinička, i podrazumeva prisustvo bradikinezije i najmanje još jednog kardinalnog znaka: tremora, rigora i posturalne nestabilnosti. Da bi se potvrdilo ili isključilo postojanje simptomatskog parkinsonizma, kao što su ishemijska bolest mozga, encefalitis, piramidna slabost, tumor ili hidrocefalus, neophodno je u okviru dijagnostičkog protokola uraditi neuroimidžing studiju.

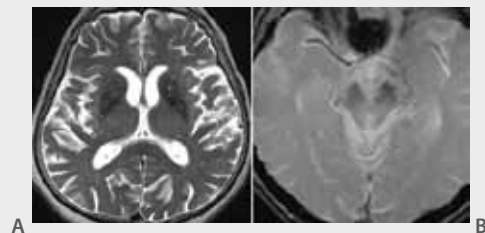
Nalazi strukturnog MR imidžinga (T1, T2, PD i FLAIR) nisu specifični, ali mogu govoriti u prilog PB. Osnovna uloga MR je u isključivanju potencijalno reverzibilnih uzroka bradikinezije (tumor, hematoma, hidrocefalus).

Nalaz generalizovane moždane atrofije sa povećanjem zapremine komora i produbljenjem sulkusa je najčešći radiološki nalaz, koji se preklapa sa nalazom u normalnom starenju. Suženje ili potpun nestanak pars compacta substantiae nigrae (SNPc) na T2 je karakterističan nalaz, i odraz je procesa deponovanja gvožđa u zoni intenzivne neurodegeneracije.



Slika 1: Aksijalni T2 u nivou mezencefalona: (A) suženje SNPc između crvenog jezdra (↑) i SNPc (∇). Atrifija mezencefalona. (B) Aksijalni T2 zdrave osobe.

Progresivni gubitak normalnog signala SNPc odvija se u smeru od lateralno ka medijalno. Putaminalni T2 hipodenziteti takođe predstavljaju depozite gvožđa, i tipično se viđaju u drugim parkinsonim sindromima, ali ne i u idiopatskoj PB. Polja hiperintenznog T2 signala mogu se videti i u putamenu i globusu palidusu (GP) obolelih od idiopatske PB.



Slika 2: (A) Aksijalni T2 i (B) T2* snimci: (A) Hipointenzitet lentiformnog jezdra i kortikalna atrofija. (B) Na T2* prikazuje se hipointenzitet i suženje SNPc.

Difuzioni MR imidžing (DWI) je koristan za diferencijalnu dijagnozu PB i progresivne supranuklearne paralize (PSP) i parkinsone varijante multisistemske atrofije (MSA-P): kod obolelih od MSA-P nalazi se viši „apparent diffusion coefficient“ (ADC) putamena, dok se kod PSP nalazi viši ADC putamena, GP i kaudatusa (NC).

Izraženije radiološke promene ne koreliraju sa dužinom trajanja i težinom bolesti, ali mogu biti prediktor slabijeg terapijskog odgovora. Suženje SNPc nalazi se, pored PB, i u PSP, MSA, kortikobazalnoj degeneraciji (KBD) i demenciji Levijevih tela (DLT). Putaminalni hipointenziteti karakteristični su za MSA i PSP. Novije i naprednije MR tehnike, kao što su volumetrija, difuzioni imidžing, „magnetisation transfer“ imidžing i funkcionalni imidžing, koriste se u naučno-istraživačkom radu u cilju diferencijalne dijagnoze atipičnih parkinsonskih poremećaja.

Parkinsonizam plus sindromi

Ove sindrome, koji se nazivaju još i atipični parkinsoni sindromi, karakterišu brza progresija ekstrapiramidnih znakova, slab ili samo prolazan odgovor na terapiju levodopom, rana pojava posturalne nestabilnosti, kao i pojava drugih manje ili više specifičnih znakova kao što su autonomni poremećaji, inspiratorni stridor, piramidni i cerebelarni

znaci, poremećaji kortikalnog senzibiliteta, apraksija i dr.

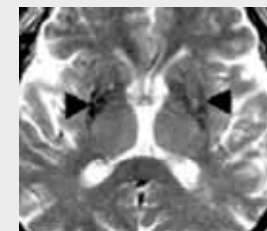
MR igra veoma važnu ulogu u diferencijalnoj dijagnostici parkinsonizam plus sindroma. U odsustvu bioloških markera bolesti, MR imidžing predstavlja najvažniji nalaz koji je dostupan u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ovim tekstom biće obuhvaćeni PSP, MSA i KBD kao najčešći atipični parkinsoni poremećaji. Ređe bolesti, kao što su frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD), DLT, demencija-parkinsonizam-ALS kompleks, s obzirom na manji značaj MR u dijagnostici i odsustvo visoko specifičnih nalaza u dijagnostici, neće biti pomenuti.

Multipla sistemska atrofija

MSA je neurodegenerativna bolest za koju je karakteristično prisustvo autonomnih poremećaja u kombinaciji sa ekstrapiramidnim, piramidnim i/ili cerebelarnim poremećajima. U zavisnosti da li kliničkom slikom dominiraju ekstrapiramidni ili cerebelarni znaci, postoje dva klinička oblika MSA: MSA-P (ranije poznata kao strionigralna degeneracija ili SND) sa dominantnim ekstrapiramidnim znacima, i MSA-C (ranije olivopontocerebelarna degeneracija ili OPCA) kod koje dominira cerebelarna ataksija.

Nalazi MR imidžinga su inkorporirani i u najnovije kriterijume za dijagnozu MSA kao dopunski kriterijumi za dijagnozu moguće MSA, i odnose se na atrofiju putamena, srednjeg cerebelarnog pedunkula, ponsa i malog mozga.

Dorzolateralni deo putamena, kao mesto najintenzivnije mikroglioze i astroglioze kod obolelih od MSA-P, prikazuje se kao zona T2 hipointenziteta, sa hiperintenznim lateralnim obodom.



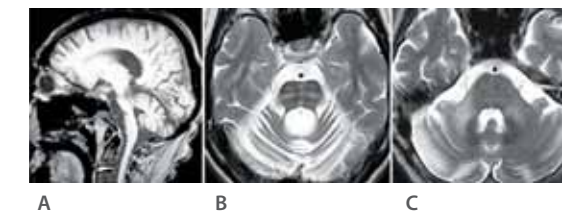
Slika 3: MSA-P. Simetrični T2 hipointenziteti lateralnog putamena i GP (▶).

Zanimljivo je da se pomenuti nalaz dobija snimanjem u polju jačine 1,5T, dok je u polju jačine 3T ovaj nalaz normalan. Ovi nalazi, iako

prisutni i u MSA-C, tipičniji su i ranije se javljaju u MSA-P.

Cerebralna atrofija zahvata naročito frontalne i parijetalne režnjeve.

Infratentorijalne strukturne abnormalnosti češće se viđaju u MSA-C. Na osnovu njih moguće je sa visokim stepenom senzitivnosti i specifičnosti razlikovati MSA-C od PB, kao i MSA-C od MSA-P. Atrifija srednjeg cerebelarnog pedunkula i atrofija cerebeluma je izraženija u MSA-C nego u MSA-P. Takođe je i atrofija vermisa znatno izraženija od atrofije hemisfera malog mozga.



Slika 4: MSA-C: (A) Na sagitalnom T1 izražena atrofija ponsa sa gubitkom ventralnog konveksiteta i atrofijom mezencefalona. (B) Aksijalni T2: cerebelarna atrofija sa „hot cross bun“ znakom; uvećanje prepontine cisterne i 4. komore. (C) Aksijalni T2 kod drugog pacijenta: hiperintenzitet srednjeg cerebelarnog pedunkula sa diskretnom linearnom degeneracijom transverzalnih pontinih vlakana.

Atrifija ponsa (Slika 4a) i transverzalnih pontocerebelarnih vlakana dovodi do pojave karakterističnog kruciformnog T2 hiperintenziteta koji se naziva i „hot cross bun“ znak, nalik istoimenom kolaču (Slika 4b). Treba napomenuti da ovaj znak nije patognomoničan za MSA, već je nespecifičan znak atrofije ponsa. Transverzalna pontocerebelarna vlakna kod obolelih od MSA-C ne prikazuju se na DWI, dok se kod zdravih na ADC prikazuju kao snopovi niskog signala. Visok intenzitet signala na T2 i nizak intenzitet na T1 mogu biti uzrokovani degeneracijom ili demijelinacijom (Slika 4c).

Pomenute strukturne promene se preklapaju između dva oblika MSA, bez jasnog korelata sa kliničkom slikom.

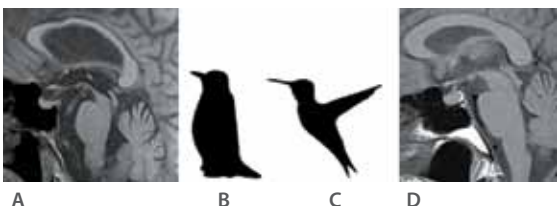
Progresivna supranuklearna paraliza

PSP (ranije Steele-Richardson-Olszewski sindrom) je neurodegenerativna bolest koju karakterišu slabost vertikalnog pogleda, česti padovi u ranim fazama bolesti, simetrični parkinsonizam sa slabim odgovorom na terapiju dopaminergicima, bulbarnim znacima i kognitivnim propadanjem. Nedavno su definisana dva oblika bolesti: klasičan oblik, PSP-C ili Ričardsonova bolest sa

„klasičnim“ znacima koji su prethodno navedeni, i atipični ili PSP-P oblik koji se javlja u kasnijem životnom dobu, i klinički liči na PB. PSP predstavlja dijagnostički problem, jer se samo oko 70% obolelih dijagnosticuje zaživotno.

Najčešće korišćeni NINDS- SPSP dijagnostički kriterijumi su isključivo klinički, tako da ne uzimaju u obzir radiološke kriterijume. Ipak, strukturni imidžing može biti od velike koristi u dijagnostici PSP, kao i diferencijalnoj dijagnozi u pravcu drugih neurodegenerativnih bolesti.

Opisano je više neuroradioloških nalaza tipičnih za PSP. Oni odražavaju degenerativne i atrofične promene supkortikalnih i kortikalnih struktura. Najpoznatiji je „kolibri“ znak ili znak pingvina.



Slika 5: Sagitalni T1 mezencefalona. (A) Atrofija tektuma, najizraženije gornjih kolikula koji podseća na (B) pingvina ili (C) siluetu kolibrja. (D) Mezencefalon zdrave osobe iste starosti.

Na sagitalnom preseku tegmentum mezencefalona izgleda kao glava, dok pons podseća na telo ptice. Znak Miki Mause (Slika 5a) odnosi se na aksijalne preseke atrofičnog mezencefalona. Gornji cerebelarni pedunkuli su atrofični i uočljivi u svim projekcijama (Slika 5b). Dijagnostička vrednost ovih radioloških nalaza značajno je veća ukoliko se viđaju u kombinacijama jednih sa drugima, nego pojedinačno. Pored pomenutih, strukturnim imidžingom mogu se naći i smanjenje širine SNPC, visok intenzitet periakveduktalne sive mase i T2 hipointenzitet putamena. Na DWI, vrednosti ADC su veće u regijama putamena, GP i NC. Uvećanje moždanih komora i atrofija kore velikog mozga uobičajeni su nalazi kod obolelih od PSP, ali nespecifični.

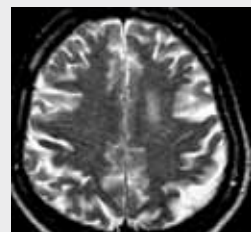
Postoji nekoliko indeksa koji se izračunavaju na osnovu mera dobijenih strukturnim imidžingom, a koriste se u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnozi PSP. Prvi je odnos površine srednjeg mozga i ponsa (M/P indeks) omogućava razlikovanje PSP od PB i drugih parkinsonskih sindroma sa senzitivnošću od 87% i specifičnošću od 100% (Slika 5c). Drugi indeks je odnos srednjeg i gornjeg cerebelarnog pedunkula (MCP/SCP indeks) koji ima praktično istu vrednost kao

i prethodni. Kombinacija ova dva indeksa, odnosno objedinjavanje jedinstvenu formulu $P/M \times MCP/SCP$ naziva se indeks parkinsonizma (Parkinsonism Index, PI), i često se koristi u naučno-istraživačkom radu.

Kortikobazalna degeneracija

KBD karakterišu progresivna asimetrična piramidna slabost, bradikinezija i rigiditet, poremećaj kortikalnog senzibiliteta i sindrom tuđeg ekstremiteta, disfazija, mioklonus, vizuospcijalni neglect i kognitivni poremećaji. Nisu ustanovljeni jedinstveni kriterijumi za dijagnozu ove retke i neobične bolesti, koja je u mnogome srodna PSP.

Strukturni MR u KBD prikazuje asimetričnu kortikalnu atrofiju, što je nalaz koji pouzdano razlikuje KBD od PSP. Karakteristična je frontotemporalna atrofija koja češće aficira levu hemisferu nego desnu (Slika 7), a čest nalaz je i atrofija korpusa kalozuma. Izražena „fokalna“ parasagitalna i paracentralna kortikalna atrofija razlikuje KBD od Alchajmerove bolesti.



Slika 7: Aksijalni T2 u KBD: Asimetrična kortikalna atrofija, izraženija leve hemisfere.

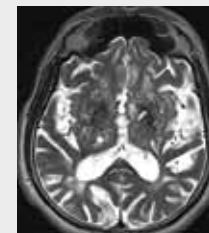
Od ostalih nalaza u KBD nalaze se i atrofija bazalnih ganglija i supkortikalna gliozna sa hiperintenznim signalom na T2.

Vaskularni parkinsonizam

Klinički se vaskularni parkinsonizam (VP) manifestuje kada dolazi do lezije nigro-striato-talamo-kortikalnih projekcija. Ipak, samo oko 10% infarkta, uključujući i infarkte bazalnih ganglija, dovešće do ekstrapiramidnog poremećaja. Kod bilateralnih vaskularnih lezija učestalost pojave parkinsonizma je nešto češća i kreće se oko 25%. Faktori rizika za vaskularne bolesti u VP sreću se kod 80% obolelih, a kod PB u 32%.

Strukturnim imidžingom patološke promene nalaze se u VP kod 90 do 100%, dok se u PB nalaze kod svega 12 do 43%. Najčešće su zastupljeni teritorijalni vaskularni infarkti (96% u VP, 22% u PB), periventrikularne lezije

bele mase (75-90% u VP, 7-16% u PB) i lakunarne lezije bazalnih ganglija (38-44% u VP, 5-8% u PB).



Slika 8: Aksijalni T2 kod pacijenta sa vaskularnim parkinsonizmom. Lakunarni infarkti oba talamusa, GP levo i bilateralne ishemijske promene bele mase. Difuzna kortikalna i supkortikalna atrofija. Status cribrosus bazalnih jedara.

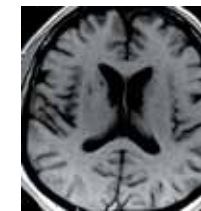
Kod pacijenata sa akutno nastalim parkinsonizmom češće su lezije supkortikalne sive mase, dok su kod postepenog početka većinom prisutne granični (borderline, watershed) infarkti. Zapremina vaskularnih lezija u VP značajno je veća nego u PB, ali ne razlikuje se u odnosu na hipertenzivne asimptomatske kontrole. Zapremina i distribucija lezija ne korelira sa kliničkom slikom.

Iz priloženog je jasno da je strukturni imidžing nezaobilazan za dijagnozu i diferencijalnu dijagnozu VP. Nejasno je zašto neki ljudi sa definisanim faktorima rizika i vaskularnim lezijama u kritičnim regijama mozga razvijaju parkinsonizam, a drugi ne.

Drugi poremećaji pokreta uzrokovani vaskularnim lezijama

Slično parkinsonizmu, i drugi poremećaji pokreta kao što su distonija i horeja mogu se javiti u okviru kliničke slike akutnog moždanog udara, ali i mesecima i godinama nakon incidenta, kada pravi uzrok često ostaje neprepoznat. Stariji pacijenti sa hemoragijskim moždanim udarom su skloniji razvoju poremećaja pokreta vaskularne geneze.

Vaskularna patologija je najčešći uzrok stečenih nedegenerativnih diskinezija, među kojima je distonija najzastupljenija. Distonija je najčešće posledica infarkta lentiformnih jedara i talamusa (Slika 9), i razvija se postepeno 10 do 14 meseci nakon moždanog udara. Nasuprot ustaljenom mišljenju da su hemihoreja, hemibalizam i hemidistonija uzrokovani lezijom suptalamičkog jedra, oni se češće javljaju u infarktima bazalnih ganglija i susedne bele mase.



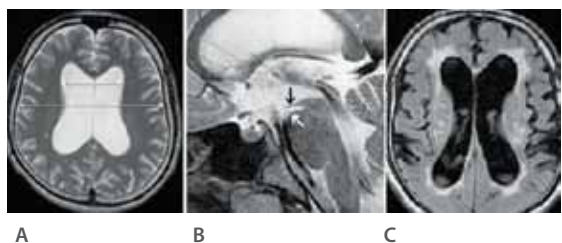
Slika 9: Aksijalni T1 kod pacijenta sa hemidistonijom: mala lakunarna ishemijska lezija desnog putamena i glave kaukadata.

Vaskularna horeja obično spontano prolazi, ali nekada i zaostaje kao hronična komplikacija moždanog udara.

Normotenzivni hidrocefalus

Normotenzivni hidrocefalus (NTH) je hronična bolest nepoznatog uzroka koja se javlja u starijem životnom dobu, sa neprimetnim početkom i postepenom progresijom. Nedavno ustanovljeni dijagnostički kriterijumi prepoznaju poremećaj ravnoteže i/ili hoda kao glavni klinički znak, uz poremećaje kognicije i kontrole sfinktera kao podržavajućih kriterijuma. Ovi kriterijumi podrazumevaju i radiološke parametre. Uvećanje komora bez nalaza opstruktivne lezije neophodan je, ali ne i dovoljan kriterijum. Lateralne komore, treća komora i Silvijeva fisura uvećani su nesrazmerno produbljenju kortikalnih sulka. Ono što pouzdano razlikuje atrofiju od NTH je očuvan hipokampus. Ventrikulomegalija se odnosi pre svega na lateralnu komoru, odnosno rogove lateralnih komora, dok IV komora ostaje relativno očuvana. Pojačanje signala periventrikularne bele mase oko frontalnog i okcipitalnog roga lateralne komore nalaze se u slučajevima transependimalnog protoka likvora. Kod oko 60% obolelih od NTH nalaze se periventrikularne lezije i lezije duboke bele mase, što je češće i ekstenzivnije u odnosu na zdrave iste starosne dobi. Lezije bele mase su prediktor lošeg ishoda nakon likvorske drenaže.

Ventrikulomegalija u NTH se konstatuje kada je Evanov indeks $> 0,3$. Ovaj indeks izražava se kao odnos maksimalne širine frontalnih rogova i unutrašnjeg transverzalnog dijametra lobanje (Slika 10a). Akveduktalni „flow void“ znak je posledica ubrzanog protoka likvora kroz cerebralni akvedukt, i korelira sa dobrim ishodom nakon drenaže (Slika 10b). Sličan je nalaz proksimalnog dela IV komore, sa odsutnim ili hipointenznim signalom na T2, PD, FLAIR, sa okolnim likvorom koji je hiperintenzan. Optički ili infundibularni špag prednjeg dela III komore može biti dilatiran sa dislociranjem hipotalamusa na dole. Telo korpusa kalozuma izvijeno je na gore.

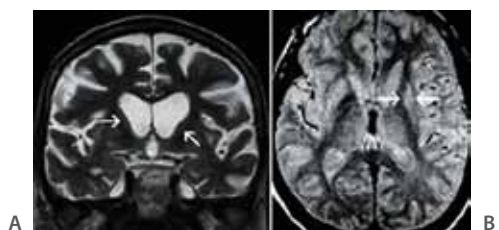


Slika 10: (A) Aksijalni T2, (B) sagitalni T2 i (C) aksijalni FLAIR. (A) Lateralne komore su neproporcionalno dilatirane u poređenju sa dilatacijom sulkusa, sa Evansovim indeksom 0,4. (B) Hiperkinetski protok cerebrospinalne tečnosti vidi se kao signal void (∞) u akveduktu i proksimalnom delu izlaza 4. komore. Supraselarni špag 3. komore je uvećan. Mamilo-pontini razmak je smanjen (↓) zbog pritiska od strane uvećane 3. komore. (C) Transepindimalni tok likvora vidi se kao hiperintenzitet frontalne i okcipitalne bele mase u slučaju dekompenzovanog normotenzivnog hidrocefalusa. Vide se i bilateralne lezije duboke bele mase.

Hereditivne bolesti Hantingtonova bolest

Hantingtonova bolest (HD), Hantingtonova horeja ili chorea major, je autozomno dominantna bolest sa potpunom penetrantnošću, u čijoj osnovi je poremećaj prostorne strukture proteina hantingtina. Bolest se obično javlja oko 40. godine života sa karakterističnom trijadom kognitivnih, bihervioralnih simptoma i horeje. Bolest može početi sa motornim znacima, ali obično se oni javljaju kasnije u toku bolesti. Kako bolest odmiče, tako se ekstrapiramidna simptomatologija obogaćuje, da bi konačno postale vodeće tegobe i glavni uzrok onesposobljenosti.

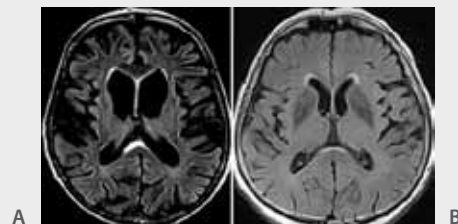
Patoanatomski nalazi se degeneracija strijatuma sa gubitkom čak 95% GABAergičkih neurona. Difuzna kortikalna i supkortikalna atrofija sa proširenjem dominantno frontalnih rogova lateralnih komora, atrofijom GP, talamusa, supstancije nigre i moždanog stabla su najčešći nalazi na CT i MR mozga.



Slika 11: (A) Koronalni T2: atrofiya kaudatusa; prominenca glave kaudatusa u lateralnu komoru izostaje u Hantingtonovoj bolesti (→, ∞). (B) Aksijalni PD: atrofični levi putamen (→, ←).

Redukcija volumena bazalnih ganglija nalazi se i u prekliničkim stadijumima bolesti (Slika 11b). Nekada se nalazi i povišen signal strijatuma usled deponovanja gvožđa.

Karakteristika atrofije BG u HD je atrofija kaudatusa, koja se definiše kao povećan interkaudalni razmak (CC) na aksijalnim presecima u nivou III komore (Slika 11a, 12a).



Slika 12: (A) Transverzalni FLAIR: izražena atrofiya kaudatusa, konveksne ivice frontalnog roga lateralne komore. Dijametar CC je produžen. (B) Aksijalni PD drugog pacijenta: diskretan simetričan hipointenzitet kaudatusa i paliduma.

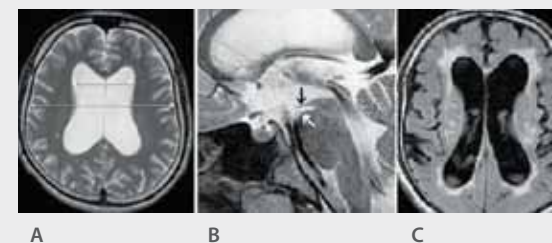
Bikaudalni indeks predstavlja odnos CC i najvećeg unutrašnjeg dijametra lobanje, i predstavlja najspecifičniji i najsenzitivniji parametar u HD.

Vilsonova bolest

Vilsonova bolest ili hepatolentikularna degeneracija je autozomno recesivni poremećaj metabolizma bakra, što ima za posledicu kumuliranje bakra u različitim organima i tkivima, pre svih u jetri, mozgu i rožnjači. Bolest jetre obično počinje u mlađoj životnoj dobi, a neurološke tegobe ima tek polovina obolelih. Od neuroloških znakova i simptoma javljaju se dizatrija, ataksija, diskinezija, distonija i znaci parkinsonizma: bradikinezija i rigor, sa ili bez karakterističnog „flapping“ tremora. Psihijatrijski simptomi podrazumevaju bihervioralne promene, depresiju, anksioznost i psihotične manifestacije.

Moždane lezije uzrokovane su akumulacijom bakra, hroničnom ishemijom, vaskulopatijom i demijelinacijom. Lezije su bilateralne i simetrične, a nekada se javlja i centralna pontina mijelinoliza.

Simetrične putaminalne T2 hiperintenzne lezije ili lezije mešovito intenziteta nekada su udružena sa hiperintenznom perifernom putaminalnom ivicom (Slika 13a, b). Oba GP, kaudatus i talamusi, kao i moždano stablo i

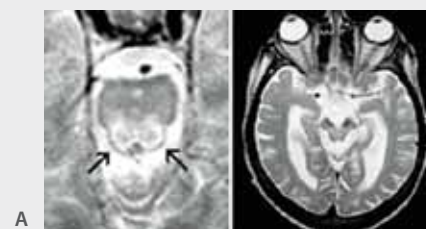


Slika 13: (A) Aksijalni T2 i (B) aksijalni T2* tomogram: (A) Simetrične T2 hiperintenzne lezije lateralnog putamena. Heterogene lezije oba talamusa, hiperintenzne na periferiji i hipointenzne centralno. (B) Simetrični depoziti bakra uzrokuju difuzne T2 hipointenzite paliduma i umereno hipointenzni signal oba putamena. (C) „Znak džinovskog pande“ mezencefalona- simetrični hipointenzni signal SN kao uši, crveno jedro kao oči i gornji kolikuli kao usta.

mali mozgac (vermis i dentatus) takođe mogu biti zahvaćeni. Izmenjen signal može se uočiti i u projekcijama dentorubrotalamičkog, pontocerebelarnog i kortikospinalnog trakta. Kortikalne i supkortikalne lezije prisutne u frontalnom režnju.

Bazalna jedra su generalno T1 hipointenzna, ali mogu biti i hiperintenzna usled paramagnetičkim efektima bakra i hepatičke encefalopatije. Poslednje se viđa kod nelečenih pacijenata.

Putaminalni T2 hiperintenzitet je posledica deponovanja gvožđa. Karakteristični nalaz je znak „glave džinovskog pande“ (Slika 13c) na aksijalnim T2 presecima mezencefaloma, koji nastaje zbog tegmentalnog hiperintenziteta (izuzev crvenog jedra), hipointenziteta gornjih kolikula, očuvanog intenziteta SNr i periakveduktalne sive mase i tegmentalnog pontinog hiperintenziteta.



Slika 14: Aksijalni T2 tomogram u nivou pontomezencefaličnog prelaza: (A) Simetrične T2 hipointenzne lezije tegmetuma ponsa sa znakom „lica malog pande“ (∞). (B) Aksijalni T2 prikazuje izraženu atrofiyu mezencefalona sa difuznim lezijama tegmentuma i cerebralnih pedunkula. Globalna cerebralna atrofiya.

U ranim fazama bolesti niske vrednosti ADC aficiranih BG na DWI predstavlja celularni edem i inflamaciju, dok u uznapredovaloj bolesti visoke vrednosti ADC su zbog degeneracije i nekroze.

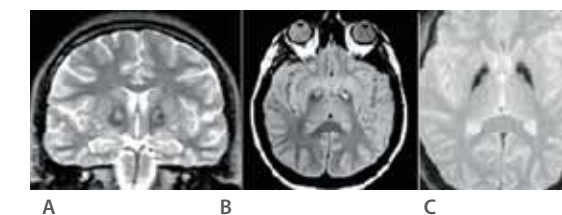
Promene signala, odnosno hiperintenziteti T2, uočavaju se u projekciji dentatorubralnog trakta (gornji cerebelarni pedunkul- SCP, i dorzalnom mezencefalonu), dentatotalamičnim projekcijama, dorzalnom mezencefalonu i talamusu, pontocerebelarnom i kortikospinalnom traktu (Slika 14).

Iako su i siva i bela masa aficirane, difuzna kortikalna i supkortikalna atrofija su nespecifični nalazi. Promene se nalaze i u prekliničkim stadijumima, i mogu regredirati po uvođenju terapije.

Neurodegeneracija sa moždanom akumulacijom gvožđa

Neurodegeneracija sa moždanom akumulacijom gvožđa (neurodegeneration with brain iron accumulation- NBIA) predstavlja grupu degenerativnih ekstrapiramidnih poremećaja koje nastaju kao posledica akumulacije gvožđa u moždane strukture, najviše u bazalna jedra. Najčešći oblik NBIA je autozomno recesivna bolest povezana sa mutacijom gena PANK2, a naziva se još i neurodegeneracija povezana sa poremećajem pantotemat kinaze (PKAN, ranije poznata kao Halerforden-Špacov sindrom).

Klinička slika PKAN je varijabilna. Bolest obično počinje u detinjstvu sa progresivnom distonijom, dizatrijom, horeoatetozom i rigiditetom, a u nekim slučajevima udružena je i sa pigmentnom degeneracijom retine.



Slika 15: (A) Koronalni T2 i (B) aksijalni PD tomogrami. Znak „očiju tigra“: centralni gliozna paliduma kao T2/PD hiperintenziteti okruženi hipointenznim depozitima gvožđa (A, B). Aksijalni T2* prikazuje simetrični artefakt paliduma kao „prosjavanje“ paramagnetika kod obolelih od NBIA (C).

Znak „tigrovih očiju“ je patognomoničan (Slika 15), i nalazi se kod svih obolelih. Opisuje se kao bilateralni simetrični fokusi T2 hiperintenziteta bazalnih jedara, koji su oivičeni T2 hipointenzitetima. Ovaj radiološki znak može se naći i u PANK2 negativnim

oblicima NBIA, ali tada se nalazi i cerebelarna atrofiya, kao i depoziti gvožđa u crvenom jedru i dentatusu.

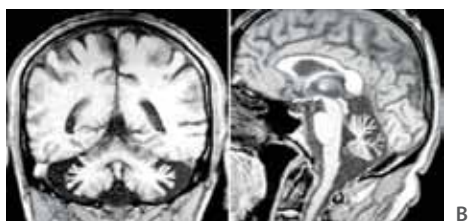
Cerebelarne ataksije

Cerebelarne ataksije (CA) su grupa neurodegenerativnih bolesti čija je osnovna karakteristika atrofiya malog mozga, često udružena sa drugim neurološkim i somatskim poremećajima. CA se klasifikuju u nasledne i sporadične.

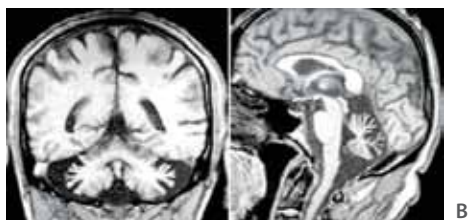
Po tipu nasleđivanja, nasledne CA mogu biti recesivne, dominantne, X vezane ili mitohondrijalne. Recesivne i mitohondrijalne, kao što je Fridrajhova ataksija i metaboličke bolesti, obično se javljaju u dečijem uzrastu, dok se dominantne (npr. spinocerebelarne ataksije- SCA) i X vezane javljaju u starijem životnom dobu.

Sporadične CA se dele u dve osnovne grupe: simptomatske i idiopatske. Uzroci simptomatskih CA su brojni, a najčešće su alkoholna i paraneoplastična CA. Idiopatska cerebelarna ataksija kasnog početka (idiopathic late onset cerebellar ataxia-ILOCA) je nedavno opisana kao CA nepoznatog uzroka.

MR pregled je neizbežna procedura u dijagnostici CA, kako bi se utvrdile strukturne lezije u simptomatskim CA. Cerebelarna atrofiya i difuzna kortikalna atrofiya su nespecifični nalaz u CA (Slika 16).



Slika 16: (A) Koronalni T1 i (B) sagitalni T1 tomogrami: izražena atrofiya hemisfera i vermisa malog mozga.

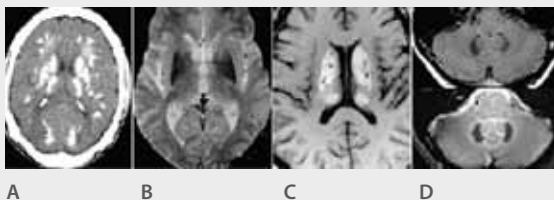


Slika 17: (A) Transverzalni FLAIR i (B) T2 koronalni tomogrami: simetrični hiperintenziteti srednjih cerebelarnih pedunkula kod pacijenta sa FXTAS.

Specifični radiološki znaci viđaju se retko. T2 Hiperintenzitet srednjeg cerebelarnog pedunkula viđa se kod 60% obolelih od ataksije vezane za fragilni X (FXTAS) (Slika 17).

Farova bolest

Farova bolest (bilateralna striopalidodentatna kalcinoza, idiopatska ferokalcinoza) je retka nasledna neurološka bolest kod koje dolazi do ekstenzivnog simetričnog deponevanja kalcijuma u bazalnim ganglijama i drugim moždanim strukturama (dentatus, centrum semiovale, supkortikalna bela masa). Bolest se klinički manifestuje kao progresivni simetrični parkinsonizam, a kasnije u toku bolesti javlja se i distonija, demencija i psihijatrijski simptomi.



Slika 18: Kalcifikacije bazalnih ganglija i talamusa na CT mozga (A). Simetrične T2* hipointenzne areje u lateralnim delovima putamena i talamusa (B). Simetrične T1 hiperintenzne strijatalne i talamične kalcifikacije kod drugog pacijeta. Uočavaju se i fokusi endefalomalacije (C). Kalcifikati dentatusa (FLAIR-gornji deo slike i T2* donji deo slike) u Farovoj bolesti (D).

CT je najkorisnija imidžing metoda, s obzirom na bolju specifičnost i senzitivnost za kalcijum u odnosu na MRI. Tipična lokalizacija kalcifikata je lateralni palidum, a kalcifikacije se nalaze još i u putamenu, kaudatusu, talamusu i dentatusu B (Slika 18a). Na MRI T1 signal zavisi od zapremine depozita i intenziteta metabolizma, i obično je signal hiperintenzan. Hiperintenzitet centruma semiovale ne mora biti povezan sa kalcifikacijama (Slika 18b, c, d). T2 hiperintenzne areje bele mase verovatno se javljaju zbog metaboličkog ili inflamatornog oštećenja mozga, sa posledičnom kalcifikacijom. Kod odraslih diferencijalna dijagnoza može ići u pravcu normalnog starenja ili kalcifikatima u okviru endokrinoloških oboljenja (tj. hiperparatiroidizma), a kod dece i mladih u pravcu drugih naslednih ili stečenih oboljenja (Daunov sindrom, mitohondrijalne encefalopatije, komplikacije zračenja i sl.).

Reference

Parkinsonova bolest

- Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Mar;55(3):181-4.
- Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7(5):300-18.
- Osborn AG. *Diagnostic imaging- brain*. Salt Lake City: Amirsy; 2004.
- Brooks DJ. *Imaging approaches to Parkinson disease*. *J Nucl Med*. 2010 Apr;51(4):596-609.
- Gaenslen A, Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2010;90:81-92.
- Lai BC, Marion SA, Teschke K, Tsui JK. Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002 Jun;8(5):297-309.
- Reetz K, Tadic V, Kasten M, Bruggemann N, Schmidt A, Hagenah J, et al. Structural imaging in the presymptomatic stage of genetically determined parkinsonism. *Neurobiol Dis*. 2010 Sep;39(3):402-8.
- Tinaz S, Courtney MG, Stern CE. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Feb 15;26(3):436-41.

Multipla sistemska atrofiya

- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008 Aug 26;71(9):670-6.
- Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehraein P, et al. Signal changes on MRI and increases in reactive microglia, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Jan;60(1):98-101.
- Lee EA, Cho HI, Kim SS, Lee WY. Comparison of magnetic resonance imaging in subtypes of multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004 Aug;10(6):363-8.

Progresivna supranuklearna paraliza

- Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain*. 2005 Jun;128(Pt 6):1247-58.
- Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996 Jul;47(1):1-9.
- Stamelou M, Knake S, Oertel WH, Hoglinger GU. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):549-58.
- Yekhlef F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neurol Transm*. 2003 Feb;110(2):151-69.
- Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2050-5.
- Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*. 2008 Jan;246(1):214-21.

Kortikobazalna degeneracija

- Soliveri P, Monza D, Parodi D, Radice D, Grisoli M, Testa D, et al. Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1999 Aug 11;53(3):502-7.
- Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, Gorno-Tempini ML, Schauer GF, Miller BL, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol*. 2006 Jan;63(1):81-6.
- Seritan AL, Mendez MF, Silverman DH, Hurley RA, Taber KH. Functional imaging as a window to dementia: corticobasal degeneration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Fall;16(4):393-9.

Vaskularni parkinsonizam

- Demirkiran M, Bozdemir H, Sarica Y. Vascular parkinsonism: a distinct, heterogeneous clinical entity. *Acta Neurol Scand*. 2001 Aug;104(2):63-7.
- van Zagten M, Lodder J, Kessels F. Gait disorder and parkinsonian signs in patients with stroke related to small deep infarcts and white matter lesions. *Mov Disord*. 1998 Jan;13(1):89-95.
- Kalra S, Grosset DG, Benamer HT. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*. 2010 Jan 30;25(2):149-56.
- Zijlmans JC, Thijssen HO, Vogels OJ, Kremer HP, Poels PJ, Schoonderwaldt HC, et al. MRI in patients with suspected vascular parkinsonism. *Neurology*. 1995 Dec;45(12):183-8.

Drugi vaskularni poremećaji pokreta

- Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain*. 1994 Aug;117 (Pt 4):859-76.
- Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci*. 1997 Mar 10;146(2):109-16.
- Alarcon F, Zijlmans JC, Duenas G, Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1568-74.

Normotenzivni hidrocefalus

- Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, Kuwana N. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2010;7(1):18.
- Relkin N, Marmarou A, Klinge P, Bergsneider M, Black PM. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005 Sep;57(3

- Suppl):S4-16; discussion ii-v.
- Ng SE, Low AM, Tang KK, Lim WE, Kwok RK. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: correlating magnetic resonance imaging biomarkers with clinical response. *Ann Acad Med Singapore*. 2009 Sep;38(9):803-8.
- Vonsattel JP. Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol*. 2008 Jan;115(1):55-69.
- Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1):83-98.

Huntingtonova bolest

- Stober T, Wussow W, Schmirig K. Bicaudate diameter—the most specific and simple CT parameter in the diagnosis of Huntington's disease. *Neuroradiology*. 1984;26(1):25-8.
- Vonsattel JP. Huntington disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol*. 2008 Jan;115(1):55-69.
- Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011 Jan;10(1):83-98.

Wilsonova bolest

- Kozic D, Svetel M, Petrovic B, Dragasevic N, Semnic R, Kostic VS. MR imaging of the brain in patients with hepatic form of Wilson's disease. *Eur J Neurol*. 2003 Sep;10(5):587-92.
- Prashanth LK, Sinha S, Taly AB, Vasudev MK. Do MRI features distinguish Wilson's disease from other early onset extrapyramidal disorders? An analysis of 100 cases. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):672-8.
- Thapa R, Ghosh A. 'Face of the giant panda' sign in Wilson disease. *Pediatric Radiology*. 2008;38(12):1355-59.
- Osborn AG et al. *Diagnostic imaging: brain*. Amirsy Inc, Salt Lake City. 2004.

NBIA

- Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet*. 2009 Feb;46(2):73-80.
- Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):33-40.

Cerebelarne ataksije

- Harding AE. Genetic aspects of autosomal dominant late onset cerebellar ataxia. *J Med Genet*. 1981 Dec;18(6):436-41.
- Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clin Genet*. 2007 Jan;71(1):12-24.
- Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord*. 2007 Oct 31;22(14):2018-30, quiz 140.

Farova bolest

- Benke T, Karner E, Seppi K, Delazer M, Marksteiner J, Donnemiller E. Subacute dementia and imaging correlates in a case of Fahr's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(8):1163-1165.
- Scott G, Scialfa G, Tampieri D, Landoni L. MR imaging in Fahr disease. *J Comput Assist Tomogr*. 1985;9:790-792.
- Kozic D, Todorovic-Djilas L, Semnic R, Miucin-Vukadinovic I, Lucic M. MR imaging - an unreliable and potentially misleading diagnostic modality in patients with intracerebral calcium depositions. Case report. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(5):553-7.
- Ogi S et al. Imaging of bilateral striopallidodentate calcinosis. *Clin Nucl Med*. 27:721-724, 2002.



Srećni praznici!

Srećne praznike želi Vam Društvo mladih neurologa Srbije!
Merry Christmas and a Happy New Year!
Fröhliche Weihnachten und ein glückliches Neues Jahr!
Joyeux Noël et Bonne Année!



ORIGINALNA FIZIOLOŠKA OBUĆA

KVIZ

1. Ko su organizatori predstojećeg Kursa hirurgije epilepsije?

- a) Klinika za neurologiju KCS
- b) Društvo neurologa Srbije
- c) Centar za epilepsiju, Klivlenska klinika, SAD
- d) Svi navedeni

2. Gde je održana prva škola nevoljnih pokreta u organizaciji DMNS?

- a) Beograd
- b) Kragujevac
- c) Palić

3. Poredati odgovore prema tačnom redosledu procedura za učlanjenje u DMNS:

- a) Potpisanu pristupnicu poslati DMNS na fax. 011/268 45 77
- b) Popuniti upitnik i pristupnicu koji se nalaze na sajtu www.drustvoneurologasrbije.org/DMNS.html
- c) Potpisanu pristupnicu dostaviti računovodstvu svoje ustanove radi regulisanja plaćanja članarine
- d) Popunjen upitnik proslediti na e-mail adresu kontakt.dmns@drustvoneurologasrbije.org

4. Tačan naziv sastanka održanog 30. Novembra 2012. u Kragujevcu je bio:

- a) Novine u terapiji neuroloških oboljenja
- b) Stavovi u dijagnostici neuroloških oboljenja
- c) Terapija kardioloških oboljenja

Pravo učešća u kvizu imaju svi punopravni članovi DMNS. Nagrada je jedan par fiziološke obuće MBT!

Tačne odgovore, zajedno sa kontakt podacima (ime i prezime, ustanova u kojoj radite, e-mail adresa, kontakt telefon i broj cipela) pošaljite na kontakt.dmns@drustvoneurologasrbije.org do 15. februara 2013.

Izvlačenje dobitnika će obaviti uredništvo časopisa Sinapsa u drugoj polovini februara 2013. godine, a dobitnik će biti obavešten telefonom i e-mailom i putem sajta Društva neurologa Srbije.

Srećno!

MBT. JEDINI ORIGINAL!



IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **sastanka „Novine u terapiji neuroloških oboljenja“**

Datum: 30.11.2012. godine
Mesto održavanja: Hotel „Šumarice“, Kragujevac

Klinika za neurologiju KC „Kragujevac“, u saradnji sa Društvom neurologa Srbije, je bila organizator i domaćin jednodnevnog simpozijuma koji je bio održan u svečanoj sali Hotela „Šumarice“ 30. novembra 2012. godine. Kao što i ime ovog stručnog sastanka govori teme su bile aktuelne i odnosile su se na najrazličitije oblasti u lečenju neuroloških oboljenja, a bile su zanimljive kako specijalistima tako i specijalizantima neurologije koji su i ovog puta činili više nego značajan deo auditorijuma. Ovaj sada već tradicionalni skup je otvorila prof. dr Gordana Tončev, direktorka Klinike za neurologiju KC „Kragujevac“, osvrtom na terapijske restrikcije u hroničnim neurološkim oboljenjima, sa posebnim naglaskom na onesposobljavajuća oboljenja kakva su moždani udar, demencija i amiotrofična lateralna skleroza. Uvek intrigantnu temu o efikasnosti triptana u terapiji migrene je u svom didaktički prezentovanom predavanju izložila doc. dr Jasna Zidverc Trajković. Doc. dr Svetlana Simić je govorila o efikasnosti primene botulinog toksina u terapiji pre svega hronične migrene. Sa velikom pažnjom smo slušali izlaganje asist. dr Ivane Baste o modalitetima i aktuelnim vodičima u lečenju neuropatskog bola.

U nastavku je prof. dr Ljiljana Beslač Bumbaširević ukazala na novine u antiagregacionoj i antiagulantnoj terapiji i njihovom mestu u sekundarnoj prevenciji moždanog udara. Doc. dr Dejana Jovanović je govorila o dokazima i efikasnosti, kao i ograničenjima trombolitičke terapije, ali i endovaskularnih procedura. O aktuelnostima u zbrinjavanju intrakranijalne hemoragije nešto više smo čuli od prof. dr Ranka Raičevića. U daljem toku zadovoljstvo je bilo slušati rešenja terapijskih dilema kod nemotornih manifestacija parkinsonove bolesti koje nam je prenela prof. dr Marina Svetel. Prof. dr Slobodan Vojinović je izneo poslednja saznanja o terapijama koje modifikuju prirodni tok multiple skleroze. Značaj nemedikamentoznog



pristupa u tretmanu epilepsija nam je otkrio asist. dr Aleksandar Ristić. Antiepileptike sa novim mehanizmom dejstva nam je približio ass. dr Stevo Lukić. Skup ne bi bio potpun bez predavanja prof. dr Svetlane Miletić Drakulić koja nas je podsetila na značaj i uticaj rane terapije vitaminom B1 na ishod neuroloških poremećaja koji su udruženi sa nedostatkom ovog vitamina. Na kraju skupa pažnju slušalaca je svojim izlaganjem držao doc. dr Toplica Lepić od koga saznajemo koje su to novine u lečenju primarnih tumora mozga. Susret je završen u nadi da će naredni doneti nove lekove i terapijske pristupe koji će nam pomoći u svakodnevnom radu. Ovaj sastanak je bio akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije sa 5 bodova za slušaoce i sa 11 bodova za predavače.

Kragujevac, dr Milutin Petrović

REVIJALNI ČLANAK

Delirijum kroz istoriju

Autor: Mr sc. med. dr Ivana Berisavac
 Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Delirijum je akutni, reverzibilni, organski, mentalni poremećaj koji se odlikuje smanjenom sposobnošću održavanja pažnje, dezorganizovanim mišljenjem, inkohrentnim govorom, dezorijentacijom u vremenu, prostoru i prema ličnostima (1).

Reč delirijum potiče od latinske reči deliro-delirare koja opisuje osobu koja, bukvalno prevedeno, „odstupa od prave (ispravne) linije“, osobu koja je luckasta, rastrojena, zaboravna (2). Schuurman i saradnici navode da su o delirijumu pisali i stari Grci, koristeći reč leros (ληρος) koja je označavala luckasti govor ili besmislice (3).

Hippocrat (500-te godine pre nove ere) je koristio reč phrenitis pokušavajući da objasni mentalne poremećaje koji su nastali kao posledica povišene telesne temperature, trovanja ili traume glave. On je koristio i reč lethargus objašnjavajući inertnost, obamrlost i gubitak čulnog osećaja, verujući da phrenitis može da predje u lethargus i obratno. Verovao je da povišena temperatura praćena buncanjem vodi ka delirijumu i sigurnoj smrti. Hippocrat je koristio otprilike 16 različitih reči pokušavajući da objasni klinički sindrom koji opisuje mentalni poremećaj a danas ga nazivamo delirijum, to su leros, mania, paraphrosyne, paraleros, phrenitis, lethargus, paraphreny, phrenitis itd (4).

Reč delirium prvi put se pojavljuje u opisima Celsiusa još u I veku nove ere (4). On je verovatno bio prvi koji je napisao da delirijum nije samo posledica povišene temperature, već da se može naći i u nefebričnim stanjima. Verovao je, da je delirijum reverzibilan i da može nastati i kod preterane upotrebe vina (4,5).

Aretaeus, rimski pisac u II veku nove ere klasifikuje bolest kao akutnu i hroničnu. Po njemu su letargus i phrenitis vodeći simptomi akutne bolesti, nastale kao posledica povišene temperature i trovanja. Phrenitis je povezan sa uznemirenošću, halucinacijama, insomnijom, a letargus sa preteranom pospanošću (5).

Soranus je s druge strane, verovao da delirijum nikada nije udružen sa povišenom temperaturom, već da je pokrenut nespavanjem (4).

Neke od današnjih kliničkih karakteristika delirijuma su, kao što se vidi, bile opisane i u antičko doba. Svaki od velikih mislilaca je dao doprinos definisanju delirijuma u skladu sa tadašnjim stepenom razvoja medicine i nauke.

Tokom srednjovekovnog perioda, najbolji opis delirijuma dao je istoričar Procopius, koji je opisao epidemiju bubonskom kugom u Konstantinopolju (6). On je opisao da halucinacije (najčešće vizuelne) obično prethode bolesti, da neke „žrtve“ bivaju agresivne, ekscitirane, uznemirene, jako pokretne (današnji hiperaktivni delirijum), dok su druge u snu, zaboravljaju svoju familiju, ne sećaju ih se, izgledaju kao da stalno spavaju i mogu umreti potpuno neprimetno (hipoaktivni delirijum). Procopius je verovao da neke delirantne osobe ne osećaju bol (6), verovatno misleći na osobe sa hipoaktivnim delirijumom.

Od XVI veka nastaje revolucija u pokušaju da se simptom što bolje objasni. Hirurg Ambroise Pare, piše o svojim iskustvima i ističe delirijum kao jedan od vodećih pratilaca hirurških intervencija, vezujući ga za bol, gangrenu, krvavljenje i povišenu temperaturu (4).

Thomas Willis (XVII vek) nalazi da postoje stanja u kojima se javlja delirijum a ta stanja nisu vezana za povišenu temperturu i histerično regovanje. On shvata delirijum kao simptom a ne kao bolest. U svojim spisima opisuje ga kao globalni kognitivni poremećaj, abnormalno psihomotorno ponašanje i poremećaj sna. To je kako navodi, poremećaj koji može nastati odmah (4,5). Za razliku od Willisa, Richard Morton doživljava delirijuma kao šetajući san (4). Ovu tvrdnju podržava i Quincy (XVIII vek), koji u svom prvom Engleskom medicinskom rečniku govori o delirijumu kao „čovjeku koji hoda u snu“, dok „delirijum bez temperature“ povezuje sa manijom (7). Frings pravi klasifikaciju na phrenesis i paraphrenesis i deli delirijum u povišenoj temperaturi na dva tipa, na „srećni“ u kome su

bolesnici veseli i „ozbiljni“ u kome su ljuti (4,5). Dr Johnson također zapaža promenu ponašanja i komunikacije kod ovih bolesnika i to naziva „otudjenje uma“, dok Georget koristi reč delire, označavajući intelektualni poremećaj uslovljen generalnom bolešću ili bolešću mozga (8).

Početak XIX veka, Sutton uvodi termin Delirium tremens, koji prvi put ilustruje osobe koje ekscesivno piju alkoholna pića, zapažajući tremor njihovih ruku (4). Jackson smatra da je delirijum mentalni poremećaj povezan sa najviših funkcija nervnog sistema, dok Feuchtersleben i Briere postavljaju pitanje sličnosti delirijuma i ludila (5,8). Briere je verovao da su delirijum i ludilo isti poremećaji što je i dokazivao postmortem ispitivanjima, nemogavši da nadje razliku između ovih bolesnika. Svoju tvrdnju pokušao je da objasni u observacionoj studiji većeg broja bolesnika. U njegovoj grupi, kod sedmoro bolesnika delirijum je nastao akutno, dvoje su bili u katatonom stanju nakon prestanka uzimanja alkohola, a šestoro je bilo u pre delirantnom stanju iscrpljeno ranijim terminalnim bolestima i stanjem depresije. Analizirajući njih, autor zaključuje da razlike između delirijuma i ludila nema (8). Ovo je klasičan primer greške u zaključivanju donesene na osnovu loše hipoteze i zanemarivanja istraživanja prethodnih autora, koji nije usamljen u istoriji medicine. Alkoholizam i terminalne bolesti su organske bolesti, koje se u određenim okolnostima komplikuju delirijumom, depresija psihijatrijsko oboljenje bez otuđenja od realnosti, a ludilo podrazumeva otuđenje od realnosti. Dakle, manifestacije „ludila“ u delirijumu i ludilu (psihozi), se u osnovi razlikuju postojanjem organske bolesti, iako je verovatno da su mentalno oboleli pacijenti početkom XIX veka imali značajan broj pridruženih organskih oboljenja. Donošenje zaključka na osnovu autopsijskih nalaza mozga u ovim grupama, svakako nije moglo da otkrije značajne makroskopske razlike, posebno ne patološkim tehnikama s početka XIX veka. Lutajući u traženju najboljeg objašnjenja delirijuma, naučnici iz Engleske i Nemačke postavljaju pitanje očuvanja svesti kod delirantnih osoba (8).

U kom trenutku dolazi do izmene normalnog mentalnog funkcionisanja u patološko? Tačan odgovor na ovo pitanje nije dat, ali se izdvajaju dve struje istraživača, psiholozi i neuropsiholozi. Psiholozi smatraju da je uzrok depersonalizacija ličnosti, dok neuropsiholozi misle da postoji oštećenje kortikalnih funkcija. Debata o lokalizaciji delirijuma između korteksa i subkorteksa (kome dati primat) vodjena je dugo i do kraja XIX veka nije razjašnjena, ali autori se slažu da delirantni bolesnici nemaju mogućnost upamćivanja i da nisu svesni svojih postupaka (5,8). Vremenom, stare reči tipa phrenitis, phreny, phrenesis, lethargy i paraphreny u potpunosti nestaju iz upotrebe, dok se sve više upotrebljava reč delirijum (4,5).

U XX veku delirijum dobija različite osobine i karakteristike, kao i načine javljanja. Primećeno je da se viđa u organskim i neorganskim poremećajima, stanjima infekcije, metaboličkim i toksičkim poremećajima, psihijatrijskim poremećajima, kao i kod starijih i dementnih osoba. Engel i Romano 1959. god. opisuju i EEG promene kod delirijuma izazvanog metaboličkim poremećajima, u vidu pojave spore aktivnosti talasa (3,5). Naime, oni pokušavaju da objasne metabolizam mozga kod delirantnih bolesnika, kao i važnost EEGa u otkrivanju delirijuma. Naučnici su pokazali da mnogi lekovi, acidobazni status, procenat klesonika u krvi mogu dovesti do pojave sporih talasa u EEG-u (spora osnovna aktivnost). Po njima je EEG jedan od bitnih pokazatelja cerebralne insuficijencije. Objlašavajući svoje stavove, oni idu dalje tvrdeći da se EEG kod delirantnih bolesnika menja i da ga treba često ponavljati. Naime, u subkliničkim formama bolesti EEG može biti normalan, dok je u akutnom delirijumu uvek patološki (9). Ovi radovi Engela i Romana su bili najznačajnija otkrića sve do 1980. god. kada je publikovan treći editorijal udruženja Američkih psihijata. To je statistički

priručnik za dijagnozu mentalnih poremećaja (The third edition of the American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III)) koji je dao najbolje objašnjenje delirijuma do tad (prvi je izašao 1956. god. ali bez detaljnih objašnjenja ove bolesti) (10). Ovaj priručnik - vodič mentalnih poremećaja je u poslednjih tridesetak godina pretrpeo razne dopune. Tokom 1994. godine izlazi DSM IV, koji uvodi dopune u mnoge mentalne poremećaje pa i delirijum, objašnjavajući detaljnije uzroke bolesti i način lečenja, a tokom 2012. god. i DSM V (11, 12).

Danas se zna da je delirijum vrlo ozbiljan akutni mentalni poremećaj u kome postoji fluktuacija stanja svesti, gde bolesnici u jednom trenutku mogu jasno odgovarati na pitanja a u drugom pričati potpune besmislice (fluktuacija u vremenu). To su osobe nesposobne da normalno funkcionišu, ne mogu da održavaju pažnju, ne fokusiraju se, nisu svesni realnosti svoje životne sredine. Oni nemaju mogućnost pamćenja, dezorjentisani su u vremenu i prostoru, imaju poremećaj govora. Nekada su besni, agresivni, ne drži ih mesto (hiperaktivni delirijum), a nekad mirni, usporeni, depresivni (hipoaktivni delirijum), imaju vizuelne halucinacije. Često imaju poremećaj sna, sa nesanicom u toku noći, noćnim morama, hipnapompnim i hipnagognim halucinacijama (13). Delirantne bolesnike treba shvatiti vrlo ozbiljno i na vreme ih i lečiti. Zakašnjenje u postavljanju dijagnoze i adekvatne terapije često dovodi do smrtnog ishoda.

Reference:

1. Encyclopedia of mental disorders. <http://www.minddisorders.com/Br-Del/Delirium.html>.
2. Lewis CT. Latin language dictionary (1834-1904). New York. Harper and Brothers 1899. Oxford: Clarendon Prss. On line. <http://ia700709.us.archive.org/28/items/harpers-latindict02lewi/harperslatindict02lewi.pdf>
3. Schuurmans MJ, Duursma SA, Shortridge- Baggett LM. Early recognition of delirium: review of the literature. *Journal of Clin Nursing* 2001; 10:721-729.
4. Adams D, Treloar A, Martin FC and Macdonald AJD. A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry* 2007; 18 (4): 459-469.
5. Lipowski ZJ. Delirium: How its concept has developed. *International Psychogeriatrics* 1991;3(2):115-120.
6. Bury JB. History of the Later Roman Empire from the death of Theodosius I to the death of Justinian. New York: Dover Publication 1958;15(2):63-66.
7. Quincy J. *Lexicon physico-medicum*. London 1719. Bell, Taylor, Osborn. On line. <http://ia601206.us.archive.org/18/items/2567055R.nlm.nih.gov/2567055R.pdf>
8. Berrios GE. Delirium and Confusion in the 19th Century: A conceptual history. *Brit J Psychiat* 1981;139:439-449.
9. Neylan TC. Section Editor *Applied Neuroscience in the Study of Delirium: The Classic Work of Engel and Romano J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16:4L. <http://neuro.psychiatryonline.org/data/Journals/NP/3930/525.pdf>
10. Mayers R and Horwitz AV. DSM-III and therevolution in the classification of mental illness. *Journal of the History of the Behavioral Sciences* 2005; 41(3): 249-267. <http://pages.townson.edu/garcia/medical%20sociology/2011%20fall%20medical%20soci/dsmiii.pdf>
11. APA Diagnostic Classification DSM-IV-TR <http://behavioralnet.com/apa-diagnostic-classification-dsm-iv-tr>
12. DSM V <http://www.psychologytoday.com/blog/the-shrink-tank/201002/dsm-v-offers-new-criteria-personality-disorders>
13. Delirium History taking for psychiatry history. <http://www.scribd.com/doc/57076106/15/Delirium-History-Taking>

ISTORIJAT KOMPANIJE ALKALOID

7 DEZENIJA POSVEĆENI RASTU I RAZVOJU

1936–1946.

Počeci datiraju daleke 1936. godine, otvaranjem prvog prerađivačkog pogona. S početka, petnaest radnika u dva pogona proizvodili su oko 350 kg farmaceutskih sirovina. Osnovna delatnost je proizvodnja alkaloida opijuma, odnosno ekstrakcija morfin baze i sinteza do kodeina.



1946–1965.

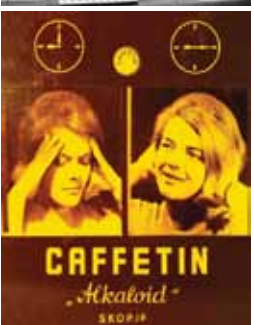
Proizvodnja se uvećava, osavremenjuje tehnologija, proširuje se proizvodna delatnost i poboljšava kvalifikaciona struktura zaposlenih. Sa 53 zaposlenih u 1949. godini, *Alkaloid* realizuje proizvodnju od 2.135 kilograma alkaloida. Za postignute rezultate, kompanija dobija savezno priznanje za najbolju fabriku u Jugoslaviji.



1956–1966.

Ova dekada predstavlja novu etapu u razvoju *Alkaloida*. Uvode se nove proizvodne delatnosti, i zaokružuje se tehničko-tehnološki proces.

Godine 1957. je pušten novi pogon za proizvodnju lekova: galenska laboratorija u kojoj se na bazi alkaloidovih sirovina započinje proizvodnja gotovih lekova među kojima: Kodein, Kofetin, Kodafen, Noskapin. Galenska laboratorija učestvuje sa 7%, a samo nekoliko godina kasnije čini 70% od ukupnih ostvarenih prihoda fab-



rike. *Alkaloid* se prepoznaje kao partner i van granica tadašnje države i započinje poslovno – tehničku saradnju sa poznatim farmaceutskim i hemijskim korporacijama kao što su: "Teraplix" Francuska, "Pfizer" SAD, "Schering" AG, "Specia" Francuska, "Laboratoire de la Grange" Francuska, "Hemi" Austria, "Solko" AG, "Hoffman la Roche", "Merck Sharp Dohm" i drugi.



1966–1976.

U maju 1966. godine *Alkaloid* se integriše sa fabrikom "Bilka od Skopje". Kao celina objedinjuje tri osnovne delatnosti: proizvodnja alkaloida, gotovih lekova i biljaka. Za samo tri godine, od 1968. do 1971. godine, ostvareni rezultati *Alkaloida* se četverostruko uvećavaju. Godine 1972. počinje sa radom nova fabrika gotovih lekova. Savremen kapacitet sa radnom površinom od 7.000 m² predstavlja zaokruživanje tehničko – tehnološke proizvodne celine.



1976–1986.

1978. godine startuje sa pripremom izgradnje fabrike kozmetike i sapuna. Takav rast i razvoj fabrike svrstava *Alkaloid* među pet najvećih kompanija u Jugoslaviji sa preko 2.800 zaposlenih.

Na jugoslovenskom tržištu *Alkaloid* plasira širok asortiman kozmetičkih proizvoda od kojih se posebno ističe kolekcija „Becutan“.



1986–1996.

1998. godine *Alkaloid* se registruje kao akcionarsko društvo u privatnom vlasništvu. U ovoj dekadi, *Alkaloid* je jedna od retkih kompanija koja uspeva da zadrži pozitivan trend rasta i razvoja. 1994.



godina započinje izgradnja nove fabrike lekova koja se prostire na površini od 12.000 m², a paralelno se značajno povećava proizvodnja i asortiman. 1996. godine *Alkaloid* započinje najveći investicijski ciklus u istoriji kompanije. Značajan doprinos u ovom periodu je saradnja sa Evropskom bankom za obnovu i razvoj (EBRD) i Međunarodnom finansijskom korporacijom (IFC).

U osnovnoj delatnosti u sektoru Farmacije, počinje implementacija GMP standarda.

1996–2006.

1996. godine *Alkaloid* započinje najveći investicijski ciklus u istoriji kompanije. Značajan doprinos u ovom periodu je saradnja sa Evropskom bankom za obnovu i razvoj (EBRD) i Međunarodnom finansijskom korporacijom (IFC).

U osnovnoj delatnosti u sektoru Farmacije, počinje implementacija GMP standarda.



2000. godine *Alkaloid* - Farmacija postaje član Evropske generičke asocijacije proizvođača lekova.

2002. godine startuje nova fabrika za čvrste dozažne forme i fabrika za polusintetske cefalosporine.



2006–danas

Alkaloid 2007. godine implementira informacioni SAP sistem za obradu i praćenje svih procesa i podataka.

2009. godine je otvoren Institut za razvoj i kontrolu kvaliteta, opremljen sa najsavremenijom tehnologijom i laboratorijskom opremom.

U septembru 2010. otvara se proizvodni pogon *Alkaloid* d.o.o Beograd gde se danas proizvodi preko 30 lekova izradjeni po standardima dobre proizvodjačke prakse (GMP).

2007. godine, *Alkaloid* formira fondaciju „Trajče Mukaetov“ koja ima za cilj stipendiranje talentovanih studenata farmacije i medicine i do sada ova fondacija stipendira ukupno 222 studenta.



Društvena odgovornost je deo tradicije *Alkaloida* i korporativne kulture svakog zaposlenog. Mi verujemo da putem naše društvene odgovornosti možemo doprineti poboljšanju, unapređenju i razvoju zajednice u kojoj živimo. Osnovno opredeljenje je stalna težnja za zdrav život svakog pojedinca zato što verujemo da je Zdravlje pre svega.



- U proteklih petnaest godina, Kompanija je prošla kroz investicijski ciklus vredan 100 miliona eura
- Portfolio *Alkaloidovih* lekova sadrži preko 140 proizvoda i oko 344 farmaceutskih formi
- Danas, *Alkaloid* preko 60% svoje proizvodnje plasira izvan Makedonije
- *Alkaloid* je prisutan sa svojim proizvodima u preko 30 zemalja u svetu

REVIJALNI ČLANAK

Da li je mesto ultrazvučne dijagnostike u bolestima perifernog nervnog sistema potencijeno?

Autor: Dr Ivan V. Marjanović

Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Uvod

Elektromioneurografija (EMNG) je već dugi niz godina dobro poznata metoda koja služi za objektivnu procenu funkcije perifernog nervnog sistema i ona danas predstavlja nezaobilazni deo ispitivanja svakog pacijenta kod koga postoji sumnja da se radi o nekoj neuromišićnoj bolesti. EMNG ispitivanje je od suštinskog značaja ne samo za postavljanje dijagnoze, već i za razumevanje patogenetske osnove različitih neuromišićnih oboljenja. Zahvaljujući stalnom osavremenjavanju tehnika pregleda i uvođenju novih dijagnostičkih procedura u poslednje četiri decenije su definisani novi neurološki entiteti, kao npr. multifokalna motorna neuropatija (MMN), akutna motorna aksonalna neuropatija (AMAN) i drugi, i izvršene su promene u klasifikaciji različitih neuromišićnih bolesti. Međutim, potrebno je naglasiti da, iako EMNG pregled pruža precizne podatke o prisustvu i stepenu nervnog oštećenja, ovom metodom se ne može steći nikakav uvid u anatomsku strukturu samog nerva, niti u stanje okolnih tkiva. Upravo zbog ove činjenice nametnula se potreba da se EMNG dijagnostika dopuni dodatnim dijagnostičkim postupcima koji bi komplementarno omogućili potpuni uvid u stanje određenog perifernog nerva. Prve ideje ovakve vrste javile su se još pre 25 godina, kada je Fornage sa saradnicima pretpostavio da se ultrazvučnom metodom (UZ), koja se do tada koristila samo u dijagnostici vaskularnih neuroloških bolesti, može adekvatno vizuelizirati i periferni nerv (1). Desetak godina kasnije Silvestri i saradnici prvi put opisuju ehostrukturu perifernog nerva u vidu brojnih okruglastih hipohogenih zona koje odgovaraju nervnim fascikulusima, na hiperehogenoj podlozi, koja predstavlja strukturu epineurijuma (2). Od tada do danas postoji jasan trend sve češće primene UZ u dijagnostici i praćenju različitih oboljenja perifernih nerava, što potvrđuje i sve

veći broj naučnih radova objavljenih iz ove oblasti. Usavršavanjem tehnologije i tehnike UZ pregleda poslednjih godina je ostvarena bolja prostorna rezolucija i omogućen prikaz nervne strukture odličnog vizuelnog kvaliteta (3,4). Posebno je interesantno naglasiti da je ova metoda našla svoju primenu ne samo u oblasti neurologije, već i neuroradiologije, anesteziologije i fizikalne medicine. Kao posebne prednosti UZ dijagnostike navode se njena minimalna invazivnost, jednostavnost primene, značajno niža cena pregleda u odnosu na sve druge neurovizuelizacione metode pregleda nerava, kao i činjenica da je ona komplementarna, odnosno da dopunjuje standardnu neurofiziološku obradu pacijenta (5,6,7,8). Takođe je izuzetno značajno da se istakne da UZ predstavlja ne samo metodu za dijagnostiku bolesti perifernog nerva i okolnih struktura u datom statičkom momentu, već da on služi i za dinamsko ispitivanje koje podrazumeva da se u momentu pregleda pokretom ekstremiteta sa adekvatno plasiranim sondom, mogu razlikovati oštećenja perifernih nerava od oštećenja perineuralnih struktura kao što su tetive, ligamenti i mišići.

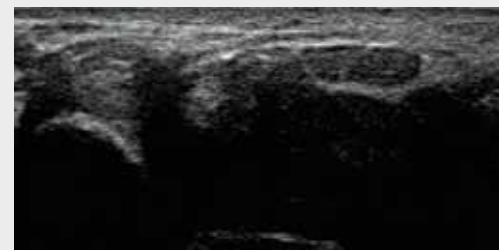
Indikacije za primenu UZ u bolestima perifernih nerava su brojne, ali se ova metoda najčešće primenjuje kod sumnje na kompresivne mononeuropatije nerava pristupačnih pregledu ultrazvučnom sondom, kao što su n.medianus, n.ulnaris, n.radialis, n.axillaris, n.peroneus communis, n.tibialis, n.cutaneus femoris lateralis i drugi. UZ perifernih nerava je takođe veoma značajno uraditi kod traumatskih oštećenja nerava i plexusa (naročito plexusa brahijalisa), kod retkih primarnih tumora nerava i neurokutanih oboljenja kod kojih postoji zahvaćenost perifernih nerava, kao i kod nekih imunski posredovanih neuropatija kod kojih je predominant patomorfološki supstrat demijelinizacija.

Kompresivne neuropatije

Kompresivne neuropatije (KN) su najčešća indikacija za primenu UZ dijagnostike u bolestima perifernih nerava. Po definiciji KN predstavljaju oštećenje perifernih nerava nastalo usled hronične kompresije na nerv na specifičnim mestima kao što su anatom-

ski definisani koštani kanali i osteofibrozne strukture kroz koje određeni nervi prolaze. Patofiziološki mehanizmi nastanka ovih neuropatija su dobro poznati i manifestuju se uniformnim kvalitativnim promenama strukture nerva kod svih kompresivnih neuropatija na identičan način. Te promene podrazumevaju fuziformni edem proksimalno od mesta kompresije (pseudoneurom usled venske kongestije), kao i uvećanje poprečnog preseka nerva na mestu najveće kompresije, što se UZ može jasno vizuelizovati. UZ se u ovakvim situacijama čak može registrovati i gubitak primarne fascikularne strukture nerva, što se na pregledu vidi kao hiperehogenost nervnog stabla u datoj regiji. Međutim, objektivnost ultrazvučnog nalaza kvalitativnih promena je, sa druge strane, bila i predmet diskusija i čestih neslaganja između različitih ispitivača. U tu svrhu su, u cilju obezbeđivanja dodatne preciznosti, uvedeni i različiti kvantitativni indeksi, kao što su maksimalni poprečni presek komprimovanog nerva (max. crosssectionalarea-CSA), najveći poprečni presek na longitudinalnim presecima (AP dijametar), odnos proksimalnih i distalnih CSA posmatranog nerva i drugi.

Kod najčešće kompresivne neuropatije, carpal tunnel sindroma (CTS), vrednosti CSA mere u proksimalnom delu karpalnog tunela kreću se u rasponu od 9-15 mm² (9,10), što je dovoljno za dijagnozu ovog sindroma.



Slika 1: N.medianus u predelu zgloba ručja kod pacijenta sa CTS (CSA 12 mm²)

Još veću senzitivnost ima indeks koji predstavlja količnik CSA n.medianusa u nivou zgloba ručja i CSA n.medianusa u proksimalnom delu ovog živca koji se određuje u nivou sredine podlaktice. Vrednost ovog indeksa veća od 1.4, smatra se 100% senzitivnom za dijagnozu CTS (11). Na ovaj način se na lak, bezbolan i brz način može potvrditi dijag-

noza ove mononeuropatije. Međutim, suštinska prednost UZ u odnosu na EMNG dijagnostiku je vizuelizacija samog nerva, što omogućava jasno uočavanje razlike između tzv. „idiopatskog“ i „simptomatskog“ CTS, kao i određivanje eventualno uzroka simptomatskog CTS, kao što su tumor nerva, sinovitis, tendinitis, akcesorni mišić ili perzistentna arterija medijana. Očigledno je da u ovom domenu UZ ima definitivnu prednost nad EMNG dijagnostikom, što direktno može uticati na usmeravanje pravca daljeg lečenja, a samim tim i njegovog konačnog ishoda. S druge strane, u poređenju sa EMNG dijagnostikom, UZ nije metoda izbora za postoperativno praćenje stanja kod CTS jer CSA operisanog nerva ostaje nepromenjena 6 meseci nakon intervencije (12).

Takođe, u slučaju kompresije ulnarnog nerva u regiji lakatnog zgloba, tzv. „kubitalnog sindroma“, gde postoji izražena Wallerova degeneracija ulnarnog živca, brzinu provođenja kroz oštećeni nerv je teško odrediti zbog težine oštećenja i broja zahvaćenih vlakana. U takvim slučajevima je UZ pregled od neprocenjive pomoći, jer se ovom metodom može precizno odrediti mesto i uzrok oštećenja nerva. Tako, dinamskim studijama (fleksija i ekstenzija podlaktice) ulnarnog nerva, UZ pregled može odrediti tip moguće lukšacije i/ili subluksacije n.ulnarisa u nivou zgloba lakta, a samim tim i usmeriti dalje lečenje (13,14).

Pored opisanih indikacija UZ pregled može potvrditi i kompresivnu neuropatiju n.suprascapularisa u predelu skapularne incizure, kompresiju radijalnog živca u predelu spiralnog kanala humerusa, posteriornog interosealnog nerva (završne motorne grane n.radialisa) u predelu proksimalnog dela m.supinatora-Frosonova arkada, kao i kompresiju zajedničkog peroneanog nerva u regiji glavice fibule.

Traumatske lezije nerava

Drugo značajno polje primene UZ metode predstavlja traumatsko oštećenje perifernih nerava. Kod traumatskih lezija perifernih nerava ili plexusa brahijalisa, ultrazvučna dijagnostika ima svoje mesto kako u akutnom stadijumu, neposredno nakon povrede, tako i u periodu praćenja, u toku narednih meseci. Za sigurnu i preciznu EMNG dijagnostiku nastalog traumatskog oštećenja nepophodno je da prođe najmanje desetak dana da bi se razvila puna klinička slika i nalaz smatrao

validnim. Međutim, veoma često je ovo vreme predugo za čekanje, jer uslovljava značajno kašnjenje adekvatne terapije i/ili intervencije. U ovakvim situacijama je UZ dijagnostika od neprocenjive pomoći, jer u najvećem broju slučajeva ona pruža informacije o očuvanosti kontinuiteta nerva ili dela pleksusa, mestu lezije nerva, kao i mogućim uzrocima oštećenja kao što su fragment kosti, veliki perineuralni hematoma i dr. UZ ima veoma važno mesto i u praćenju stanja perifernih nerava nakon traumatskih oštećenja, a pre svega u detekciji postraumatskog neuroma, formiranju ožiljka, i praćenju edema kao eventualnog uzroka neadekvatnog oporavka nakon pravovremeno i dobro urađene neurohirurške intervencije. Traumatski neurom se može javiti i kod parcijalne i kod kompletne disekcije nerva, ali je kod parcijalne disekcije kontinuitet nerva očuvan, a neurom se u tom slučaju UZ detektuje kao hipoehogeno, homogeno, jasno ograničeno koncentrično proširenje na terminalnom delu oštećenog nerva. U poslednjih nekoliko godina se u vodećim neurohirurškim centrima uvodi intraoperativna ultrasonografija, kao nova obećavajuća metoda, kojom se intraoperativno procenjuje stepen fibroze nerva i detektuje razlika između intraneuralnog i perineuralnog ožiljavanja (15). Potrebno je naglasiti da su ovakve informacije dragocene za procenu regenerativnog potencijala oštećenog nerva.

Tumori perifernih nerava

Primarni tumori nerava su retki, a njihova dijagnostika još ređa, izuzev u slučajevima gde postoji maligni potencijal ovih tumora i samim tim njihovo ranije kliničko oglašavanje. Ovakva stanja su shodno tome jedno od osnovnih indikacionih područja UZ dijagnostike. UZ pregledom se benigni tumori nerava registruju kao hipoehogene mase vretenastog ili kružnog oblika koje ne remete kontinuitet nerva. Najčešći benigni tumori perifernih nerava su švanomi (ili neurilemomi) i neurofibromi koji se sreću u sklopu neurofibromatoze tip I ili redje solitarno (Slika 2). Zbog svoje kapsule švanomi nerava su lokalizovani više periferno, dok su neurofibromi bez kapsule i nalaze se u centralnom delu nerva, što omogućava da se UZ pregledom sugerise i tip tumora. Sa druge strane, s obzirom da u oba slučaja određeni deo nerva ostaje intaktan, provođenje kroz nerv može ostati očuvano, pa se EMNG pregledom registruju normalne brzina provođenja.



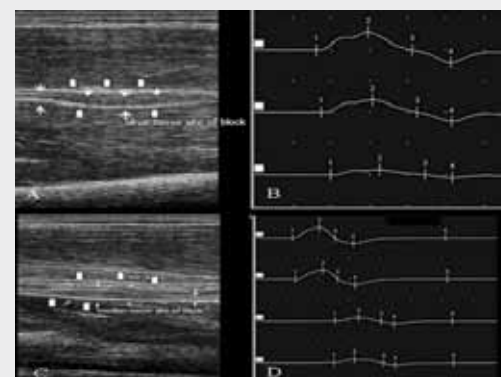
Slika 2: Neurofibrom n.ulnarisa kod pacijenta sa neurofibromatozom tip I

Stoga, u svim slučajevima kada postoje jasni anamnestički podaci i simptomi vezani za ispade u inervacionom području nekog nerva, a neurofiziološke studije ne pokazuju patološki zapis, potrebno je uraditi i UZ datog nerva kojim se jedino može potvrditi ili isključiti eventualni tumorski proces. Pored tumorskih, u perifernim nervima se sreću i druge vrste promena koje imponuju ekspanzivno, kao na primer intraneuralne ganglije. One se ultrasonografski registruju kao jasno ograničene anehogene cistične strukture u samom nervu, ispunjene su zglobnom tečnošću iz okolnih zglobova i remete fascikularnu strukturu nerva. Ovakve promene se najčešće sreću kod n.peroneus communisa, tibijalnog ili ulnarnog živca. U skorašnjoj studiji Vissera i saradnika sreće se podatak da su intraneuralne ganglije uzrok oštećenja peronealnog živca kod čak 18% svih slučajeva njegove lezije u predelu kapituluma fibule (16).

Polineuropatije

UZ perifernih nerava nalazi svoje značajno mesto i u dijagnostici polineuropatija, posebno onih kod kojih u osnovi postoji fokalna demijelinizacija. U ovakvim slučajevima je neophodno da se dijagnostikuje demijelinizacioni proces ne samo distalno, na mestima gde nervi prolaze kroz tipična mesta kompresije (zglob ručja, predeo olekranona ulne, Frosenova arkada, itd.), već i proksimalno, gde lezije često ostaju neotkrivene, jer se zbog nedostupnosti nervnih struktura EMNG pregledom kondukcioni blok otežano može registrovati. Upravo zbog ovoga je neophodno da se ultrazvučni pregled svakog nerva uradi od njegovog najdistalnijeg do najproksimalnijeg segmenta. Tipičan primer da je ovakav pristup neophodan je multifokalna motorna neuropatija (MMN) kod koje se, ukoliko se ultrazvu-

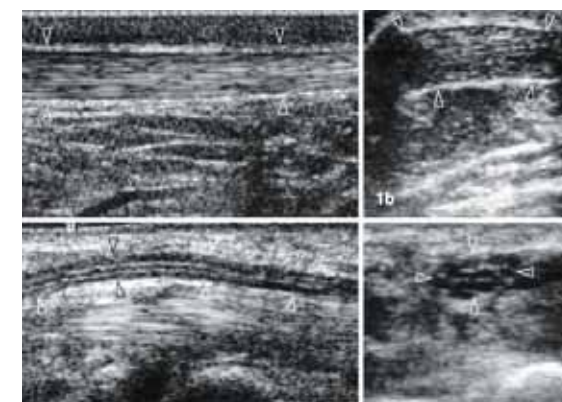
kom pregleda samo distalni deo nerva može pogrešno postaviti dijagnoza kompresivne neuropatije (17). Međutim, nalaz fokalnog zadebljanja mijelina u proksimalnom delu nerva sugerise na proksimalni kondukcioni blok koji se i potvrđuje EMNG dijagnostikom i tako postavlja dijagnoza ovog entiteta. S druge strane, kod bolesnika sa hroničnom inflamatornom poliradikuloneuropatijom (CIDP) kod kojih se zna da postoji difuzno zadebljanje kako nervnih korenova, tako i perifernih nerava (dokazano MRI pregledom i histološkom analizom), pojedini fascikulusi su uvek više zahvaćeni, uz dodatno fokalno zadebljanje na pojedinim segmentima nerava. Ovakve perineuralne promene se EMNG pregledom detektuju kao kondukcioni blokovi provođenja, a ultrazvukom prikazuju kao fokalna zadebljanja mijelina na mestima registrovanih blokova, što dopunjava EMNG pregled i potvrđuje dijagnozu CIDP (slika 3)(18).



Slika 3: Uporedni prikaz UZ i EMNG nalaza kod bolesnika sa CIDP- korelacija fokalnog zadebljanja nerva viđenog UZ i registrovanog kondukcionog bloka provođenja tokom EMNG pregleda (ljubaznošću G.Granata)

Za razliku od MMN i CIDP, kod naslednih hereditarnih neuropatija kod kojih postoji genetski determinisana abnormalnost mijelina, kao što je hereditarna senzomotorna polineuropatija tip 1 (HSMN tip 1), postoji difuzna demijelinizacija. U ovim slučajevima je zadebljanje nerava difuzno, celom dužinom nervnog stabla, uz podjednaku zahvaćenost svih fascikulusa i očuvanu fascikularnu ehostrukturu. Naravno, da bi se ovakve promene i dokazale neophodno je da se kod svih pacijenata kod kojih postoji sumnja da se radi o HSMN tip 1 ultrazvučni pregled nerava obavi ce-

lim anatomskim tokom posmatranog nerva (19). Pregled ultrazvukom može imati određeno mesto i u dijagnostici drugih neuropatija. Nekoliko studija su se bavile ultrazvučnim pregledom nerava kod pacijenata sa dijabetesnom polineuropatijom, kao najčešćom stečenom neuropatijom, ali je UZ nalaz bio nespecifičan, te je zaključeno da je neophodno da se obave sveobuhvatnije i detaljnije analize (20). Generalno gledano može se zaključiti da je UZ perifernih nerava sve značajnija i dragocenija dijagnostička metoda. U studiji Padue i saradnika (21) poređena je vrednost UZ i EMNG, kao široko prihvaćene dijagnostičke procedure koja predstavlja zlatni standard u dijagnostici svih oboljenja perifernog nervnog sistema. Prema navedenoj analizi UZ pregled je bio odlučujuća dijagnostička procedura u 26% ispitanika, dok je kod 47% pacijenata rezultat dobijen UZ bio konkordantan sa EMNG nalazom i pomogao da se na osnovu oba nalaza postavi konačna etiološka dijagnoza. Kod 26% slučajeva kod kojih je nalaz EMNG pregleda bio nedvosmislen, nije bilo potrebe da se radi i UZ pregled nerava, a samo u 1% slučajeva UZ je bio dvosmislen i doveo do pogrešne dijagnoze.



Slika 4: Uporedni prikaz ehostrukture tetiva (4a i b) i nerva (4c i d) na longitudinalnim i poporečnim preseccima

Tehnički detalji

Za pregled perifernog nerva koristi se linearna sonda frekvence od 10-18MHz, uz napomenu da se za nerve koji se nalaze površnije koriste sonde veće frekvence, i obrnuto. Ono što je svakako najvažnije na samom početku učenja UZ perifernih nerava je svakako adekvatno znanje topografske anatomije, tj. celokupnog toka svih pojedinačnih nerava, kao i sposobnost, ne uvek lakog, razlikovanja strukture nerva od okolnih struktura, kao što su tetive, ligamenti i drugo. Tako npr. u poređenju sa nervima (slika 4 c i d),

tetive imaju uniformniju hiperehogenu fibrilarnu ehostrukturu (slika 4 a i b), a dinamski manevri fleksije i ekstenzije pomažu u razlikovanju „pokretnih tetiva“ od „statičnog nerva“, kao npr. kod pregleda ulnarnog živca u predelu zgloba lakta.

Zaključak

Ultrazvuk perifernih nerava predstavlja komplekarnu metodu EMNG pregledu i značajno doprinosi poboljšanju dijagnostike oboljenja perifernih nerava. EMNG pregledom se dobijaju podaci o prisustvu i stepenu nervnog oštećenja, a UZ pregledom se stiče uvid u anatomsku strukturu samog nerva i stanje okolnih tkiva, što neretko omogućava i postavljanje etiološke dijagnoze. Na osnovu svega navedenog je očigledno da je UZ veoma korisna i svakim danom sve dragocenija metoda koja pomaže ne samo u dijagnostici, nego i u određivanju terapije i praćenju bolesnika sa različitim oboljenjima perifernih nerava.

Reference:

1. Fornage BD. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology*. 1988;167:179-82.
2. Silvestri E, Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, Chiaramondia M, Rosenberg I. Echotexture of peripheral nerves: correlation between US and histologic findings and criteria to differentiate tendons. *Radiology*. 1995;197(1):291-6.
3. Chiou HJ, Chou YH, Chiou SY, Liu JB, Chang CY. Peripheral nerve lesions: role of high-resolution US. *Radiographics*. 2003 Nov-Dec;23(6):e15.
4. Martinoli C, Bianchi S, Cohen M, Graif M. Ultrasound of peripheral nerves. *J Radiol*. 2005 Dec;86(12 Pt 2):1869-78.
5. Beekman R, Visser LH. High-resolution sonography of the peripheral nervous system - a review of the literature. *Eur J Neurol*. 2004 May;11(5):305-14.
6. Bacigalupo L, Bianchi S, Valle M, Martinoli C. Ultrasonography of peripheral nerves. *Radiologe*. 2003 Oct;43(10):841-9.
7. Iannicelli E, Alamberger M, Chianta GA, Salvini V, Rossi G, Monacelli G, David V. High resolution ultrasonography in the diagnosis of the carpal tunnel syndrome. *Radiol. Med*. 2005 Nov-Dec;110(5-6):623-9.
8. Wiesler ER, Chloros GD, Cartwright MS, Smith BP, Rushing J, Walker FO. The use of diagnostic ultrasound in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am*. 2006 May-Jun;31(5):726-32.
9. Visser LH, Smidt MH, Lee ML. High-resolution sonography versus EMG in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:63-7.
10. Klausner AS, Halpern EJ, De Zordo T, Feuchtmayr GM, Arora R, Gruber J, Martinoli C, Löscher WN. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers. *Radiology*. 2009;250:171-7.
11. Hobson-Webb LD, Massey JM, Juel VC, Sanders DB. The ultrasonographic wrist-to forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:1353-7.
12. Lee CH, Kim TK, Yoon ES, Dhong ES. Postoperative morphologic analysis of carpal tunnel syndrome using high-resolution ultrasonography. *Ann Plast Surg*. 2005;54:143-6.
13. Bayrak AO, Bayrak IK, Turker H, Elmali M, Nural MS. Ultrasonography in patients with ulnar neuropathy at the elbow: comparison of cross-sectional area and swelling ratio with electrophysiological severity. *Muscle Nerve*. 2010;41:661-6.
14. Beekman R, Visser LH, Verhagen WI. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review. *Muscle Nerve*. 2011;43:627-35.
15. Koenig RW, Schmidt TE, Heinen CP, Wirtz CR, Kretschmer T, Antoniadis G, Pedro MT. Intraoperative high-resolution ultrasound: a new technique in the management of peripheral nerve disorders. *J Neurosurg*. 2011;114:514-21.
16. Visser LH. High-resolution sonography of the common peroneal nerve: detection of intraneural ganglia. *Neurology*. 2006;67:1473-5.
17. Beekman R, van den Berg LH, Franssen H, Visser LH, van Asseldonk JT, Wokke JH. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology*. 2005;65:305-7.
18. Granata G, Pazzaglia C, Calandro P, Luigetti M, Martinoli C, Sabatelli M, Padua L. Ultrasound visualization of nerve morphological alteration at the site of conduction block. *Muscle Nerve*. 2009;40:1068-70.
19. Cartwright MS, Brown ME, Eulitt P, Walker FO, Lawson VH, Caress JB. Diagnostic nerve ultrasound in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. *Muscle Nerve*. 2009;40:98-102.
20. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2009;40:960-6.
21. Padua L, Aprile I, Pazzaglia C, Frasca G, Calandro P, Tonali P, Martinoli C. Contribution of ultrasound in a neurophysiological lab in diagnosing nerve impairment: A one-year systematic assessment. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:1410-6.



NAJAVA

Kurs hirurgije epilepsije

Datum: 18-21.04.2013.

Mesto održavanja: Mećavnik

Poštovane kolege,
Centar za epilepsije Klivlendske klinike (Ohio, SAD), Klinika za neurologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu (Srbija) i Društvo Neurologa Srbije sa ponosom najavljuju „Kurs hirurgije epilepsije“ koji će se održati na Mećavniku (Srbija) od 18. do 21. aprila 2013. godine.

Opis kursa: ovaj dvoipodnevni kurs će se fokusirati na osnovne principe i kontroverze u hirurgiji epilepsije. Biće obrađeni svi aspekti osnovnih principa uključujući inicijalnu obradu bolesnika sa napadima nedefinisane etiologije, neuroimidžing kod bolesnika sa epilepsijom, kao i racionalni pristup u strategiji hirurškog lečenja lezionih i nelezionih refraktarnih bolesnika sa epilepsijom. Napredniji deo kursa obuhvatiće kontraverzne teme u hirurgiji epilepsija, kao što su pristup u slučajevima bilateralne temporalne epilepsije, uloga hirurških tehnika, izbor metode invazivne evaluacije, razmatranje ponovnog hirurškog lečenja ukoliko dođe do neuspeha posle prve operacije i slično. U dodatku, u aktivnosti kursa biće uključene i radionice (ekspertske prezentacije instruktivnih slučajeva ili komplikovanih hirurških slučajeva u malim grupama).

Polaznici kursa: broj mesta je ograničen na 40.

Ciljana populacija: ovaj kurs je namenjen neurolozima i drugima čiji je specifični interes lečenje epilepsije.

Pozvani eksperti: epileptolozi zaposleni u Centru za epilepsije Klivlendske klinike i najprominentniji eksperti iz Evrope. Ukoliko imate bilo kakva pitanja molimo Vas da kontaktirate asist. dr Aleksandra Ristića (aristic@eunet.rs).



Program:

Thursday (Apr 18th)

17:30-17:45 Opening Ceremony
17:45-18:30 Common mechanisms of semiological signs in movement disorders, sleep disorders and epilepsy (Vladimir Kostić)
18:30-19:15 ILAE recommendations in epilepsy surgery (Nebojša Jović)
19:15-20:00 Minimal Requirements for Epilepsy Surgery (Imad Najm)

Dinner

Friday (Apr 19th)

09:00-13:00 Basic principles of epilepsy surgery

09:00-09:55 Patient who shows up with the spells: rational approach (Eugen Trinko)
09:55-10:50 Imaging of the patient with epilepsy: principles, and clinico-pathological-imaging correlations (Nadia Colombo)

Coffee break

11:10-12:05 Presurgical approach to the patient with lesional epilepsy (Dileep Nair)
12:05-13:00 Presurgical approach to a patient with nonlesional epilepsy (Philippe Kahane)

Lunch break

15:00-19:00 Workshops

15:00-15:55 Group "Drina" - Eugen Trinko - lesional or nonlesional mesial TLE case
Gropu "Sava" - Gabriel Moeddel - lesional or nonlesional mesial TLE case
Group "Morava" - Andreas Alexopoulos - lesional or nonlesional MTLE case
15:55-16:50 Group "Drina" - Imad Najm - lesional or nonlesional neocortical TLE case
Gropu "Sava" - Lara Jehi - lesional or nonlesional

neocortical TLE case
Group "Morava" - Christoph Baumgartner - lesional or nonlesional neocortical TLE case

Coffee break

17:10-18:05 - Group "Drina" - Norman So - lesional posterior quadrant epilepsy case
Gropu "Sava" - Stefano Francione - lesional frontal lobe epilepsy case
Group "Morava" - Chong Wong - lesional extratemporal epilepsy case
18:05-19:00 Group "Drina" - Philippe Kahane - nonlesional temporal plus case
Gropu "Sava" - Dileep Nair - nonlesional posterior quadrant epilepsy case
Group "Morava" - Imad Najm - nonlesional extratemporal epilepsy case

20:00 Dinner

Saturday (Apr 20th)

08:30-10:50 Controversies in epilepsy surgery (Part 1)

08:30-08:40 Presurgical evaluation in mesial temporal lobe epilepsy (Moderator Nikola Vojvodić)
08:40-09:10 VEEG monitoring is needed in all temporal resections for MTS (Dileep Nair)
09:10-09:40 VEEG monitoring is not needed in all temporal resections for MTS (Christoph Baumgartner)
09:40-09:50 Approach to bitemporal epilepsy (Moderator Dragoslav Sokić)
09:50-10:20 Surgery may be an option (Norman So)
10:20-10:50 Surgery may be not an option (Chong Wong)

Coffee Break

11:20-11:30 The role of semiology in presurgical evaluation (Moderator Aleksandar Ristić)
11:30-12:00 Ictal Semiology: When can it be localizing/lateralizing (Andreas Alexopoulos)
12:00-12:30 Ictal Semiology: When can it be misleading (Philippe Kahane)

Lunch break

14:00-18:00 Controversies in epilepsy (part 2)

14:00-15:30 Invasive EEG Evaluation: Choice of Technique
14:00-14:30 When is implantation of subdural grid electrodes the optimal procedure? - Imad Najm
14:30-15:00 When is electrocorticography the optimal procedure? - Dileep Nair
15:00-15:30 When is implantation of Stereo-EEG electrodes the optimal procedure? - Stefano Francione
15:30-16:30 MTS: Selection of the Surgical Technique
15:30-16:00 Generous resection is necessary for optimal surgical success - Jorge Gonzalez-Martinez
16:00-16:30 Tailored resection is adequate for optimal surgical success - Hans Clusmann

Coffee break

17:00-18:00 What to do with a patient if surgery fails;
17:00-17:30 When to consider another surgery - Imad Najm
17:30-18:00 When not to consider another surgery - Gabriel Moeddel
18:00-18:45 Beyond Seizure Control - Lara Jehi

20:00 Farewell Dinner

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



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



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

