



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2012.
1-2. broj

I susret mladih neurologa Srbije
Beograd, 2012.

Laza K. Lazarević – Doktor za
telo i dušu

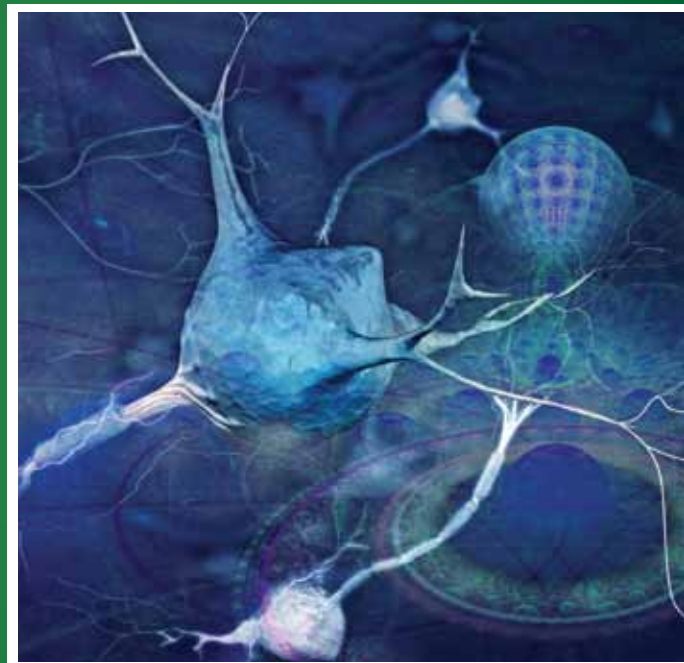
Challenges in Stroke IV
(Moždani udar – izazovi IV)

Premotorna faza multiple sistemske
atrofije – da li postoji i kako je
prepoznati

Paraneoplastični sindromi

Evropska škola glavobolja, 2012.

Psihogeni neepileptični napadi



SINAPSA

SADRŽAJ

- 4** **Lazar K. Lazarević**
DOKTOR ZA TELO I DUŠU
- 7** **Centar za polineuropatije**
KLINIKA ZA NEUROLOGIJU, KCS, BEOGRAD
- 8** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA I SUSRETA DRUŠTVA MLADIH NEUROLOGA SRBIJE, BEOGRAD
- 10** **Prikaz slučaja**
MULTIPLI ISHEMIJSKI CEREBROVASKULARNI INCIDENTI SA DISEKCIJOM DESNE VERTEBRALNE ARTERIJE, UZ APLAZIJU OBE VERTEBRALNE ARTERIJE
- 12** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA SUSRETA „CHALLENGES IN STROKE IV“, BEOGRAD
- 14** **Revijalni članak**
PARANEOPLASTIČNI NEUROLOŠKI SINDROMI – SAVREMENI KONCEPT PATOGENEZE, DIJAGNOSTIKE I TERAPIJE
- 18** **ESO**
EVROPSKA ORGANIZACIJA ZA MOŽDANI UDAR
- 20** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA SASTANKA „NEURODIJAGNOSTIKA I TERAPIJA AKUTNOG MOŽDANOG UDARA“, BEOGRAD
- 21** **Stručni rad**
BETA AMILOIDNI I TAU PROTEIN U CEREBROSPINALNOJ TEČNOSTI: BIOMARKERI ALCHAJMEROVE BOLESTI
- 24** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA EVROPSKE ŠKOLE GLAVOBOLJA 2012., BEOGRAD
- 28** **Stručni rad**
KOTORSKE APOTEKE I APOTEKARI U DOBA NEMANJICA
- 30** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA VIII SUSRETA NEUROLOGA SRBIJE I CRNE GORE, BEČIĆI

- 32** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA 44. DUNAVSKOG NEUROLOŠKOG SIMPOZIJUMA, SEGEDIN
- 33** **Stručni rad**
GLAVOBOLJA U PERIMENSTRUALNOM PERIODU: MIGRENA BEZ AURE ILI GLAVOBOLJA TENZIONOG TIPA?
- 36** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA 22. SASTANKA EVROPSKOG NEUROLOŠKOG DRUŠTVA, PRAG
- Stručni rad**
„USCHI TSCHABITSCHER“ NAGRADA ZA MLADE NEUROLOGE
- 43** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA 16. MEĐUNARODNOG KONGRESA PARKINSONOVE BOLESTI I POREMEĆAJA POKRETA, DABLIN
- 44** **Istorijat kompanije Pfizer**
PRIČA O USPEHU
- 46** **Stručni rad**
PREMOTORNA FAZA MULTIPLE SISTEMSKE ATROFIJE – DA LI POSTOJI I KAKO JE PREPOZNATI
- 48** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA 52. MEĐUNARODNOG KONGRESA NEUROPSIHIJATRIJE U PULI 2012.
- 50** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA 4. ZADARSKE LETNJE ŠKOLE NEUROSONOLOGIJE I LEČENJA MOŽDANOG UDARA
- 51** **Prikaz slučaja**
FAHR-OV SINDROM
- 52** **Izveštaj**
IZVEŠTAJ SA 5. LETNJE ŠKOLE POREMEĆAJA POKRETA ZA MLADE NEUROLOGE, PARIZ
- 53** **Revijalni članak**
PSIHOGENI NEEPILEPTIČKI NAPADI: KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIČKI POSTUPAK
- 60** **Najava**
ŠKOLA NEVOLJNIH POKRETA
- 61** **Najava**
NOVINE U TERAPIJI NEUROLOŠKIH OBOLJENJA

REČ PREDSEDNIKA
NEUROLOGA SRBIJE

Na izmaku leta, autor ovog uvoda još uvek ima autentičan doživljaj prolećnog entuzijazma koji su u neurološkim krugovima Srbije (i ne samo nje) probudili mladi neurolozi, i to ovaj put ne slatkorečivim obećanjima, već vrlo konkretnim koracima. To me obavezuje i da sam ukratko skiciram šta nas to očekuje u bliskoj budućnosti:

1. Nakon pravnog konstituisanja Društva neurologa Srbije, neophodno je obezbediti finansijsku osnovu za planirane aktivnosti, na čemu se uveliko radi (u tom smislu, članarina, iako ne predstavlja ključni deo i svedena je na simboliku, ipak odražava našu spremnost da i sami doprinesemo radu Društva);
2. Održavanje prve Škole za mlade neurologe na Paliću, 12. i 13. oktobra 2012. godine (tema: poremećaji pokreta) i uporedo razmišljanje o sledećoj školi 2013. godine;
3. Održavanje sada već tradicionalnog Simpozijuma o novinama u terapiji neuroloških bolesti (Kragujevac, novembra 2012. godine);
4. Ozbiljna priprema za Kongres neurologa Srbije u Beogradu 2013. godine, koji će biti prvi nakon odluke da se nacionalni kongresi održavaju u dvogodišnjim intervalima (~2 dana), sa 3-4 glavne teme i većim brojem edukativnih kurseva.

Uz čitav niz preuzetih obaveza, koje ovom prilikom i ne navodim, za njihovu realizaciju će biti neophodne osobe spremne da se iskreno angažuju, stalni razgovor u identifikovanju pitanja i problema kojima ćemo biti primorani da se bavimo i mnogo bolji međuljudski odnosi, posebno u našim akademskim centrima, nego što je to trenutno slučaj.

Društvo neurologa Srbije, sa svojim mladim neurolozima kao suštinom, polako zahuktava voz samostvarenja i nećekanja da nam drugi pokazuju pravce kretanja. Popnite se na taj voz! Umesto karte, dovoljna je radoznalost i, ono najređe, dobra volja.

Vladimir S. Kostić

REČ PREDSEDNIKA
MLADIH NEUROLOGA
SRBIJE

Poštovani Čitaoci,

Želim da izrazim veliko zadovoljstvo što je jedan novi medij stavljen u službu plemenitih ciljeva, a svakako i naših zajedničkih interesovanja. Ovaj broj je u najvećoj meri posvećen prethodnom šestomesečnom radu i istraživanjima mladih neurologa (i ne samo mladih neurologa) i na neki način predstavlja materijalizaciju njihovog truda i zalaganja. Nadamo se da ćete uživati u sadržajima na narednim stranama te da će tekstovi koje budete čitali biti najbolja preporuka, ali i poziv za Vaše aktivno uključivanje i buduću saradnju u izdanjima koja dolaze. Želela bih da se zahvalim Odboru za medije i svima koji su učestvovali i doprineli izdanju prvog dvobroja stručnog, informativnog i komercijalnog časopisa *Sinapsa*. Dobro došli!

Olivera Stojiljković

REČ RECENZENTA



Poštovani Uredniče, Imao sam zadovoljstvo da pročitam sve priloge za prvi dvobroj časopisa *Sinapsa*, glasila Društva mladih neurologa Srbije. Imao sam dovoljno vremena (rok je, kao i obično, bio od danas za juče) da u tekstovima uživam, ali i da naučim, koliko o do sada meni nepoznatim stručnim detaljima, toliko i o lepoti izražavanja koju su autori uneli u svoje kratke i sadržajne tekstove (u ovo ne ubrajam svoj prilog o psihogenim neepileptičkim napadima). Svakako da su veliki doprinos dali uvek nevidljivi lektor i „momci“ koji sređuju tekst, za čije usluge obično treba odbrojati u feničanskim jedinicama, ali za koje, umesto toga, mi uobičajeno dodelimo jedno veliko hvala. Vrlo je moguće da je prvi tekst o delu dr Laze K. Lazarevića psihološki uticao na autore da koriste kratke i sadržajne iskaze, pokroviteljski pogled predsednika Društva neurologa Srbije da hrabro iznesu vlastito mišljenje, a strogi, ali pravični stav drugog recenzenta, generalnog sekretara Društva neurologa Srbije, da budu samokritični i objektivni. Dve mnogo prijatnije pojave na prvoj strani časopisa, predsednik Odbora za medije DMNS i predsednik Društva mladih neurologa Srbije, nas sve podsećaju da smo i mi, nešto stariji, nekad imali te godine, ali ne i većtinu i mudrost da ih iskoristimo na najbolji način, zbog čega se trudimo da se sa mladim generacijama to isto ne ponovi. Čestitam svima koji su učestvovali u izradi časopisa na velikom uspehu.

Dragoslav Sokić

REČ RECENZENTA



Poštovano Uredništvo, Sa zadovoljstvom sam dočekao ovaj trenutak da mladi neurolozi Srbije ali i okruženja imaju mogućnost da komuniciraju i putem ovog izvanrednog časopisa. Moram, pre iznošenja konkretnih razmišljanja o samim radovima da istaknem jednu nezaobilaznu činjenicu. Časopis je tehnički, programski i tematski vrhunskog kvaliteta i služi na čast pre svega Uredništvu, ali i Društvu neurologa Srbije. Nadalje, nakon iscrpne recenzije prof. dr Dragoslava Sokića i njegovih pažljivo intoniranih preporuka, ne ostaje mi ništa drugo već da sa zadovoljstvom podržim sve autore, ne iz formalnih, već suštinski jasnih razloga.

Uz želju da budete ovako izvanredni,

Ranko Raičević

REČ PREDSEDNIKA
ODBORA ZA MEDIJE

Poštovane Kolege, Svedoci smo revolucije u dostupnosti informacija različitog profila, te u moru informacija i u nedostatku vremena koje moderan život nosi, većinu istih tek letimično percipiramo.

Iz ovog razloga se javila potreba za komercijalnim časopisom koji bi na jednostavan način izveštavao o aktuelnostima od interesa za stručnu neurološku javnost.

Za obavljanje neurološke prakse je potrebna kvalitetna i intenzivna edukacija. Kroz ovaj časopis će se svi zainteresovani obavestavati o aktivnostima kako samog Društva, tako i istaknutih kolega, ali i o seminarima, kongresima i mogućnostima opšte i napredne edukacije iz oblasti neurologije u različitim neurološkim centrima u Srbiji i šire.

Uvereni smo da je Društvo neurologa Srbije sa brojnim kreativnim i motivisanim članovima u najboljoj poziciji da kompetentno, profesionalno i objektivno informiše čitaoce kroz ovu vrstu publikacije.

Sigurni smo da ćete u ovom broju naći članke koji će Vam biti interesantni. Nadamo se da ćete u budućnosti i sopstvenim doprinosom obogatiti naš časopis.

Prijatno čitanje uz kolegijalan pozdrav,

Jelena Savić



Sinapsa izlazi četiri puta u godini. Sva prava su zaštićena.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд 64
ISSN 0000-0000

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
Lektorstvo: Aleksandra Mešter Trajković, Jelena Savić
Pretplata: besplatan časopis
Distribucija: putem medicinskih predstavnika farmaceutskih kompanija
Štampa: Štamparija „Čikoš“, Subotica, 500 primeraka

LAZA K. LAZAREVIĆ

DOKTOR ZA TELO I DUŠU

Autor: Jelena Beoković, tekst preuzet iz *Politikinog Zabavnika*, 2010.



U prilog činjenici da je tvorac pripovedaka „Sve će to narod pozlatiti“ i „Prvi put s ocem na jutrenje“ najpre bio odan medicini, svedoče i neke jednostavne brojke. Napisao je svega devet dovršenih pripovedaka, a više od sedamdeset stručnih radova i referata iz neurologije, epidemiologije, hirurgije, urologije, toksikologije...

Na put da postane „jedan od najboljih kliničara“ i „prvi mislilac među srpskim lekarima“ Lazarević će krenuti iz rodnog Šapca, gde je završio osnovnu školu i nižu gimnaziju. Sledeća stanica je Beograd u koji dolazi 1865. godine. Tu živi kod zeta Milorada Popovića Šapčanina, poznatog književnika, upravnika Narodnog pozorišta, i završava višu gimnaziju.

Upisuje, zatim, pravni odsek beogradske Velike škole. Prirodne nauke zavoleće uz Josifa Pančića, jednog od profesora ove obrazovne ustanove, a zbog jednog drugog predavača ostaće bez državne stipendije za studije medicine u Nemačkoj. Posredni krivac je, u stvari, profesor krivičnog prava Aćim Čumić, sklon da na predavanjima otvoreno i oštro kritikuje vlast, namesnike maloletnog kneza Milana Obrenovića, a naročito predsednika Vlade Radivoja Milojkovića.

Čumić je gradonačelnik Beograda postao 1871. godine kad je morao da da otkaz na univerzitetu, ali je uskoro morao da podnese ostavku i na novu funkciju, zahvaljujući Milojkoviću koji mu je smestio „nedozvoljene radnje“. Kako nije mogao da se vrati za katedru, jer je profesore postavljala vlada čijeg je predsednika rado kritikovao, Čumić je podbunio svoje studente. Akademci su izviždali predavača koji je trebalo da ga zameni, a nisu se odazvali ni pozivu Ministarstva prosvete da se ponovo upišu ako žele da nastave školovanje. Otvoreno su stali na stranu svog profesora i prkosili vlasti, a među akademcima koji su protestovali bio je i uzorni Laza Lazarević.

Zabrinuti Milojković, upravo preko njega i njegovog kolege Svetozara Anastasijevića pokušava da slomi studentski otpor ili da ga bar primiri. Lazarević i Anastasijević dobili su državnu stipendiju za studije medicine u Nemačkoj i uskoro je trebalo da otputuju na dalje školovanje. Predsednik Vlade ih upozorava da svojim buntom rizikuju da ne odu, ali mladi studenti ostaju nepokolebljivi u protestu. Lazareviću, zato, biva oduzeta državna stipendija. Anastasijević se, na nagovor drugova koji ga upozoravaju na njegovo krajnje skromno imovno stanje, ipak odaziva pozivu Ministarstva prosvete, upisuje studije na Velikoj školi i zadržava stipendiju. „Predodređen za velike stvari“, kako se to često kaže jezikom sudbine, i Laza će, ipak, godinu dana kasnije dobiti državnu stipendiju i 1871. godine otputovati u Nemačku.

Na uglednom Medicinskom fakultetu u Berlinu, gde se školuje, profesori su neki od najuglednijih naučnika tog vremena. Najveće ime među njima je Herman fon Helmholtz, doktor medicine i fizičar, kod koga je, između ostalog, doktorirao Mihajlo Pupin. Na fakultetu predaju i Rudolf Virhov, patolog, koji se u istoriju nauke upisao dopunom ćelijske teorije (svaka ćelija nastaje deobom prethodne ćelije), kao i Rejmond di Boa, jedan od osnivača eksperimentalne fiziologije. Studije će Laza prekinuti na dve godine (1876—1878), kad se odazvao pozivu na mobilizaciju i vratio u domovinu da bi kao lekarski pomoćnik, prvo Drinske, a

zatim Timočke divizije, učestvovao u srpsko-turskom ratu. Pravnik s beogradske Velike škole, brani tezu na zanimljivu temu iz eksperimentalne patologije o uticaju žive na organizam živih bića. Rad štampan u časopisu „Repetitorium der analischen Chemie“ zainteresovao je mnoge naučnike.

S jednog od najboljih fakulteta, posle predavanja vrhunskih naučnika i rada u modernim laboratorijama, Laza se vraća u ratom opustošenu Srbiju gde se za osnovnu zdravstvenu kulturu tek treba boriti. Po povratku u otadžbinu, postavljen je za fizikusa, nadzornog lekara, grada Beograda, a uskoro, 1881. godine, postaje upravnik Unutrašnjeg odeljenja Opšte državne bolnice i član Srpskog lekarskog društva.

PRVI U SVETU

Priču o radu lekara, o čijim su pripovetkama nebrojeno mnogo stranica napisali i domaći i strani proučavaoci književnosti, njegove kolege obično počinju s dve činjenice. Laza Lazarević (1851—1891) postavio je temelje srpske neurologije i bio pionir u gerijatriji. Jedna od ideja, koja je za 120 lekara i 49 lekarskih pomoćnika, koliko ih je tada bilo u Srbiji, bila prava novina jeste i Lazino zalaganje za odvajanje neuroloških od duševnih bolesti. U gerijatriji je napravio značajan napredak otvaranjem Odseka za lečenje staraca. Odeljenje s 13 postelja, 1881. godine, smešta u zakupljenu kuću preko puta Opšte državne bolnice. „Starost nije ni zdravlje ni bolest i zato stari kad obole moraju drugačije da se leče, te moraju biti odvojeni od ostalih“, piše on. Značaj njegovih reči možemo gledati i u ovom svetlu: u svetlu, gerijatrija je od interne medicine odvojena tek 1909. godine.

Spisku zdravstvenih i medicinskih poduhvata u kojima je Lazarević bio pionir možemo dodati i osnivanje prve laboratorije, ustanovljene pri Opštoj državnoj bolnici, prvu operaciju katarakte, prvi opis Parkinsonove bolesti. U lečenju pristalica tada omiljenog psihosomatskog pristupa, u kome se ističe psihogeno poreklo bolesti, mnogo je polagao i na preventivu i javno zdravlje. Borio se za sprovođenje vakcinacije protiv zaraznih

bolesti, radio na suzbijanju pegavog tifusa, zalagao se za dezinfekciju škola, u kojima su za vreme rata protiv Turaka bile smeštene bolnice. O prilikama u kojima je radio svedoči i to da su vakcinacija i dezinfekcija morale da se vrše gotovo prisilno. Pisao je tekstove protiv pušenja, kao i rad o ambliopiji, slabovidosti, izazvanoj ovom štetnom navikom. Oštro je kritikovao „nadrilekare“, „obmanjivače naroda“ koji ljudima prodaju lažne lekove, a stigao je da „potkači“ i novinare koji ih reklamiraju.

Godine 1885. ponovo je među ratnim kuršumima, kao sanitetski major i upravnik rezervne vojne bolnice u Nišu. Mobilisan i u novom, srpsko-bugarskom ratu, neslavno završenom 1886. godine, Lazarević je rukovodio bolnicom sa 753 kreveta, koja je bila pod upravom Stalne vojne bolnice u Nišu i zbrinula više od 1800 ranjenika i bolesnika. Tri godine po završetku rata, Lazarević dobija čin sanitetskog pukovnika i postaje lični lekar kralja Milana Obrenovića. Na tom mestu je i završio lekarsku karijeru.

Doktor koji je spasao sigurne smrti mnoge pacijente, iz njenih kandži nije mogao da izvuče svoje sinove, jednogodišnjeg Damjana i dvogodišnjeg Vladana, koji su umrli od tuberkuloznog meningitisa. A uprkos upornom lečenju u inostranim banjama, nije uspeo da spreči ni svoj prerani kraj. Umro je od tuberkuloze pluća u januaru 1891. godine s nepunih 40 godina.

LAZAREVIĆEV ZNAK

U lekarskim ordinacijama i danas se, po potrebi, obavlja jedan pregled posle koga će doktor u svom izveštaju zapisati: „Lazarević pozitivan“ ili „Lazarević negativan“. O čemu se, u stvari, radi? Počnimo s jednim od najznačajnijih radova srpskog lekara „Ischias postica Cotunnii“, objavljenog na samim počecima njegove karijere 1880. godine. U njemu dr Lazarević opisuje pojavu ili pogoršanje bola koji se javlja pri pokušaju lekara da pacijentu podigne nogu, bez savijanja kolena, dok je on u ležećem položaju na leđima.

Pojačani bol u kuku Lazarević povezuje s istežanjem išijadičnog živca u nozi, najdužeg nerva u ljudskom telu. Normalno, nogu bezbolno dižemo do ugla od 90 stepeni, međutim, ako pacijent oseća bol u leđima i u nozi duž išijadičnog živca,

to ukazuje da postoji neko oboljenje kičme, kakvo je, na primer, išijas. Konačno, test je pozitivan ako je ugao do koga se noga podiže bezbolno manji od 90 stepeni. Lekar može, na primer, da zapiše: „Lazarević pozitivan na 75 stepeni“ ili samo „Lazarević negativan“, ukoliko bola nema.

Ovim pregledom utvrđuje se jedan od osnovnih kliničkih znakova u neurologiji, neurohirurgiji i ortopediji. Lazarević je detaljno opisao ovaj znak, uz dodatna objašnjenja propratnih pojava značajnih za pravilno postavljanje dijagnoze. Ne treba se iznenaditi, međutim, ni ako za istu pojavu lekar upotrebi naziv „Lasegov znak“. Doktor Ernest Šarl Laseg (1809—1883), koji je zaslužio visoko mesto u francuskoj neuropsihijatriji mnogim otkrićima, 1864. godine u jednoj od studija razmatra i išijas i navodi pretpostavku da se bol u leđima i podignutoj nozi povećava verovatno kao posledica istezanja živca. Sam znak, međutim, nije opisao. To je učinio njegov učenik Frost, 1881. godine i pripisao ga svom učitelju.

Detaljno istraživanje Laze Lazarevića nekako je iskliznulo iz vidokruga prilikom ovog učeničkog uzdarja velikom učitelju, pa se u stručnoj literaturi za isti znak koriste oba naziva.

Ne čudi što je tvorac „najboljih i najsavršenijih dela u našoj pesničkoj književnosti“ u isto vreme radio teške hirurške zahvate na debelom crevu ili uspešno zbrinuo „slučaj povrede prednjeg trbušnog zida s ispalim crevima zbog uboda volovskog roga ispod pupka“. Nije toliko čudno ni to što je objavio i izložio na sednicama Srpskog lekarskog društva 13 radova iz neurologije, 15 iz interne medicine, 18 iz zaraznih bolesti, pet iz hirurģije i urologije, četiri iz farmakologije, pet iz toksikologije, dva iz bakteriologije, deset iz epidemiologije, javnog zdravstva i sudske medicine. Najveće čudo je što je ceo taj obimni teorijski i praktični, pionirski i humani, naučni i moralni rad stao u svega jedanaest godina Lazarevićevog lekarskog staža.

DOKTOR U PRIPOVETKAMA

Pisac izuzetnog književnog dara, preveden na dvadeset jezika, još za života za svoje delo zainteresovao je strane proučavaoce. Više nego ijedan realistički pisac Lazarević je umeo da nasluti,

oseti, doživi i opiše „ne samo ono što je na površini, nego i na dnu ljudi“, piše o njemu teoretičar književnosti Milan Kašanin. U pripovedačkom umeću prvog psihologa među našim pripovedačima, kako ga izučavaoci još nazivaju, ogleda se ne samo sjajan pisac, već i lekar koji pažljivo posmatra i razmišlja. On pomaže pripovedaču da vešto opiše igru svesti i podsvesti svojih junaka, njihove skrivene strahove i potisnute želje koji se javljaju kao simboli u snovima, psihičke lomove i nagle preobražaje. Kolege lekare privukli su u njegovoj prozi detaljno izložen nastanak slepila jednog od junaka pripovetke „Vetar“, preciznost opisa tananih psiholoških stanja kroz koja prolazi mladi student rastrzan između ljubavi prema strankinji i dužnosti prema porodici u „Švabici“, duševni potres Janka u pripovetci „Verter“ koji se naglo preobražava u toku jedne scene... Ako je njihov kolega bio sjajan pisac, mora se priznati da su lekari bili njegovi pomni čitaoci: među prvima koji ga je nazvao „srpski Turgenjev“, određenje koje književni kritičari često koriste kad pišu o Lazi, bio je njegov kum, čuveni lekar Vladan Đorđević, inače i urednik časopisa „Otađzbina“.

UGLED I SKROMNOST

Lekar Laza Lazarević uživao je veliki ugled među sugrađanima i imao veoma razvijenu privatnu praksu. Pripadao je, i po učenosti, i po blistavoj karijeri, i po položaju kremu beogradskog društva. Supruga Poleksija bila je kći Nikole Hristića, predsednika Vlade Kneževine Srbije, njen brat Kosta, takođe ugledni diplomata i književnik, bio mu je drug iz mladosti, a dr Vladan Đorđević, verovatno najpoznatije ime među lekarima tog doba, bio mu je kum. Živeo je u lepoj vili u Hilendarskoj ulici (nedaleko od redakcije „Politikinog Zabavnika“), imao konje, opremao dom nameštajem iz inostranstva. U poslednjim godinama postao je i dopisni član odeljenja za književnost Srpske akademije nauka. Slava i ugled nisu ga zaneli. Uprkos brojnim obavezama, Lazarević stiže da besplatno pregleda i beogradske učenike i pitomce, članove Beogradske trgovačke družine, Ženskog društva. Priča kaže i da je zabranjivao novinama da objavljuju pohvale koje su sastavljali njegovi pacijenti.



STIPENDIJA „LAZA K. LAZAREVIĆ“

Društvo neurologa Srbije konstituisalo je stipendiju „Laza K. Lazarević“ koja je dostupna svim kolegama članovima Društva neurologa Srbije starosti do 40 godina, a koji ispunjavaju kriterijume kojima je ova stipendija definirana.

Stipendija podrazumeva pokrivanje troškova prevoza i jednomesečnog boravka u nekom od prestižnih evropskih centara, u finansijskim okvirima do 2000 eura.

Ova stipendija zapravo omogućava dalje usavršavanje unutar dve kategorije, kako u pravcu kliničke prakse (profesionalna razmena) tako i u pravcu istraživačkog rada (naučno-istraživačka razmena).

Naša ideja je da se stipendija „Laza K. Lazarević“ dodeljuje jednom godišnje za obe kategorije. Ove godine s obzirom na finansijsku situaciju sa sigurnošću možemo da obezbedimo jednu stipendiju.

Aplikacionu formu možete preuzeti na sajtu Društva neurologa Srbije:

www.drustvoneurologasrbije.org

Prijava: od 01.09.2012. do 30.09.2012.

Kontakt mejl:

stipendija@drustvoneurologasrbije.org

CENTAR ZA POLINEUROPATIJE KLINIKA ZA NEUROLOGIJU, KCS, BEOGRAD



U Klinici za neurologiju, KCS u maju mesecu ove godine otvoren je prvi Centar za polineuropatije u Srbiji sa ciljem da se pruži adekvatna dijagnostika i lečenje pacijenata sa neuropatijama i na taj način poboljša kvalitet života. Osnivanjem ovakvog centra napravljen je prvi korak u formiranju jedinstvenog obrasca rada sa bolesnicima sa ovom patologijom, korišćenjem baze podataka koja je usklađena sa evropskom bazom podataka za dijagnostiku i lečenje svih oblika neuropatija. Centar je opremljen sa dva EMG aparata i trenutno je na usluzi i aparat za kvantitativno ispitivanje senzibiliteta. U zavisnosti od potreba, sprovodi se i ultrazvučna dijagnostika oštećenja perifernih živaca, molekularno-genetska ispitivanja, a planiraju se i kutana biopsija kao i ispitivanje autonomne funkcije. Sa ovakvim načinom rada stvaraju se uslovi za učešće u međunarodnim kliničkim studijama i istraživačkim projektima. U rad centra uključeni su, pored elektromiografera, i svi neurolozi Odeljenja za neuromišićne bolesti, koji imaju višedecenijsko iskustvo u dijagnostici i lečenju ovih bolesnika.

Rukovodilac, prof. dr Zorica Stević



IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **I susreta Društva mladih neurologa Srbije****Datum:** 14. 03. 2012. godine**Mesto održavanja:** Hotel „Zira“, Beograd

Sa zadovoljstvom vas obavestavamo da je 14.03.2012. sa početkom u 10h u Hotelu „Zira“ (Ruzveltova 35, Beograd) održan I SUSRET MLADIH NEUROLOGA SRBIJE, pod nazivom „Budi informisan, budi zainteresovan.“

Na I susretu mladih neurologa Srbije prisustvovalo je 120 učesnika iz Srbije, Crne Gore i Republike Srpske, što smatramo odličnim uspehom! Cilj ovog susreta bio je upoznavanje Društva mladih neurologa Srbije, kao i međusobno upoznavanje, prezentovanje akcionog plana predviđenih aktivnosti Društva, ukazivanje na postojeće mogućnosti, druženje i pre svega informisanje u nadi da će se ovakvi susreti dešavati češće i sa što većim brojem učesnika.

Skup je otvorio uvaženi akademik Vladimir S. Kostić, upućujući čestitke organizatorima ovog skupa, posebno predsednici DMNS-a, dr Oliveri Stojiljković, zahvalivši se na uloženom trudu na postavljanju kamena temeljca ovog udruženja, naglasivši da su svi koji žele da pomognu u radu ovog društva dobrodošli, bez obzira na godine. Rekao je da su članovi ovog udruženja budućnost naše neurologije i da im želi svu sreću u budućem radu, ali da je potrebno da se svi uključe u rad udruženja kako bi doprineli što kvalitetnijem radu istog.

Nakon otvaranja skupa predsednica DMNS, dr Olivera Stojiljković, je sve učesnike koncizno upoznala sa dosadašnjim radom, rezultatima i ciljevima ovog udruženja, počev od organizacije rada po regionima, preko konstituisanja stipendijskog fonda „Laza K. Lazarević“ za članove Društva, pokretanja elektronskog časopisa *Neurovesti* (www.neurovesti.org), pokretanja kvartalnog časopisa *Sinapsa*, organizacijem naučnih projekata, pa sve do novih modela KME kao i mogućnosti



u okviru „Department to department“ projekta na teritoriji Srbije. Pored ovoga, govorila je i o novoj mogućnosti koja se pruža mladim neurolozima, konstituisanje DMNS kartica putem kojih bi se plaćala članarina, a za uzvrat bi svaki mladi neurolog imao pogodnosti u nabavljanju osnovne opreme za rad (čekić, oftalmoskop, vibraciona viljuška itd.), pogodnosti u slučaju većeg broja edukacija, pogodnosti pri kupovini stručne literature itd. Između ostalog prezentovala je i SWOT analizu našeg Društva, naglasila je snagu i sve naše mogućnosti ali i slabosti, najpre nepoverenje članova i nedostatak finansijskih sredstava, kao i moguće pretnje – strah da ne pridobijemo poverenje članova, nedovoljna motivacija članova kao i opasnost od mogućnosti da budemo „društvo kratkog daha“. U drugom delu izlaganja dr Stojiljković je dala kratak prikaz rada DMNS-a, najavljujući buduće stručne događaje u regionima. Istakla je značaj ovog skupa u pogledu toga kako mladi neurolozi na najbrži i najefikasniji način mogu doći do informacija koje su poznate, koje su nam dostupne, ali o kojima do sada nismo bili informisani.



Zatim je usledilo izlaganje ostalih kolega kroz opšti i specijalni deo.

Opšti deo je započeo kolega dr Aleksandar Ješić, koji je istakao da postoji veliki broj programa u Evropi na koji možemo da računamo (kongresi, kursevi, škole, susreti itd), a posebno je izdvojio značaj EFNS-a kao i različitih aktivnosti pod pokroviteljstvom ove organizacije (EFNS Academy, razmena – Department to department, istraživanje, edukacije). Poručio je: „Svaki mladi neurolog trebalo bi da iskoristi ovu šansu, konkurs je otvoren cele godine“ i da DMNS postaje u radu sve bliži EFNS-u. Govorio je i o prednostima edukacija najvažnijih strukovnih udruženja iz oblasti nevoljnih pokreta, moždanog udara i drugih neuroloških oboljenja, koja su u specijalnom delu tokom susreta bila još preciznije razrađena.

Dr Nikola Veselinović je govorio o pretraživanju, rekla bih pametnom pretraživanju. Kroz njegovo predavanje dobili smo odgovore na najvažnija pitanja. Koji su najvažniji pretraživači za nas, kako na najlakši i najprecizniji način doći do medicinskih informacija, koje su najčešće greške prilikom pretraživanja i kako ih izbeći, kako doći do adekvatnih smernica koje nam mogu pomoći pri postavljanju dijagnoze, medicini zasnovanoj na dokazima u ambulantnoj i hospitalnoj praksi i, što je najvažnije, kako suziti pretragu itd.

O literaturi u neurologiji opširno je govorio dr Viktor Pasovski koji je izdvojio navažnija strana izdanja počev od neuroanatomije preko neurofiziologije i drugih bazičnih grana, do izdanja posvećenih kliničkoj neurologiji. Specijalni deo skupa osmišljen je kao skup predavanja iz gotovo svih oblasti neurologije, kroz koje su nas provele kolege, predstavnici odgovarajućih radnih grupa. Izlaganje svih kolega je u isto vreme bilo i koncizno ali i detaljno i informativno, te je na taj način ispunjen i osnovni cilj ovog skupa. Radi odmora i opuštanja između sesija je usledila pauza za ručak koju su učesnici iskoristili za međusobno upoznavanje, druženje, razgovor i sumiranje prvih utisaka sa skupa.



Skup je zatvorila predsednica udruženja, dr Olivera Stojiljković, koja je uručila nagrade mladim neurolozima koji su postigli prestižne rezultate u 2011. godini i predstavnicima farmaceutske kompanije bez čije pomoći skup ne bi bio i organizovan, zahvalivši im se na uložnim finansijskim sredstvima i poverenju.

Nakon našeg informativnog skupa zavladała je opšta zainteresovanost!

Trebinje, dr Dragana Zirojević



PRIKAZ SLUČAJA

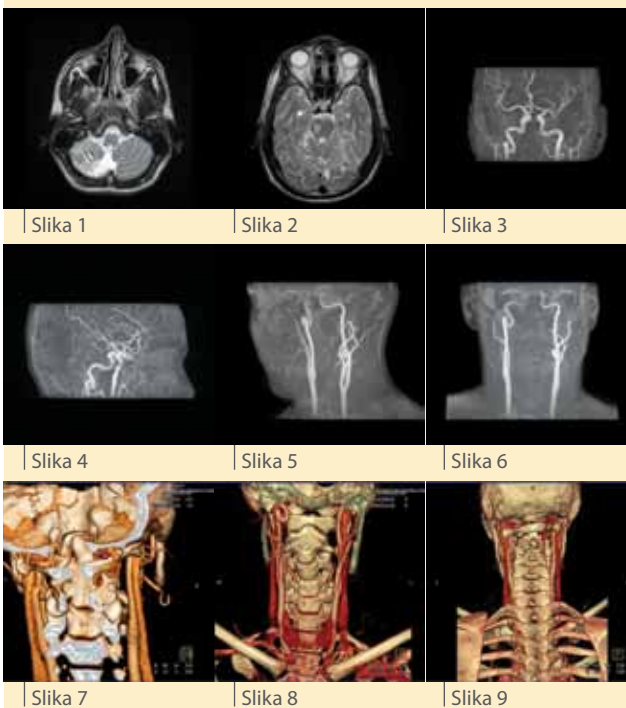
Multipli ishemijski cerebrovaskularni incidenti sa disekcijom desne vertebralne arterije, uz aplaziju obe vertebralne arterije

Autor: L. Sakalaš, Klinika za neurologiju, Klinički centar Vojvodine

Mesec dana pred prijem bolesnik je hospitalno lečen u Opštoj bolnici „Subotica“ zbog tegoba, koje su nastale u januaru ove godine, u vidu jakih, iznenadnih, slepoočnih i potiljačnih glavobolja desno, koje su bile praćene nemogućnošću govora i osećaja „kao da nije pri sebi“. Slične tegobe imao je dva dana pred prijem, a tada su bile praćene i igranjem mišića desne polovine usana i obraza. U subotičkoj bolnici načinjen je MRI endokranijuma, na kojem je viđen ishemijski moždani udar u irigacionoj zoni desne posteriorne inferiorne cerebelarne arterije (PICA). U ličnoj anamnezi bez podataka o konvencionalnim riziko-faktorima za cerebrovaskularnu bolest.

Pri prijemu u Kliniku za neurologiju bolesnik je budan, ispravno orijentisan, kardiopulmonalno kompenzovan (umereno hipertenzivan, ritmične srčane radnje), afebrilan. U neurološkom nalazu viđen je horizontalni nistagmus u oba lateralna pravca pogleda, izraženije pri pogledu u desno, kao i dizartričan govor. Na ekstremitetima stiće se utisak diskretnog tonjenja leve ruke i noge, a pri probi prst-nos diskretan intencioni tremor, izraženiji levo; hod je uredan, međutim, tandem hod otežano izvodi.

Tokom hospitalizacije načinjeni rutinski laboratorijski nalazi ne odstupaju bitnije od referentnih vrednosti, hormoni štitne žlezde, nivo vitamina B12, nivo folne kiseline, homocisteina, imunološke analize (ANA, ANCA, antitela na zbirnom supstratu, antikardiolipinska antitela i anti beta 2 glikoprotein), lupusni antikoagulans, genetski pokazatelji (F II G20210A i MTHFR A1298C – nije nosilac mutacije; MTHFR C667T i F V Leiden – heterozigot na mutirani alel) su u fiziološkim granicama.



Duplex scan karotida je urednog nalaza, a transkranijalnim dopler (TCD) sonografskim detektovanjem mikroembolijskih signala (MES) nije dokazano postojanje desno-levog šanta. EEG snimanjem, načinjenim u više navrata, dobijen je nespecifičan nalaz.

Kontrolni MRI endokranijuma (Slika 1 i 2), ukazao je na akutnu ishemijsku leziju desnog ponsa, lakunarne infarkcije u talamusu obostrano, masivni stari infarkt cerebelarno desno i okcipitotemporalno levo. Na MRA se ne prikazuju obe vertebralne arterije, dok je u bazilarnoj arteriji izrazito redukovani signal kao i u ACP obostrano, izrazitije desno (Slika 3, 4, 5 i 6). Na CTA snimku arkusa aorte, arterija vrata i mozga opisana je aplazija obe vertebralne arterije u segmentima 1, 2 i 3. U V4 intrakranijalnom segmentu desne VA opisana je disekcija krvnog suda. Nadalje, načinjena je i DSA aortografija i selektivni prikaz velikih krvnih sudova vrata, na kojem se vidi agenezija V1, V2 i V3 segmenta obe vertebralne arterije (Slika 7, 8 i 9).

Diskusija

Vertebralne arterije (VA) se anatomske dele u četiri segmenta: prvi segment počinje od a. subclaviae i završava se kod processusa

transversusa C6 pršljena, drugi segment je od processusa transversusa C6 do C2, treći od C2 do foramen magnuma, a četvrti od dure foramen magnuma pa do vertebro-bazilarne spojnice. U blizini ishodišta, svaka VA se penje između mišića longus colli i scalenus anteriora, iza a. carotis communis i v. vertebralis. Na ovom delu, svaka arterija se nalazi ispred processusa transversusa C7, cervikotorakalnog ili donjeg simpatičkog ganglionia kao i ventralne grane C7 i C8. Nakon toga prolaze kroz foramen transversarium C6 pršljena sa granom donjeg simpatičnog ganglionia i vertebralnim venskim plexusom, i penju se, skoro vertikalno, kroz foramina transversaria pršljena C5 do C2, ispred ventralnih grana C6 do C2. Od foramen transversariuma C2 (axis) VA prolazi lateralno sve do ulaza foramen transversariuma C1 (atlas). Svaka arterija leži medijalno u odnosu na rectus capitis lateralis i obilazi posteromedijalno lateralno telo C1, time ostavljajući medijalno prvi cervikalni ventralni ramus. Svaka arterija nakon toga leži na kanalu gornje površine zadnjeg luka C1 i ulazi u vertebralni kanal ispod donje granice zadnje atlantookcipitalne membrane.

Na ovom nivou, arterije su prekrivene sa capitis semispinalis u subkostalnom trouglu i dorzalni krak C1 leži između vertebralnih arterija i posteriornog luka. Vertebralna arterija postepeno probija duru i arahnoidu, penje se u lobanju kroz foramen magnum i prolazi ispred korena n. hypoglossusa (XII kranijalni nerv). Kada prođe kroz foramen magnum, leva i desna vertebralna arterija se spaja na nivou donje granice ponsa i čini bazilarnu arteriju.

Segmentna agenezija vertebralnih arterija se retko nalazi u literaturi². Rete vertebralis se retko nalazi kod životinja³. Hyogo i Karasawa izneli su takve slučajeve kod pripadnika azijske rase^{4,5}. Hachem i Woodcock izvestili su o slučaju bilateralne vertebralne agenezije arterija^{6,7}. Nedostatak ili hipoplazija svih delova vertebralnih arterija, obostrano, osim terminalnog je retka anatomska varijacija⁸. U ovom slučaju postavljena je ozbiljna sumnja na prisustvo agenezije V1, V2 i V3 segmenta obe vertebralne, dok se četvrti segment obe VA puni iz a. carotis externae (ACE) preko a.

occipitalis posterior. Bazilarna arterija (BA), kao i njene grane su gracilne, filiformne. Nadalje, registrovana je i u visini desnog atlantookcipitalnog zgloba kraća disekcija desne vertebralne arterije. Vertebralna arterija je najmobilnija i shodno tome i najizloženija mehaničkoj povredi u nivou C1 i C2, na mestu gde izlazi iz foramen transversum axisa i naglo ulazi u intrakranijalno, što ovde nije slučaj.

Kod žena se ekstrakranijalna disekcija vertebralnih arterija javlja 2,5 puta češće nego kod muškaraca, a odnos je obrnut kod intrakranijalnih disekcija⁹. Kliničke manifestacije disekcije vertebralnih arterija uključuju jak bol u vratu, najčešće okcipitocervikalno, koje je praćeno raznim ishemičnim simptomima. Kod određenog broja bolesnika ne dolazi do razvoja ishemičnih simptoma. Vrtoglavica, duple slike, ataksija i dizartrija su česte kliničke odlike nastalih ishemijskih. Tranzitorni ishemični atacni se ređe javljaju nego kod arterija prednjeg sliva. Ishemijski moždani udari najčešće nastaju u lateralnoj meduli (Wallenberg Syndrom) i cerebelumu¹⁰.

Veliki broj sumnji na postojanje disekcije u zadnjem slivu potvrdi se ili Doppler ultrazvukom, MRI/MRA, CT angiografijom, ili kateter angiografijom, kao što je bio slučaj sa našim bolesnikom. Patognomične odlike disekcije, kao što su intramuralni hematomi i dupli lumen ili flap intime se retko nalaze¹¹. Kateter angiografija je invazivni test koji nosi sa sobom rizik nastanka moždanog udara od 0.5% do 1%¹², ali u ovom slučaju je načinjena obzirom da se kod bolesnika postavila sumnja na postojanje kako disekcije tako i agenezije. U poslednje vreme smatra se da ona gubi svoje mesto „zlatnog standarda“ u poređenju sa MR angiografijom (naročito sekvence koje suprimuju signal masti).

WASID (Warfarin versus Aspirin for Symptomatic Intracranial Disease) studija je pokazala da je aspirin isto tako efikasan u sekundarnoj prevenciji nekardioembolijskih moždanih udara kao što je to i varfarin¹³. Aspirin u kombinaciji sa dipirimidolom, tiklopidinom i klopidogrelom predstavljaju isto tako prihvatljive alternative u sekundarnoj prevenciji, kod bolesnika sa simptomatskim oboljenjem zadnje cirkulacije^{14,15}. Obzirom da je potvrđena i obostrana agenezija vertebralnih arterija, ipak smo se odlučili za peroralnu antikoagulantnu terapiju u minimalnom trajanju od tri meseca^{16,17}.

Zaključak

Etiološki uzrok ishemičnih moždanih udara je posledični disekciji desne vertebralne arterije kao i prisustva agenezije V1, V2 i V3 segmenta obe vertebralne arterije. Bolesniku je uvedena peroralna antikoagulantna terapija. Na otpustu, u neurološkom nalazu registruje se samo dizartričan govor. Nadalje se bolesnik redovno kontrolira kod neurologa, bez ponovljenih cerebrovaskularnih incidenata.

Reference

1. Heary, R. F.; Albert, T. J.; Ludwig, S. C.; Vaccaro, A. R.; Wolansky, L. J.; Leddy, T. P. & Schmidt, R. R. Surgical anatomy of the vertebral arteries. *Spine*, 21(18):2074-80, 1996.
2. Lasjaunias, P.; Berenstein, A. & TerBrugge, K. G. Surgical neuroangiography. 2nd ed. New York, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2001. pp.393-25.
3. Du Boulay, G. H. & Verity, P. M. The Cranial Arteries of Mammals. London, Heinemann Medical, 1973. pp.79-80.
4. Hyogo, T.; Nakagawara, J.; Nakamura, J. & Suematsu, K. Multiple segmental agenesis of the cerebral arteries: case report. *Neuroradiology*, 38(5):433-6, 1996.
5. Karasawa, J.; Touho, H.; Ohnishi, H. & Kawaguchi, M. Rete mirabile in humans—case report. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 37(2):188-92, 1997.
6. Hachem, K.; Abi Khalil, S.; Slaba, S.; Jebara, V. & Ghossain, M. Non invasive imaging of bilateral vertebral arteries agenesis. *J. Mal. Vasc.*, 33(1):26-9, 2008.
7. Woodcock, R. J.; Cloft, H. J. & Dion, J. E. Bilateral Type 1 Proatlantal Arteries with Absence of Vertebral Arteries. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 22(2):418-20, 2001
8. Burger, I.M.; Siclari F.; Gregg L.; Gailloud P. Bilateral Segmental Agenesis of the Vertebrobasilar Junction: Developmental and Angiographic Anatomy. *Am J Neuroradiol* 28:2017-22, 2007
9. US Preventive Services Task Force. Screening for carotid artery stenosis: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2008;148:248]. *Ann Intern Med*. 2007;147:854-9.
10. Thanvi B.; Munshi S. K.; Dawson S. L.; Robinson T. G. Carotid and vertebral artery dissection syndromes. *Postgrad Med J* 2005 81: 383-388, 2011
11. Houser OW, Mokri B, Sundt TM Jr, et al. Spontaneous cervical cephalic arterial dissection and its residuum: angiographic spectrum. *AJNR Am J Neuroradiol* 1984;5:27-34.
12. Johnston DCC, Chapman KM, Goldstein LB. Low rate of complications of cerebral angiography in routine clinical practice. *Neurology* 2001;56:1009-15.
13. Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, et al. Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology*. 2006;67:1275-8.
14. 668. Grotta JC, Norris JW, Kamm B. Prevention of stroke with ticlopidine: who benefits most? TASS Baseline and Angiographic Data Subgroup. *Neurology*. 1992;42:111-5.
15. 669. Sivenius J, Riekkinen PJ, Smets P, et al. The European Stroke Prevention Study (ESPS): results by arterial distribution. *Ann Neurol*. 1991;29:596-600.
16. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar disease. *N Engl J Med*. 2005;352:2618-26. 665. Caplan LR. Atherosclerotic vertebral artery disease in the neck. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2003;5:251-6.
17. Canyigit M, Arat A, Cil BE, et al. Management of vertebral stenosis complicated by presence of acute thrombus. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:317-20.

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa susreta „Challenges in Stroke IV (Moždani udar – izazovi IV)“

Datum: 02.04.2012. godine

Mesto održavanja: Rektorat Univerziteta u Beogradu – svečana sala

Sa zadovoljstvom vas obavještavamo da je 02.04.2012. sa početkom u 9h u Rektoratu Univerziteta u Beogradu održan, sada već tradicionalni, susret „Challenges in stroke IV (Moždani udar – izazovi IV)“, na kome je prisustvovalo više od 100 učesnika iz Srbije, Crne Gore i Republike Srpske, kao i brojni gosti predavači iz inostranstva. Cilj ovogodišnjeg susreta je bio upoznavanje učesnika sa najnovijim saznanjima o prevenciji i lečenju bolesnika sa akutnim ishemijskim moždanim udarom udruženim sa atrijalnom fibrilacijom, proceni rizičnosti za nastanak moždanog udara kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom i tranzitornim ishemijskim atakom, kao i novim terapijskim mogućnostima koje su nam odnedavno na raspolaganju. Osim kolega iz regiona, velika je čast i zadovoljstvo bilo ugostiti uvažene predavače iz inostranstva - Holandije, Nemačke, Izraela i Norveške, kao i eksperte iz naše zemlje.

Skup su otvorili rukovodioci skupa prof. dr Nadežda Čovičković Šternić i prof. dr Ljiljana Beslać Bumbaširević kratkim osvrtom na istorijat prethodnih susreta i predstavljajući tema za aktuelni susret. Potom je reč pripala akademiku Vladimiru S. Kostiću, koji je istakao značaj održavanja tradicije ovih susreta, zahvalio organizatorima kao i uvažanim gostima predavačima iz inostranstva. Nakon toga, skupu se obratio dekan Medicinskog fakulteta akademik Vladimir Bumbaširević, koji je takođe zahvalio organizatorima, i u ime Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu obavestio da će na poziv Katedre za neurologiju prof. dr Ale Algra, profesor kliničke epidemiologije Univerzitetskog centra Utreht, Univerziteta u Utrehtu, Holandija i profesor kliničke epidemiologije Univerzitetskog medicinskog centra Lajden, Holandija biti promovisani u zvanje gostujućeg profesora (Visiting professor) Medicinskog fakulteta u Beogradu. Akademik Bumbaširević je ukratko predstavio biografiju prof. Algre, i najavio njegovo inauguraciono predavanje pod naslovom „Sekundarna prevencija kod dugoročno preživelih bolesnika sa subarahnoidalnom hemoragijom“ za 03.04.2012. u Svečanoj sali dekanata, i potom dodelio prof. Algri diplomu kojom se potvrđuje njegovo promovisanje u status gostujućeg profesora Medicinskog fakulteta. Nakon ovog uvodnog dela, usledila su predavanja grupisana u tri sesije. U prvoj, koja

je bila posvećena moždanom udaru i atrijalnoj fibrilaciji, imali smo tu čast da od uvaženih predavača prof. dr David Russella iz Norveške, prof. dr Hans-Cristoph Dienera iz Nemačke, prof. dr Laslo Csibe iz Mađarske i prof. dr Vide Demarin iz Hrvatske čujemo koncizna, ali izuzetno informativna i interesantna izlaganja u vezi sa atrijalnom fibrilacijom kao jednom od najpotentnijih faktora rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara. Zatim, predstavljeni su najnoviji lekovi za primarnu i sekundarnu prevenciju – inhibitori trombina (dabigatran) i anti Xa faktori (apiksaban, rivaroksaban) kao i to koje su njihove prednosti u odnosu na tradicionalne i do sada najčešće korišćene lekove – peroralne preparate varfarina. Na kraju ove sesije čuli smo i veoma zanimljivo predavanje o ateromu luka aorte kao faktoru rizika za moždani udar. Posle izlaganja usledila je diskusija gde su učesnici skupa imali priliku da od predavača dobiju odgovore na brojna pitanja sa kojima dolaze u susret u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Posle kratke pauze u kojoj su predavači i učesnici uz kafu nastavili razgovor, usledila je druga sesija u kojoj su prof. dr Ale Algra i prof. dr Natan Borstein održali veoma dinamična i zanimljiva predavanja u vezi sa novinama u sekundarnoj prevenciji moždanog udara kod pacijenata koji su prethodno bili na antiagregacionoj terapiji i istakli značaj prepoznavanja tranzitornog ishemijskog ataka kao urgentnog stanja. I posle ovih predavanja usledila je živa diskusija, koja se najviše ticala aktuelnih nedoumica koje postoje, a u vezi su sa razlozima za i protiv preporuke za primenu dvojne antiagregacione terapije uz terapiju statinima kod bolesnika koji su imali tranzitorni ishemijski atak. Poslednja po redu, ali nikako po zanimljivosti, je bila treća sesija, u kojoj su domaći predavači asist. dr Aleksandra Pavlović, prof. dr Marija Žarkov i doc. dr Dejana Jovanović održale predavanja koja su se ticala mikroembolizma kod bolesti malih krvnih sudova, i još jednom je napravljen veoma sveobuhvatan presek aktuelnih saznanja i rezultata raznih inostranih ali i domaćih studija (iz nacionalnog SETIS registra) koja se odnose na atrijalnu fibrilaciju i moždani udar, odnosno, tranzitorni ishemijski atak i moždani udar.

Ovaj izuzetno dug i plodonosan dan je završen dodelom diploma svim učesnicima, kao i druženjem i sumiranjem utisaka sa skupa.

Beograd, dr Višnja Pađen



REVIJALNI ČLANAK

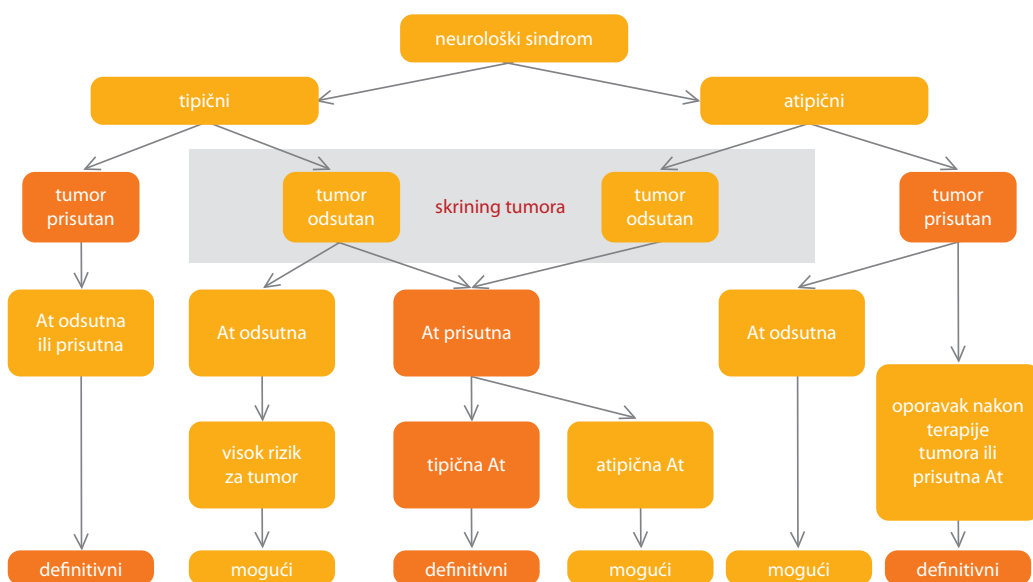
Paraneoplastični neurološki sindromi – savremeni koncept patogeneze, dijagnostike i terapije

Autor: Asist. dr sc. med. Ivana Basta
Klinika za neurologiju, KCS, Beograd

Paraneoplastični neurološki sindromi (PNS) predstavljaju grupu retkih oboljenja, koja nastaju indirektno, kao posledica udaljenog efekta tumora i sreću se kod manje od 1% svih pacijenata sa malignitetom. I pored niske učestalosti njihovog javljanja, značaj ovih bolesti je veliki, jer veoma često prethode pojavi malignih tumora, što omogućava da se tumori dijagnostikuju dok su još u ranoj, često okultnoj fazi, kada se može očekivati značajno veća efikasnost primenjene terapije¹. Izuzetan doprinos u razumevanju patogeneze ovih oboljenja nastao je otkrivanjem visoko specifičnih autoantitela usmerenih prema različitim antigenima tumorskog tkiva koja se mehanizmom ukrštene reaktivnosti vezuju za različite antigene unutar nervnog sistema i time dovode do oštećenja specifičnog nervnog tkiva. Ovakav nalaz je govorio u prilog autoimune osnovne paraneoplastičnih neuroloških poremećaja.

Međutim, i pored toga što je identifikovan veliki broj onkoneuralnih antitela, samo pojedina od njih, kao što su anti-Hu, Yo, Ri, CV2/CRMP5, Ma2 i amfifizin antitela, se nalaze u visokom procentu kod pacijenata sa PNS zbog čega su definisana kao tipična onkoneuralna antitela. Obzirom da je dokazano da tip ovih antitela determiniše i tip tumora koji se najverovatnije nalazi u osnovi neurološkog poremećaja, danas se smatra da navedena antitela predstavljaju biološke markere i čine osnovu dijagnoze PNS, usmeravajući dalja ispitivanja u pravcu otkrivanja maligniteta. Najčešći maligni tumori koji se nalaze u osnovi PNS su sitnoćelijski karcinom bronha, adenokarcinom pluća, ginekološki tumori, tumori testisa i limfomi². Imajući u vidu da PNS spadaju u grupu retkih oboljenja, grupa istraživača u ovoj oblasti je 2002. objavila konsenzus dijagnostičkih kriterijuma, sa postojanjem dva nivoa dijagnostičkih dokaza koji odgovarajući neurološki sindrom definišu kao definitivni ili mogući paraneoplastični poremećaj (Tabela 1)³.

Pored toga, definisan je i algoritam za postavljanje dijagnoze PNS koji se bazira na specifičnoj kliničkoj prezentaciji, prisustvu ili odsustvu tipičnih onkoneuralnih antitela u serumu, kao i prisustvu ili odsustvu maligniteta (Grafikon 1)³.



Grafikon 1: Dijagnostički algoritam paraneoplastičnih neuroloških sindroma

DEFINITIVNI PNS
tipični PNS sa potvrdom maligniteta unutar četiri godine
atipični PNS sa značajnim oporavkom nakon terapije tumora bez primene imunoterapije
atipični PNS sa prisutnim tipičnim onkoneuralnim At
tipični ili atipični PNS sa prisutnim tipičnim onkoneuralnim At bez potvrde maligniteta
MOGUĆI PNS
tipični PNS bez onkoneuralnih antitela, bez maligniteta
tipični i atipični PNS sa pozitivnim atipičnim At
atipični PNS bez onkoneuralnih At, potvrda maligniteta unutar dve godine od dijagnoze

Tabela 1: Dijagnostički kriterijumi za postavljanje dijagnoze PNS

Iz prethodnog algoritma se uočava da je nalaz tipičnih onkoneuralnih antitela kod pacijenata sa određenom neurološkom simptomatologijom podjednako specifičan za postavljanje definitivne dijagnoze tipičnog PNS, kao i sama potvrda maligne bolesti⁵. U tipične PNS spadaju klinički entiteti prikazani u Tabeli 2.

klinički sindrom	antitela	tumori
limbički encefalitis	amfifizin, Ri	SCLC, testis, dojka, Hodgkin, timom
cerebelarna degeneracija	anti-Yo, Hu, Tr, Ri, CV2/CRMP5	jajnik, dojka, SCLC, Hodgkin
subakutna senzorna neuropatija	anti-Hu, CV2/CRMP5	SCLC, dojka, jajnik, sarkom, Hodgkin
encefalomijelitis	anti-Hu, amfifizin, CV2/CRMP5	SCLC
hronična gastrointestinalna pseudoopstrukcija	anti-Hu, CV2/CRMP5, nAChR	SCLC
opsoklonus-mioklonus	anti-Ri, amfifizin, Hu, Ma2	pluća, dojka, ginekološki, neuroblastom
Lambert-Eaton sindrom	anti-VGCK	SCLC

Tabela 2: Tipični PNS, specifična antitela i udruženi tumori

Pored toga, dokazano je da tip onkoneuralnih antitela determiniše i tip tumora koji se najverovatnije nalazi u osnovi neurološkog ispoljavanja, usled čega se kod ovih pacijenata u zavisnosti od nalaza specifičnih antitela usmerava i dalje dijagnostičko ispitivanje⁵. U skladu sa ovim, danas postoje jasno definisani protokoli za dijagnostički postupak kod pacijenata sa mogućim ili definitivnim PNS (Tabela 3)⁶.

Dijagnostičke procedure kod PNS

CT toraksa i abdomena sa i.v. datim kontrastom
kod žena : ginekološki pregled, mamografija, MR dojki
kod muškaraca mlađih od 50 godina Eho testisa, Ct male karlice
kod muškaraca starijih od 50 godina PSA u serumu, urološki pregled
PET scan sa fluorodeoksiglukozom

Tabela 3: Skrining maligniteta kod PNS

Potrebno je istaći da negativni rezultati ovih ispitivanja ne isključuju dijagnozu maligne bolesti, usled čega se preporučuje ponavljanje dijagnostičkih postupaka na svakih šest meseci u periodu od četiri godine, nakon kog perioda verovatnoća postojanja malignog oboljenja značajno opada⁶. U narednom periodu, posebno tokom poslednjih nekoliko godina, imunološkim istraživanjima u ovoj oblasti otkriven je veliki broj novih autoantitela usmerenih prema različitim ciljnim antigenima neurona, što je uslovalo značajnu izmenu koncepta razumevanja patogeneze i klasifikacije PNS. Prema savremenoj klasifikaciji PNS se danas dele u zavisnosti od vrste autoantitela koja se nalaze u serumu bolesnika, na PNS sa prisutnim antitelima prema intracelularnim antigenima neurona (Hu, Yo, Ri, CV2-CRMP5 i amfifizin At) i na PNS sa antitelima prema površnim antigenima neurona (VGCK, NMDA, AMPA, GABA_B) (Tabele 4 i 5).

antitela	klinički sindrom	tumori
anti-Hu	PEM, PCD, SSN, LE	SCLC
anti-Yo	PCD	jajnik, dojka
anti-Ri	PCD, POM	dojka, SCLC
anti-CV2/CRMP5	PEM, SSN, SM PN, PCD, LE, uveitis	SCLC
anti-Ma2	LE, PCD, rombencefalitis	testis, pluća
anti-amfifizin, anti-GAD	„stiff-person” sindrom, PEM	dojka, SCLC

Tabela 4: PNS sa antitelima prema intracelularnim antigenima neurona

antitela	klinički sindrom	tumori
anti-VGKK	LE, Morvanov sindrom	timom, SCLC
anti-NMDA	LE, encefalitis	teratom jajnika ili testisa
anti-AMAR	LE, psihoza	SCLC, dojka, timom
anti-GABA _B R	LE	SCLC, timom
anti-GlyR	EM sa rigiditetom, „stiff-person” sindrom	Ca pluća
anti-AChR	miastenija gravis	timom

Tabela 5: PNS sa antitelima prema površnim antigenima neurona

Prva grupa oboljenja je znatno češće udružena sa malignitetima i samim tim ima lošiju prognozu. Kod ovih pacijenata se često, i pored primene terapije, razvija teška funkcionalna onesposobljenost. Nasuprot ovome, kod druge grupe PNS prisustvo tumora je mnogo ređe, a prognoza bolesti znatno bolja. U ovoj grupi obolelih primena specifične terapije dovodi do potpunog oporavka kod više od dve trećine pacijenta^{7,8}.

Kada je reč o terapiji PNS, u svim slučajevima kod kojih se dokaže postojanje tumora osnovni vid lečenja je, ukoliko je to moguće, hirurško odstranjenje tumora koji se nalazi u osnovi PNS. U slučajevima gde je to indikovano, hirurško lečenje se prema protokolima za odgovarajuće tumore dopunjava i zračnom i/ili hemioterapijom.

Imajući u vidu da su PNS imunski posredovana oboljenja, kod njih je pokušana i primena imunoterapije. Međutim, ova terapija je imala jasno pozitivan učinak samo kod pacijenata kod kojih su registrovana antitela prema površnim antigenima neurona, dok je kod ostalih pacijenata njen efekat bio ograničen ili je u potpunosti izostajao. Ipak, savremeni terapijski koncept PNS i pored toga što su dosadašnja iskustva bila bazirana na malim serijama bolesnika i što nedostaju duplo slepe, kontrolisane, randomizirane studije, standardno obuhvata i primenu različitih vidova imunoterapije. Imunomodulatorna terapija kojom kod pacijenata sa PNS treba započeti lečenje obuhvata kortikosteroide, imunoglobuline i/ili terapijske izmene plazme i ova terapija je danas uvrštena u standardni tretman ovih bolesnika. Ukoliko navedena terapija ne dovede do poboljšanja stanja, preporučuje se primena agresivnije imunosupresivne terapije, ciklofosfamida, rituksimaba,

takrolimusa, ciklosporina i mikofenolat-mofetila koja je kod nekih pacijenata pokazala pozitivan efekat, obično dovodeći do blagog ili umerenog poboljšanja stanja, a u retkim slučajevima i do potpune restitucije neurološkog nalaza.

U sklopu lečenja PNS važno je istaći i značaj primene simptomatske terapije, sedativa, antipsihotika, antiepileptika i psihoterapijske podrške, koja u značajnoj meri može uticati na smanjenje funkcionalne onesposobljenosti i na poboljšanje kvaliteta života ovih bolesnika^{6,8}.

Naša iskustva sa PNS

Na osnovu epidemioloških podataka Nacionalnog registra za maligne bolesti, broj obolelih od malignih tumora na području centralne Srbije u periodu od 2001. do 2010. godine kretao se između 23 i 26 hiljada. Imajući u vidu da je kod pacijenata sa različitim malignim oboljenjima učestalost PNS manja od 1%, broj bolesnika sa PNS bi se u Srbiji mogao proceniti na približno oko 250 pacijenata, što nije mali broj i što zahteva posvećivanje veće pažnje ovoj populaciji obolelih.

U skladu sa tim, na Klinici za neurologiju KCS u Beogradu je pre dve godine osnovana Laboratorija za genetičku i molekularnu dijagnostiku neuroloških oboljenja u okviru koje su standardizovane metode za detekciju tipičnih onkoneuronalnih antitela u serumu, indirektna imunofluorescenca i imunoblot. U ovoj laboratoriji su u periodu od decembra 2009. do juna 2011. godine analizirani serumi 173 bolesnika sa suspektnim PNS. Anti-neuronalna antitela su detektovana kod ukupno 21 bolesnika (12,1%), među kojima su najčešća bila anti-Hu antitela kod 16 pacijenata (9,2%), anti-Yo antitela su registrovana kod 3 bolesnika (1,7%), a anti-Ri i anti-GAD antitela kod po jednog pacijenta (0,6%).

U grupi pacijenata sa pozitivnim anti-Hu antitelima najčešće je bio prisutan maligni tumor pluća (31%) i dojke (6,2%). Malignitet je dokazan i kod dve bolesnice sa prisutnim anti-Yo antitelima, kod jedne karcinom dojke,

a kod druge karcinom jajnika, dok su anti-Ri antitela registrovana samo kod jedne pacijentkinje sa malignitetom jajnika. Na ovaj način je i u našoj sredini omogućena definitivna potvrda dijagnoze PNS kod svih pacijenata sa odgovarajućom kliničkom prezentacijom i sumnjom na paraneoplastični neurološki poremećaj. Dopunske dijagnostičke procedure su kod pomenutih pacijenata omogućile rano otkrivanje tumora i pravovremenu primenu specifične onkološke i imunomodulatorne terapije, što je doprinelo i povoljnijem ishodu njihove bolesti.

Reference

1. Toothaker T, Rubin M. Paraneoplastic Neurological Syndromes. A Review. *The Neurologist* 2009;15:21-33.
2. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic Neurological Syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007;2:22.
3. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJGM, Vincent A, Voltz R, for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
4. Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, Graus F, Grisold W, Hart IK, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJGM, Voltz R, for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Management of paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13:682-690.
5. Gozzard P, Maddison P. Republished: Which antibody and which cancer in which paraneoplastic syndromes? *Postgrad Med J* 2011;87:60-70.
6. Titulaer MJ, Sofietti R, Dalmau J, Gilhus NE, Giometto B, Graus F, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Tanasescu R, Vedeler C, Voltz R, Verschuuren JJGM. Screening for tumors in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol* 2011;18:19-27.
7. Dalmau J, Rosenfeld M. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Community Oncol* 2010;7(5):219-224.
8. Vincent A, Bien C, Irani S, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.



EVROPSKA ORGANIZACIJA ZA MOŽDANI UDAR

European Stroke Organisation

European Stroke Organisation, u daljem tekstu ESO, osnovana je 2007. godine kao udruženje lekara, nacionalnih i regionalnih profesionalnih i neprofesionalnih udruženja za borbu protiv moždanog udara. ESO je nastao spajanjem dve organizacije posvećene moždanom udaru, European Stroke Council i European Stroke Initiative (EUSI), i uspešno preuzeo i proširio aktivnosti ovih grupa. ESO ima veliku ulogu u organizaciji najznačajnijeg evropskog skupa posvećenog moždanom udaru, Evropskoj konferenciji za moždani udar (European Stroke Conference, ESC) i od 2015. godine u potpunosti preuzima organizaciju ovog skupa. Trenutno, ESO ima preko 420 članova iz cele Evrope.



Cilj ESO je edukacija zdravstvenih radnika ali i javnosti o raznim aspektima prevencije, dijagnostikovanja i lečenja moždanog udara. Osim ovoga, ESO radi na harmonizaciji principa lečenja moždanog udara širom Evrope i podržava istraživanja u ovoj oblasti. Bitan cilj rada ESO je podizanje svesti javnosti o značaju prevencije i ranog prepoznavanja moždanog udara, a u cilju smanjenja globalnog opterećenja populacije posledicama moždanog udara. ESO razvija, promovise i koordinise međunarodne edukativne programe kroz nacionalne i regionalne organizacije, i usmeren je na razvoj međunarodnog komunikacionog sistema kroz stimulanje aktivnosti nacionalnih organizacija, mreža za borbu protiv moždanog udara i neprofesionalnih fondacija.

Predsednik ESO od ove godine je profesor Michael Brainin iz Kremisa, Austrija. U okviru ESO postoji nekoliko vrlo aktivnih odbora: Mreža kliničkih istraživanja (predsednik profesor Kennedy Lees iz Velike Britanije), Edukacioni odbor (predsednik Charlotte Cordonnier, Francuska), Odbor za preporuke (predsednici Jean-Louis Mas, Francuska i Thorsten Steiner, Nemačka), Okrugli sto za odnose

sa farmaceutskom industrijom (Phillip Bath, Engleska), Odbor za mlade lekare (Roland E. Veltkamp, Nemačka), Odbor za međunarodnu saradnju (Roman Herzig, Češka), Odbor za sertifikaciju Jedinica za moždani udar (E. B. Ringelstein, Nemačka) i drugo. Najvažnija uloga ESO je – edukacija, a najbitnije aktivnosti ESO su od velikog interesa i za neurologe u Srbiji:

Letnja škola za moždani udar (ESO Stroke Summer School)

Škola se organizuje svake godine u drugom evropskom centru. Na ovogodišnjoj, šesnaestoj po redu letnjoj školi, koja je održana 25–30. juna u Debrecinu, Mađarska, učesnik je bio dr Nikola Veselinović, čiji se izveštaj može pročitati na strani broj 14. Sledeća Škola 2013. godine održava se u Peruđi, Italija, a potom 2014. u Glazgovu, Škotska. Iz svake zemlje moguće je učešće dva polaznika, čiji su smeštaj i troškovi učešća, osim puta, pokriveni od strane ESO. Prijavlivanje za kurs 2013. godine je na jesen 2012, a informacije će se nalaziti na sajtu ESO i u časopisu „Cerebrovascular Diseases“.

Evropski master program o moždanom udaru

Postgraduate Master Programme European Master in Stroke Medicine je program koji nudi Dunavski Univerzitet u Kremisu, Austrija, specialistima ili specijalizantima iz neurologije koji se bave moždanim udarom. Program ima za cilj unapređenje praktičnog znanja i naučne osnove za bavljenje kliničkim istraživanjem u oblasti moždanog udara. Program ima nekoliko segmenata: 4 nedelje predavanja u toku perioda od 2 godine (jedna sedmica po semestru), 4 pune nedelje kliničke prakse u jednoj od ESO akreditovanih Jedinica za moždani udar i mogućnost izrade Master teze. Troškovi su pokriveni ESO stipendijom. Početak sledećeg kursa je planiran za 5. novembar 2012. godine.

Department to Department ESO program

Program od 2010. godine nudi mladim naučnicima i lekarima obuku u bazičnim, kliničkim ili primenjenim istraživanjima u vezi sa moždanim udarom u vodećim evropskim laboratorijama ili klinikama. Ovo je prilika da

se prošire vidici mladih stručnjaka i oblikuje njihova buduća istraživačka karijera u okviru međunarodne razmene informacija i ideja.

ESO Virtualni univerzitet o moždanom udaru (ESO Virtual Stroke University)

Na sajtu ESO (www.eso-stroke.org) jednostavnim i besplatnim ulaskom na Virtual Stroke University dobija se pravo blago – slobodan pristup slajdovima predavanjima sa audio zapisom, koja su održana na ESO letnjim školama za moždani udar, odabranim edukacionim kursovima i mini simpozijumima sa ESC sastanaka, prezentacijama sa Karolinska Stroke Update Meeting i drugih edukacionih skupova pod pokroviteljstvom ESO. Prezentacije se mogu pretraživati prema temama, predavačima i skupovima na kojima su održane. Aktuelno je u toku ažuriranje predavanja.

Razvoj evropskih preporuka za moždani udar

Aktuelne ESO preporuke za dijagnostikovanje i lečenje bolesnika sa moždanim udarom objavljene su 2008. godine, a januara 2009. godine ažurirani su stavovi za primenu intravenske trombolitičke terapije. Preporuke se takođe mogu naći na sajtu ESO (www.eso-stroke.org). Ovim tekstom su pokriveni aspekti tretiranja bolesnika sa ishemijskim moždanim udarom od prepoznavanja do lečenja u Jedinicama za moždani udar, primarna i sekundarna prevencija, akutno lečenje i rehabilitacija. Naš aktuelni Nacionalni vodič za dijagnostikovanje i lečenje ishemijskog moždanog udara u Srbiji zasnovan je između ostalog i na preporukama ESO.

Implementacija standarda nege bolesnika sa moždanim udarom i standarda rada

Jedinica za moždani udar u Evropi je kontinuirana aktivnost ESO za koju je zadužen poseban odbor.

Članovi ESO mogu postati sve osobe koje se profesionalno bave bolesnicima sa moždanim udarom, tako što se popuni aplikacija na sajtu ESO. Članarina je 100 evra godišnje za redovne članove, ali je besplatna za osobe mlađe od 35 godina uz uslov da su bili učesnici poslednje ESC konferencije („junior



member“). Postoji posebna forma počasnog članstva (Fellow of the ESO) koja je rezervisana za istaknute članove svetske „strokološke“ zajednice, lekare koji se bave istraživanjem i edukacijom u oblasti moždanog udara i koji imaju određen broj vrednih publikacija. Članstvo u ESO omogućava besplatan pristup časopisu „Cerebrovascular Diseases“ i popust na registraciju ESC sastanaka.

Generalne skupštine ESO održavaju se svake godine na ESC kongresima. Ove godine na ESC u Lisabonu predstavnici naše zemlje su imali zapaženo učešće u ESO aktivnostima: asistent dr Aleksandra M. Pavlović je postala član Edukacionog odbora ESO, a dr Olivera Stojiljković član Young Stroke Physicians Odbora. Na ovogodišnjoj Generalnoj skupštini ESO u Lisabonu, kao glavni ciljevi ESO ponovo su istaknuti potreba za edukacijom lekara koji se bave cerebrovaskularnim bolestima širom Evrope, neophodnost podmlađivanja organizacije, predstavljen je novi sistem gradiranja preporuka i vodiča za lečenje bolesnika sa moždanim udarom i podcrтана potreba za panevropskom saradnjom na planu cerebrovaskularnih bolesti.

Informacije o aktivnostima ESO, načinima da se postane član, pristup Evropskim preporukama i predavanjima u okviru Virtual Stroke University su dostupni svima na web stranici: www.eso-stroke.org.

Asist. dr sc. med. Aleksandra Pavlović

**ESO Summer Stroke School,
June 25–30th, 2012**



Osnovni cilj Evropske organizacije za moždani udar (European Stroke Organisation – ESO) je razvoj programa za smanjenje mortaliteta i morbiditeta od moždanog udara širom evropskog kontinenta. Svake godine se tokom nedelju dana u jednom od evropskih gradova organizuje Letnja škola moždanog udara, koja je namenjena mladim lekarima koji pokazuju naročito interesovanje za cerebrovaskularne bolesti. Ove godine je tokom 25–30. juna u Debrecinu (Mađarska) održana XVI letnja škola za moždani udar u organizaciji domaćeg tima lekara i pod pokroviteljstvom ESO. Tokom nedelju dana, više od dvadeset evropskih eksperata za moždani udar je pružilo pregled aktuelnih znanja iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti na interaktivan i savremen način, čime su u prvi plan stavili učesnike ove škole. Intimna, ali nadasve radna atmosfera, je omogućila mladim lekarima da steknu znanja iz konvencionalnih i na dokazima zasnovanim preporukama o dijagnostici i lečenju moždanog udara, kao i da shvate teškoće i čuju iskustva onih koji istražuju nove horizonte u rešavanju svakodnevnih i opšteprisutnih problema u kliničkoj praksi. Pored akademskog programa, neposredan kontakt i razmena iskustava sa kolegama/vršnjacima čini ovu školu višestruko korisnom za mlade neurologe.

Škola će sledeće godine za odabranu grupu mladih lekara (30-40) biti organizovana u Perudji, Italija. Lokalni organizacioni odbor na osnovu prijavljenih dokumenata (motivaciono pismo, curriculum vitae, pismo preporuke) i aktuelne afilijacije za neki od evropskih centara za moždani udar bira najbolje među prijavljenim kandidatima, ne više od dva po državi. Sve troškove osim putnih snosi organizator.

Beograd, dr Nikola Veselinović

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa sastanka „Neurodijagnostika i terapija akutnog moždanog udara“

Datum: 02 – 03.04.2012. godine

Mesto održavanja: Specijalna bolnica za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“, Beograd

Specijalna bolnica za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“ u Beogradu je bila organizator i domaćin edukativnog skupa sa međunarodnim učesćem koji je bio održan u Svečanoj sali ustanove 2. i 3. aprila 2012. godine. Teme su bile aktuelne, pre svega namenjene lekarima specijalistima, specijalizantima radiologije, neurologije, interne medicine i anesteziologije, ali zanimljive i svim zdravstvenim radnicima koji se usko bave cerebrovaskularnim bolestima. Sastanak je bio akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije sa 6 bodova.

Skup je otvorio mr sc. med. Milan Savić, direktor bolnice „Sveti Sava“, osvrtom na relativno doskorašnje mogućnosti specifične terapije akutnog moždanog udara i njihovu dostupnost na našim prostorima. Naglasio je neophodnost brze primene ovakve terapije i, u skladu sa tim, brze i efikasne dijagnostike ovog poremećaja zdravlja.

Čast nam je bila da čujemo predavanja dragih gostiju iz Sjedinjenih Američkih Država. Prof. Ruth Ramsey, neuroradiolog sa Univerziteta u Ilinoisu i prof. Edward Michals, direktor neuroradiološkog sektora Univerzitetske bolnice u Čikagu, su govorili o anatomiji moždanog udara i mogućnostima vizualizacije ishemijske i hipoperfuzijske moždanog tkiva. Prof. Michals je pričao i o specijalnoj NOVA-tehnici, MR dijagnostičkoj proceduri krvnih sudova glave koja je patentirana i primenjuje se u njegovoj matičnoj ustanovi, a koja definiše stepen protoka krvi i njen smer kretanja u glavnim arterijama mozga.

Među predavačima su bili radiolozi dr Biljana Georgievski-Brkić, dr Gordana Milenković, mr sc. med. Katarina Kačar. Njihova izlaganja su predstavljala osvrt na šire dostupne metode CT i MR vizualizacije oštećenja moždanog parenhima i krvnih sudova vrata i mozga kod moždanog udara, uz mogućnost preciznog određivanja etiologije istog.

Skup ne bi bio potpun bez izlaganja neurologa. Dr Svetlana Đoković je sumirala aktuelne vodiče za hitan tretman akutnog moždanog udara, a dr sc. med. Nataša Basurović je prenela poslednja saznanja o adekvatnoj dijagnostici i lečenju tranzitornog ishemijskog ataka. Dr sc. med. Marjana Vukićević i dr Tatjana Jaramaz-Dučić su ukazale na značaj ehosonografije krvnih sudova vrata i glave u akutnom moždanom udaru.

Osim predavača lekara, imali smo priliku čuti i fizičarku Jelenu Ostojić, koja je navela mogućnosti naprednih neuroradioloških tehnika dijagnostike cerebrovaskularnih bolesti mozga.

Eminentni stručnjaci iz oblasti neuroradiologije iz naše zemlje su takođe upriličili ovaj događaj svojim aktivnim prisustvom. Prof. dr Tatjana Stošić-Opinčal je detaljno objasnila prednosti i rizike različitih dijagnostičkih metoda kod moždanog udara u trudnoći i puerperijumu, prof. dr Duško Kozić je ukazao na mogućnost rane dijagnostike cerebralne venske tromboze, dok se prof. dr Robert Semnic bavio konceptom vaskularne demencije kao komplikacije moždanog udara i MR dijagnostikom iste. Mr sc. med. Slobodan Čulafić je govorio o naprednim, endovaskularnim metodama terapije moždanog udara.

Skup je protekao u radnoj i interaktivnoj atmosferi, zatvorio ga je mr. sc. med. Milan Savić, izrazivši veliko zadovoljstvo razrađenim temama i maksimalnim brojem prisutnih učesnika iz zdravstvenih ustanova iz cele zemlje, uz obećanje nastojanja da to bude prvi u nizu skupova ovog nivoa u organizaciji bolnice „Sveti Sava“.

Beograd, dr Jelena Savić

STRUČNI RAD

Beta amiloidni i tau protein u cerebrospinalnoj tečnosti: biomarkeri Alchajmerove bolesti

Autor: Gorana Mandić-Stojmenović¹, Ivanka Marković², Marija Ostojić³, Tanja Stojković¹, Elka Stefanova^{1,4}, Vladimir Kostić^{1,4}

¹ Klinika za neurologiju, KCS, Beograd, Srbija

² Institut za medicinsku i kliničku biohemiju Medicinskog fakulteta Univerziteta

³ Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd

⁴ Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Postavljanje zaživotne dijagnoze Alchajmerove bolesti (AB) je na nivou verovatne AB i zasniva se na kliničkim kriterijumima Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje¹ i isključivanju drugih poznatih uzroka demencije prema NINCDS-ARDA kriterijumima koji su postavljeni još pre 25 godina od strane Nacionalnog Instituta SAD za neurološka oboljenja, cerebrovaskularne bolesti i AB². Definitivna dijagnoza AB postavlja se tek patološkim ispitivanjem tkiva mozga dobijenim biopsijom ili autopsijom, što se smatra zlatnim standardom².

Uvođenje simptomatske terapije AB inhibitorima acetilholinesteraza, kao i najava mogućnosti etiotropnog lečenja, odnosno lekova koji deluju na stvaranje β -amiloidne ploče, na β i γ -sekretazni sistem i/ili $A\beta_{42}$ imunoterapija, upozorilo je na važnost rane i preciznije dijagnoze AB. Potraga za biološkim markerima (biomarkerima) za AB dobila je na značaju u poslednjih 20 godina, obzirom da je napravljen veliki pomak u poznavanju patologije i molekularnih događaja. Iako

trenutno ne postoji nijedan dovoljno specifičan i senzitivni biološki marker za postavljanje dijagnoze AB, kao najbolji kandidati u istraživanjima u protekle dve decenije izdvajaju se: a) veličina hipokampalne i entorinalne atrofije na magnetnoj rezonanci mozga (MRI)⁶⁻⁸; b) ispitivanje metabolizma glukoze i beta amiloidnih depozita pomoću pozitronske emisije tomografije (PET)⁹⁻¹¹ i c) određivanje β amiloidnog proteina sa 42 aminokiseline ($A\beta_{42}$), ukupnog tau (T-tau) kao i fosforilisanog tau proteina (P-tau) u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF)¹²⁻¹³. Pretpostavljeno je da bi biomarkeri mogli reflektovati patogene mehanizme AB tipa stvaranja beta amiloidnih depozita, degeneracije sinapsi i neurona, te hiperfosforilacije tau proteina sa formiranjem neurofibrilarne klubadi. Nedostatak bioloških markera je bio osnovna smetnja u razvoju novih terapijskih mogućnosti¹⁴⁻¹⁶. Upravo stoga, kao i zbog dokazane vrednosti, biomarkeri u CST ($A\beta_{42}$, T-tau i P-tau) su uključeni u nove dopune NINCDS-ARDA kriterijuma 2007. godine¹⁷.

Studija sprovedena na Klinici za neurologiju je obuhvatila 63 bolesnika sa verovatnom AB i 26 kontrolnih zdravih subjekata. Za određivanje $A\beta_{42}$, T-tau i P-tau u CST korišćeni su enzimski imunotestovi sa čvrstom fazom (tzv. „sendvič“ ELISA) Innotech $A\beta_{42}$ ¹⁸, Innotech hTAU-Ag¹⁹, i Innotech Phospho-tau (18P)²⁰ proizvođača Innogenetics, Belgija.

U našem istraživanju utvrđene su snižene vrednosti $A\beta_{42}$, uporedo sa povišenim vrednostima T-tau i P-tau u CST bolesnika sa AB u odnosu na kontrolnu grupu.

Srednje vrednosti $A\beta_{42}$, T-tau i P-tau u CST u našem uzorku su u saglasnosti sa nalazima u švedskoj^{21,22} i holandskoj populaciji²³, gde je korišćena ista metodologija. S obzirom da su istraživanja pokazala različite vrednosti markera u CST u zavisnosti od doba dana kada je LP rađena, poštovano je vreme uzimanja uzoraka isključivo u periodu između 10 i 12h²⁴. Uzorci CST uzimani su u polipropilenske epruvete zbog toga što se pokazalo da se pomenuti biomarkeri zadržavaju na zidu staklenih i polistirenskih epruveta, što je doprinosilo nepreciznosti rezultata^{12,25}.

Naš rezultat je takođe u saglasnosti sa većinom objavljenih studija¹³ u kojima je pokazano da su

vrednosti $A\beta_{42}$ do 50% niže kod AB u odnosu na kontrolnu grupu. Novija istraživanja sa patohistološkom potvrdom $A\beta_{42}$ ukazuju na značajnu korelaciju između niskih vrednosti $A\beta_{42}$ u CST i velikog broja amiloidnih plakova u hipokampusu i neokortikalnim strukturama, sugerisući na taj način da se sniženje $A\beta_{42}$ jednim delom može pripisati njegovom taloženju u amiloidne plakove.

Iako se niske vrednosti $A\beta_{42}$ mogu naći i u drugim vrstama demencija kao što je demencija sa Lewyjevim telima (DLT)²⁷, frontotemporalna (FTD) i vaskularna demencija (VD)^{13,28}, prosečna vrednost senzitivnosti ovog markera iz CST za AB iznosi 86% u poređenju sa kontrolnom grupom starih osoba, dok je specifičnost 90%¹³.

I naši rezultati potvrđuju da su vrednosti T-tau za 200-300% više kod AB u odnosu na kontrolnu grupu¹³. Smatra se da vrednosti T-tau u CST označavaju intenzitet opšteg neuronalnog oštećenja. Tako, na primer, prolazno povišenje T-tau u CST u akutnom moždanom udaru korelira sa veličinom infarkta na kompjuterizovanoj tomografiji²⁹. Posebno visoke vrednosti ovog markera su merene u CST obolelih od Jakob-Creutzfeldt-ovog bolesti (CJB), koja se karakteriše intenzivnim propadanjem neurona³⁰. Uz to, specifičnost ovog markera nije idealna, jer su u najvećem broju studija sa VD takođe nađene visoke vrednosti T-tau^{28,31}.

Što se tiče drugih tipova demencija, nivoi T-tau u CST mogu biti normalni ili blago povišeni, kao što je to slučaj sa FTD^{13,32} i DLT^{17,28}.

Stoga je u našoj studiji određivan i P-tau protein fosforilisan na poziciji treonina 181²⁰, a dobijeni rezultati su u saglasnosti sa rezultatima iz drugih studija^{13,33,34}. Smatra se da vrednosti P-tau u CST odlikavaju stepen fosforilacije tau proteina. Ovome idu u prilog i nalazi koji govore da nakon akutnog moždanog udara nema promene P-tau, iako se nivo T-tau značajno povećava³⁵. Takođe, u CJB, P-tau je normalan ili blago povišen uprkos značajno povišenim vrednostima T-tau³⁶. Ovi podaci sugerisu da P-tau nije

samo marker neuronalne degeneracije ili oštećenja, nego označava i stepen fosforilacije tau proteina, a samim tim je moguće i da ukazuje na količinu neuronalnih klubadi u mozgu bolesnika sa AB. Specifičnost P-tau za AB u odnosu na druge vrste demencija je veća u poređenju sa ostalim parametrima ($A\beta_{42}$ i T-tau), obzirom da se njegove normalne vrednosti nalaze kod VD, FTD, DLT kao i CJB^{13,33,34}.



Određivanje biomarkera CST ($A\beta_{42}$, T-tau i P-tau) u bolesnika sa AB može da bude korisna metoda u rutinskoj kliničkoj praksi, posebno u razlikovanju AB u početnom stadijumu i normalnog starenja, a u svetlu novih najavljenih etipatogenetskih terapijskih mogućnosti. Međutim, oni se ne smeju koristiti kao jedinstven dokaz AB, već kao dopunski doprinos postojećim kliničkim kriterijumima.

Reference

1. APA (American Psychiatric Association): Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
2. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
3. Seab JP, Jagust WS, Wong SFS, Roos MS, Reed BR, Budge TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988; 8(2): 200-8.
4. Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, Xu JC, Cha RH, O'Brien PC et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002; 58(5): 750-7.
5. Van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology* 2006; 66(2): 236-8.
6. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multi-center FDG PET. *Neuroimage* 2002; 17(1): 302-16.
7. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung DE, Aburto MA et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286(17): 2120-7.
8. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, Lu X, Hoge JA, Ziolkowski SK et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(11): 1528-47.
9. Andreasen N, Vanmechelen E, Van de Voorde A, Davidsson P, Hesse C, Tarvonen S et al. Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer's disease: a community-based follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(3): 298-305.
10. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *Neuro Rx* 2004; 1(2): 213-25.
11. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2(10): 605-13.
12. DeKosky ST, Marek K. Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders. *Science* 2003; 302(5645): 830-4.
13. Lansbury PT Jr. Back to the future: the 'old-fashioned' way to new medications for neurodegeneration. *Nat Med* 2004; 10(suppl): 51-7.
14. Dubois B, Feldman H, Jakova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ARDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8): 734-46.
15. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, Van de Voorde A, Martin JJ et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993; 61(5): 1828-34.
16. Motter R, Vigo-Pelfrey C, Kholodenko D, Barbour J, Johnson-Wood K, Galasko D et al. Reduction of β -amyloid peptide 42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 38(4): 643-8.
17. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Kerschhaver, Van Der Perre B, Sjogren M et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett* 2000; 285(1): 49-52.
18. Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, Minthon L, Wallin A, Winblad B et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid(1-42) in Alzheimer's disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease. *Arch Neurol* 1999; 56(6): 673-80.
19. Hansson O, Zetterberg H, Buchave P, Londo E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow up study. *Lancet Neurol* 2006; 5(3): 228-34.
20. Schoonenboom P, Nijenburg YA, Mulder C, Rosso SM, Van Elk EJ, Van Kamp GJ et al. Amyloid beta (1-42) and phosphorylated tau in CSF as markers for early-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 2004; 62(9): 1580-4.
21. Bateman RJ, Wen G, Morris JC, Holtzman DM. Fluctuations of CSF amyloid- β levels. Implication for a diagnostic and therapeutic biomarker. *Neurology* 2007; 68(9): 666-9.
22. Lewzuck P, Beck G, Esselmann H, Bruckmoser R, Zimmermann R, Fiszler M et al. Effect of sample collection tubes on cerebrospinal fluid concentrations of tau proteins and amyloid beta peptides. *Clin Chem* 2006; 52(2): 332-4.
23. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF $A\beta_{42}$ levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003; 60: 652-6.
24. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54(9): 1875-6.
25. Sjogren M, Minthon L, Davidsson P, Granerus AK, Clarberg A, Vanderstichele H et al. CSF levels of tau, beta-amyloid 1-42 and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm* 2000; 107(5): 563-79.
26. Hesse C, Rosengren L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Jensen C, Davidsson P et al. Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease evaluated after acute ischemic stroke. *J Alzheimer Dis* 2000; 2(3-4): 199-206.
27. Otto M, Wiltfang J, Tumani H, Zerr I, Lamtsch M, Kornhuber J et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1997; 225(3): 210-2.
28. Andreasen N, Minthon L, Clarberg A, Davidsson P, Gottfries J, Vanmechelen E et al. Sensitivity, specificity and stability of CSF t-tau in AD in a community-based patient sample. *Neurology* 1999; 53(7): 1488-94.
29. Molina L, Touchon J, Herpe M, Lefranc D, Duplan L, Cristol JP et al. Tau and apo E in CSF: potential aid for discriminating Alzheimer's disease from other dementias. *NeuroReport* 1999; 10(17): 3491-5.
30. Sjogren M, Davidsson P, Tullberg M, Minthon L, Wallin A, Wikkelso C et al. Both total and hyperphosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(5): 624-30.
31. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, Teipel SJ, Goernitz A, Andreasen N et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer's disease: a comparative study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(1): 95-102.
32. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, Davidsson P, Vanderstichele H, Vanmechelen E et al. Transient increase in CSF total tau but not phospho-tau after acute stroke. *Neurosci Lett* 2001; 297(3): 187-190.
33. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Vanderstichele H, Otto M, Wiltfang J, Kretschmar H et al. Phospho-tau/total tau ratio in cerebrospinal fluid discriminates Creutzfeldt-Jakob disease from other dementias. *Mol Psychiatry* 2003; 8(3): 343-7.

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **Evropske škole glavobolja 2012.**
(**European Headache School 2012**)**Datum:** 10–12. 05. 2012. godine**Mesto održavanja:** IN Hotel, Novi Beograd

U okviru programa kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta u Beogradu, a u organizaciji Centra za glavobolje Klinike za neurologiju KCS i Nacionalnog udruženja za glavobolje Srbije, prema preporukama Evropske federacije za glavobolje (European Headache Federation), u Beogradu je, od 10. do 12. maja 2012. godine, po prvi put u Srbiji, održana Evropska škola glavobolja. Kurs je bio akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije sa 9 bodova i istovremeno od strane European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) sa 17 bodova.

Ovakve škole glavobolja, organizovane prema preporukama Evropske federacije za glavobolje, održavaju se od 1992. godine i do sada su organizovane u Antaliji (Turska), Stresi (Italija), Oportu (Portugalija), Kembridžu (Velika Britanija), Kopenhagenu (Danska), Kilu (Nemačka) i Vilniusu (Litvanija). U skorije vreme, Evropska škola glavobolja održana je u Italiji 2006, Danskoj 2007, Grčkoj 2007, Azerbejdžanu 2008, Francuskoj 2008 i Španiji 2009. Cilj konkretnog programa bio je da omogući polaznicima da sticanjem znanja, veština, ali i šireg razumevanja iz oblasti primarnih i sekundarnih glavobolja, kao i iz oblasti organizacije rada sa bolesnicima sa glavoboljom, unaprede svoj rad i dalji profesionalni razvoj. Polaznici kursa, njih četrdesetoro, bili su lekari na specijalizaciji iz neurologije, neurolozi, pedijatri iz Srbije, Crne Gore, Bosne i Hercegovine i Moldavije, a zvanični jezik kursa bio je engleski.

Rad škole započeo je pozdravnom rečju doc. dr Jasne Zidverc-Trajković, rukovodioca kursa, rukovodioca Centra za glavobolje Klinike za neurologiju KCS i predsednika Nacionalnog udruženja za glavobolje Srbije. Sa ciljem, pre svega samoprocene sopstvenog znanja iz oblasti glavobolja, polaznici škole su zatim uradili test od 30 pitanja. Po izradi testa i uvodnog predavanja doc. dr Jasne Zidverc-Trajković na temu međunarodne klasifikacije glavobolja, polaznici su, podeljeni u tri

grupe, pod supervizijom predavača škole, uvežbavali uzimanje strukturirane anamneze od bolesnika sa različitim tipovima glavobolja. Radionica uzimanja anamneze smenjena je predavanjem na temu epidemiologije i opterećenja društva glavoboljama koje je održala prof. Rigmor Jensen, načelnica Danskog centra za glavobolje iz Kopenhagena, predsednik Danskog udruženja za glavobolje i predsednik u izboru Evropske federacije za glavobolje. Usledio je trodnevni niz predavanja i prezentacija slučajeva kojim su obrađivani različiti aspekti primarnih i najčešćih formi sekundarnih glavobolja kod odraslih i dece. Tematske jedinice programa koje su se smenjivale tokom trajanja škole bile su migrena, glavobolja tenzionog tipa, trigeminoautonomne glavobolje, ostale primarne glavobolje, sekundarne glavobolje i glavobolje različitih životnih doba. Nastavu su vodili istaknuti stručnjaci na polju glavobolja, njih trinaestoro, iz Srbije, Hrvatske, Slovenije, Austrije, Italije i Danske.

Polaznici i predavači škole, pored radnog vremena provedenog zajedno, imali su priliku i za druženje u večernjim satima, tokom zajedničkih izlazaka organizovanih u restoranima Cantina de Frida i Red Shoes.

Sa ciljem da se utvrdi stepen napretka ostvarenog tokom trajanja kursa, rad škole završen je na isti način kao što je i započet, izradom testa. Po dodeli sertifikata, zatvarajući skup, doc. dr Jasna Zidverc-Trajković pozvala je sve prisutne da uzmu učešće u i pridruže se radu novoosnovanog Nacionalnog udruženja za glavobolje Srbije.

Evropska škola glavobolja 2012. je, prema utiscima i polaznika i predavača, čini se doživela uspeh i postigla svoj cilj, pojedinačno i opšte znanje iz oblasti glavobolja je uvećano, a poruka o značaju glavobolja za pojedinca i društvo poslata.

Beograd, dr Ana Podgorac



TEST

EVROPSKA ŠKOLA GLAVOBOLJA 2012.

1. Intrakranijalne strukture osetljive na bol su:

- a) moždani parenhim, naročito bazalne ganglije
- b) temporalne arterije
- c) duralne arterije, arterije baze lobanje i velike vene
- d) astrociti i ćelije glije

2. Tokom depolarizacije trigeminalnog ganglija, oslobađaju se:

- a) CGRP, supstanca P, neurokinin A
- b) triptani
- c) oreksin A i B
- d) različiti neurohormoni

3. Inhibitori neurogene inflamacije su:

- a) ergotamini i triptani
- b) ergotamini, aspirin, indometacin, triptani
- c) triptani i aspirin
- d) za sada nepoznate supstance

4. Triptani, u poređenju sa ergotaminima, imaju:

- a) manje neželjenih dejstava
- b) efikasnije delovanje
- c) sposobnost inhibicije kortikalne šireće depresije
- d) nižu cenu

5. Kada je reč o alodiniji, sledeća rečenica je tačna:

- a) Alodinija predstavlja koncept izveden iz animalnog modela migrene.
- b) Alodinija je klinički ekvivalent depolarizacije trigeminalnih ganglija.
- c) Alodinija je veoma redak fenomen.
- d) Alodinija je klinički ekvivalent centralne senzitivizacije.

6. Dijagnoza glavobolje, prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, zasniva se na:

- a) simptomima za sekundarne i etiologiji za primarne glavobolje
- b) simptomima za primarne i etiologiji za sekundarne glavobolje
- c) odgovoru na primenu farmakoterapije
- d) patofiziološkom mehanizmu

7. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, različiti tipovi glavobolja kod jednog bolesnika:

- a) trebalo bi da budu navedeni posebno, redosledom koji odgovara njihovom značaju za bolesnika

- b) se međusobno isključuju i trebalo bi koristiti samo jednu dijagnozu
- c) trebalo bi da budu uzeti u obzir za potrebe osiguranja
- d) trebalo bi da budu navedeni posebno, redosledom koji odgovara njihovom značaju za lekara

8. Kada je reč o Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, sledeća rečenica je tačna:

- a) Treba je znati napamet ukoliko želite da lečite bolesnike sa glavoboljom.
- b) Sigurno će biti izmenjena sa porastom našeg znanja o glavoboljama.
- c) Prihvaćena je od strane većine kompanija koje se bave zdravstvenim osiguranjem.
- d) Nije u skladu sa Međunarodnom klasifikacijom bolesti.

9. Česti komorbiditeti migrene su:

- a) peptički ulkus, kardiomiopatija i proširene zenice
- b) druge primarne glavobolje
- c) sekundarne glavobolje
- d) depresija, anksioznost i moždani udar

10. Udruženost migrene i depresije je:

- a) jaka i dvosmerna
- b) slaba i nepotvrđena
- c) bez značaja za kliničku praksu
- d) pokazana samo kod bolesnika sa hroničnom migrenom

11. Migrena i epilepsija:

- a) su komorbidna stanja
- b) imaju slične provokirajuće faktore i neke kliničke osobine
- c) su često udružene u poznom životnom dobu
- d) nisu proučavane kao komorbidna stanja

12. Povećan rizik za pojavu vaskularnih oboljenja bolesnika sa migrenom pokazan je za:

- a) moždano krvarenje
- b) bolesnike sa migrenom sa aurom
- c) sve tipove migrene i sve tipove moždanog udara
- d) sva vaskularna oboljenja osim za infarkt miokarda

13. PET studijama kod bolesnika sa primarnim glavoboljama, pokazane specifične zone aktivacije:

- a) moždano stablo za migrenu i posteriorni hipotalamus za TAG
- b) moždano stablo za TAG i posteriorni hipotalamus za migrenu
- c) bazalne ganglije za glavobolju povezanu sa prekomernom upotrebom medikamenata
- d) epifiza za klaster glavobolju

14. Trigeminalna distribucija bola udružena sa ipsilateralnim autonomnim fenomenima, povezana je sa aktivacijom:

- a) kavernoznog sinusa
- b) trigeminovaskularnog sistema
- c) trigeminoautonomnog refleksa
- d) trigeminohipotalamičkog trakta

15. Sve navedene glavobolje su primarne, osim jedne:

- a) hronična migrena
- b) glavobolja povezana sa prekomernom upotrebom medikamenata
- c) SUNCT
- d) hemicrania continua

16. Fizikalna terapija, verovatno efikasna u lečenju glavobolje tenzionog tipa, je/su:

- a) relaksacija i vežbe za poboljšanje držanja
- b) tople i hladne obloge, manipulacije sa kičmom
- c) ultrazvuk
- d) blokade n. occipitalis majora

17. Unilateralna lokalizacija bola, tipično bez promene strane, osobina je:

- a) epizodične migrene bez aure
- b) glavobolje tenzionog tipa
- c) trigeminoautonomnih glavobolja
- d) hipnik glavobolje

18. Kada je reč o patofiziologiji hronične glavobolje tenzionog tipa, sledeća rečenica NIJE tačna:

- a) Centralni nervni sistem je senzibilisan kod bolesnika sa hroničnom, ali ne i sa epizodičnom glavoboljom tenzionog tipa.
- b) Centralna senzitivizacija može biti izazvana dugotrajnim bolom lokalizovanim u oblasti perikranijalnih mišića i fascija.
- c) Inhibicija nishodnih puteva bola može biti oštećena.
- d) Povećana bolna osetljivost je faktor rizika za nastanak hronične forme glavobolje.

19. Migrenska aura:

- a) najčešće podrazumeva motorni deficit
- b) tipično traje do 60 minuta
- c) retko podrazumeva vizuelne simptome
- d) najčešće podrazumeva govorne smetnje

20. U terapiji ataka klaster glavobolje koristi se:

- a) indometacin
- b) sumatriptan
- c) propranolol
- d) verapamil

21. U profilaktičkoj terapiji klaster glavobolje koristi se:

- a) indometacin
- b) sumatriptan
- c) propranolol
- d) verapamil

22. Lekovi prvog izbora u profilaktičkoj terapiji migrene su svi osim:

- a) Flunarizina
- b) Metoprolola
- c) valproinske kiseline
- d) botulinskog toksina A

23. Hemicrania continua je definisana pozitivnim efektom koji nastaje nakon primene:

- a) indometacina
- b) sumatriptana
- c) propranolola
- d) verapamila

24. Glavobolja koja se po prvi put javila posle 50-te godine života, praćena ubrzanom sedimentacijom eritrocita, povišenim vrednostima C-reaktivnog proteina i zadebljanjem a. temporalis, treba da pobudi sumnju na:

- a) cerebralnu vensku trombozu
- b) arteritis džinovskih ćelija
- c) postojanje intrakranijalne aneurizme
- d) postojanje povišenog intrakranijalnog pritiska

25. MRI hipofize je koristan dijagnostički postupak kod pacijenata sa:

- a) glavoboljom tenzionog tipa
- b) glavoboljom praćenom foto i fonofobijom
- c) glavoboljom praćenom autonomnim fenomenima
- d) glavoboljom povezanom sa prekomernom upotrebom analgetika

26. Kod naglo nastale, intenzivne glavobolje, koja se može uporediti sa udarom groma, neophodno je prvo uraditi:

- a) CT pregled mozga
- b) lumbalnu punkciju i citohemijski pregled likvora
- c) MR parenhima mozga
- d) MR angiografiju

27. Kada je reč o glavobolji povezanoj sa prekomernom upotrebom medikamenata (GPUM), tačno je:

- a) GPUM je definisana na osnovu ukupne mesečne potrošnje svih tipova analgetika ili lekova protiv glavobolje.

- b) GPUM se ne javlja kod dece i adolescenata.
- c) Prekomerna upotreba medikamenata je najčešći uzrok hronične dnevne glavobolje.
- d) Bolesnici sa klaster glavoboljom su u većem riziku od nastanka GPUM u odnosu na bolesnike sa migrenom.

28. Koji od navedenih lekova najčešće ne izazivaju glavobolju povezanu sa prekomernom upotrebom medikamenata?

- a) analgetici
- b) antiepileptici
- c) kofeinski preparati
- d) triptani

29. Refraktorni period je tipična odlika:

- a) SUNCT-a
- b) klaster glavobolje
- c) klasične trigeminalne neuralgije
- d) paroksizmalne hemikranije

30. Kada je reč o lokalizaciji bola u napadu klasične trigeminalne neuralgije, tačno je:

- a) Izolovana zahvaćenost V1 grane trigeminalnog živca tipična je za trigeminalnu neuralgiju.
- b) Zahvaćenost V1 i V3 grane trigeminalnog živca, uz pošteđenu V2 granu, tipična je za trigeminalnu neuralgiju.
- c) Bol je najčešće lokalizovan u distribuciji V2 i V3 grane trigeminalnog živca.
- d) Zahvaćenost sve tri grane trigeminalnog živca tipična je za trigeminalnu neuralgiju.

Ključ testa

- | | |
|-------|-------|
| 1. c | 16. a |
| 2. a | 17. c |
| 3. b | 18. d |
| 4. a | 19. b |
| 5. d | 20. b |
| 6. b | 21. d |
| 7. a | 22. d |
| 8. b | 23. a |
| 9. d | 24. b |
| 10. a | 25. c |
| 11. b | 26. a |
| 12. b | 27. c |
| 13. a | 28. b |
| 14. c | 29. c |
| 15. b | 30. c |

STRUČNI RAD

Kotorske apoteke i apotekari u doba Nemanjića

Autor: Ana Kosać¹, Nebojša Jović^{1,2}
1 Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd, Srbija
2 Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

Sažetak

Grad Kotor, u svom veku, promenio je veliki broj vladara i imperija. Pun kulturni i privredni procvat doživeo je u srednjem veku, u vreme vladavine dinastije Nemanjića (1185–1371). Koliko je grad značio gospodarima (iz plemenite loze Nemanjića) najbolje ilustruju reči cara Dušana „verni, stolni, ljubljani i slavni grad Kotor“, a koliko su gospodari značili gradu svedoče činjenice: osnivanje gradske srednje škole, slikarske, građevinske, zlatarske škole, kovnice novca, prve apoteke.

Prvi podaci o postojanju apoteke u Kotoru odnose se na 1326. godinu, a vezani su za najstarije sačuvane sudsko-notarske spise. Ipak, imajući u vidu činjenicu da se u navedenim dokumentima iz 1326. godine istovremeno beleži prisustvo tri apotekara (Albergeto iz Mletaka, Enrik Bonanini i Đovani Anđelov iz Barlete) kao i više lekara (Filipo iz Ferma, Jakobo iz Osima, Marin Baranin) koje je finansirala opština, može se pretpostaviti da su apotekari, a samim tim i apoteke u Kotoru, postojale i pre navedenog perioda.

Rad gradske apoteke nadzirao je opštinski lekar, čija je nadležnost bila sastavljanje spiskova obaveznih medikamenata koji su, prema dostupnim izvorima, sadržali bogat i raznovrstan spektar terapeutika.

Kao pečat vremena, redak spomenik svoje vrste, danas u Kotoru, zidine palate Grubonja uveličava reljefna ploča – amblem prve gradske apoteke, jedinstvena kompozicija sačinjena od lobanje, kroz čije se očne i ušne duplje provlače dve zmije, ispod se nalazi prelomljena butna kost, a sa strane puze miš, gušter i kornjača.

Srednjovekovna medicina bila je pretežno verska, i obuhvatala je kanonsku medicinu, zasnovanu na učenju zvanične crkve i apokrifnu medicinu, utemeljenu u učenju i verovanju starosedelačkog stanovništva. Sveštena lica obraćala su se bolesnicima molitvama, verovalo se u isceliteljsku moć materijalnih ostataka svetaca (moštiju). Ipak, srpsku srednjovekovnu medicinu oblikovala je i integrisala organizovana misao i ideja princa i prosvetitelja srpskog sv. Save. Prvi manastiri srpski bili su i prve bolnice. Manastiri Hilandar, Mileševa i Studenica, zadužbine srpskog prosvetitelja sv. Save bili su baza i ishodište saznanja o lečenju, nezi, primeni terapeutika u svrhu ozdravljenja obolelih od akutnih ali i hroničnih, neizlečivih bolesti.

Put kaluđera srpskih iz Vizantije bio je i put medicinskih znanja, integrisanih u knjigama, koje su prevedene služile kao osnova i polazište za dalju nadgradnju. Drugi stub srednjovekovnog znanja nosila je zapadna medicina inkorporisana u srpsko tlo radom i posvećenošću učenih stručnjaka, lekara i apotekara, školovanih u medicinskim centrima zapadne Evrope.

Tradicija ulaganja u unapređenje medicinskih znanja postojala je tokom vladavine dinastije Nemanjića. U prikupljanju novih saznanja isticali su se lučki gradovi, poput Kotora, koji je bio jedno od kulturnih središta srpske države.

Srednjovekovni grad Kotor, dragulj Bokotorskog zaliva – položajem tajnovita luka, ponosio se raskošnim privrednim i kulturnim životom. Administrativnu bazu i podršku razvoju pružala je gradska uprava, knez, Malo i Veliko veće, sudije i gradski Statut, dok je suštinsku vrednost utemeljivala javna gradska škola, slikarska, građevinska, zlatarska škola, kovnica novca, prva apoteka. Pod pokroviteljstvom i sa posebnom naklonošću vladara plemenite loze Nemanjića, Kotor se ubrzano razvijao i zauzimao sve značajniju poziciju u srcu i svesti srpskih moćnika, o čemu najvernije svedoče reči cara Dušana „verni, stolni, ljubljani i slavni grad Kotor“.

Obrise i dah prošlog vremena i danas možemo osetiti prolazeći pored kotorskih

srednjovekovnih zdanja poput crkve sv. Luke, crkve sv. Marije, katedrale sv. Tripuna, palate Grubonja. Poslednja navedena, ali svakako među prvima uzvišena, stoji palata Grubonja, koja laskavo čuva priču slučajno otkrivenog sedišta prve srpske apoteke. Naime, prema arhivskim izvorima, sačuvanim sudsko-notarskim spisima iz 1326–37. i 1395–1400. godine, sveštenik Tomiko nije finansijski mogao izmiriti dug (30 perpera) prema Vučeti Naplat, obučaru iz Kotora, te je opštinskom odlukom deo kuće u kojoj je sveštenik stanovao dodeljen potražiocu duga. Kuća je morala biti procenjena i opisana te u daljem tekstu saznajemo da je sveštenikova majka, poreklom kotoranka, kuću „koja se nalazi kod crkve sv. Marije na rijeci, iznad javnog puta, uz kuću Nika Pena“ donela u miraz svom suprugu Marku Paulu iz Mletaka. Marko Paolo, otac sveštenika Tomika, bio je apotekar, među prvima u Kotoru, a posao je obavljao upravo u prostorijama svoje kuće – prve srpske apoteke. Pola veka kasnije u spisima se navodi druga apoteka u Kotoru, smeštena u kući Laurencija Buće, na Trgu sv. Tripuna, kojom je rukovodio apotekar Pjetro iz Bolonje.

Pored Marka Paola, u srednjovekovnom Kotoru boravio je i radio veći broj apotekara, mahom iz Italije, dok je broj apotekara sa naših prostora skroman, svega tri navedena. Prvi sačuvani arhivski dokumenti iz 1326. godine istovremeno beleže prisustvo tri apotekara u Kotoru, što nas indirektno navodi na zaključak da su apotekari, a samim tim i apoteke postojale u Kotoru i pre ovog vremena, ali o tome nema sačuvanih materijalnih dokaza. Imajući u vidu činjenicu da je bazični izvor podataka upravo sudsko-notarska dokumentacija, jasno je da je trag postojanja i rada apotekara i lekara u Kotoru beležen kroz zaduženja, potraživanja, punomoćja, izjave pred sudom. Tako su ostala sačuvana i imena prvih kotorskih apotekara: Albergeta iz Mletaka, Enrika Bonaninija, Đovanija Anđelova iz Barlete, Ratka Ozrenića iz Dubrovnika i Jakoba Kambijeva iz Luke.

Paralelno sa imenima apotekara važno je istaći i lekare tog vremena. Istovremeno (od 1326. godine) beleži se prisustvo po dva ili tri lekara, italijanskog porekla, i to interniste, hirurga i berberina-zubara, učenika čuvenih

medicinskih škola u Bolonji i Padovi. Hirurg Filipo iz Ferma, internista Jakobo iz Osima, hirurg Marin Baranin, fizik Petar Valens iz Rima samo su neka od sačuvanih imena koja su doprinosila srednjovekovnom kotorskom medicinskom razvoju. Pored pregleda pacijenata, postavljanja dijagnoza i propisivanja adekvatne terapije, lekari su nadzirali rad gradske apoteke i sastavljali spiskove obaveznih medikamenata. Za najraniji period (14. vek) nisu sačuvani opisi lekarskih porudžbina, ali spiskove lekova nalazimo u kasnijem periodu. Najstariji sačuvani spisak lekova datira iz 1556. godine, sačinjen rukom kotorskog lekara Lodovika Bucakarinja. Sadrži obavezne „prirodne i spravljane“ medikamente odabrane shodno potrebama i incidenciji obolevanja od najzastupljenijih bolesti. Pored lekova značajni su i popisi apotekarskog posuđa (iz 1628. i 1632. godine) u kojima su navedene brojne skupocene vaze majolike kao i bronzani, stakleni i zemljani avani.

Imajući u vidu specifičan odnos lekara i apotekara, nakon formalnog razdvajanja farmacije i medicine Salernskim ediktom iz 1240. godine, ni Kotoru nisu bile strane međusobne optužbe lekara i apotekara, proistekle iz odnosa rivaliteta i konkurencije. Ipak, veruje se da je zajednički trud i entuzijazam ovih ljudi doprineo utemeljenju i daljem razvoju srpske medicine i farmacije.

Danas u Kotoru, kao pečat vremena, redak spomenik svoje vrste, zidine palate Grubonja uveličava reljefna ploča – amblem prve gradske apoteke, jedinstvena kompozicija sačinjena od lobanje, kroz čije se očne i ušne duplje provlače dve zmije, ispod se nalazi prelomljena butna kost, a sa strane puze miš, gušter i kornjača. Odgovor o poreklu i značenju simbola istaknutih na grbu prve srpske apoteke, u društvu heraldičara nismo pronašli, te pitanje ostaje otvoreno i poziva znatiželjne i zainteresovane čitaoce na dalje razmišljanje i doprinos ovog temi.

Ključne reči

srednji vek, Srbija, prva apoteka, Kotor

Reference

1. Ilić Tasić S, Pantović M, Jović N, i sar., Lečenje epilepsije u srpskim srednjovekovnim manastirskim bolnicama. *Srp Arh za cel lek* 2009; 137 (11-12): 702-5.
2. Jović N, Martinović Z, Jančić J. Epilepsija u srpskim serdenjevekovnim medicinskim i drugim spisima. *Srp arh za celok lek* 1992; 120 (11-12):367-70.
3. Kovijanić R. Apoteke Kotora u doba Nemanjića. *Srp Arh za cel lek* 1958.
4. Kovijanić R., Stjepčević I., O ljekarima, apotekarima i apotekama starog Kotora. *Nar Zdrav* 1954; 7-8:232-40
5. Kovijanić R., Stjepčević I. Kulturni život staroga Kotora XIV-XVIII vijek, *Perast* 2003. 232-5; 270-6.
6. Lalović A. Srpska medicina u Srednjem veku, *Timočki medicinski glasnik* 2004; 29: 27-30.

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **VIII susreta neurologa Srbije i Crne Gore****Datum:** 31. 05 – 02. 06. 2012. godine**Mesto održavanja:** Hotel „Iberostar Bellevue“, Bečići, Crna Gora

Ovogodišnji tradicionalni, osmi po redu, susret Društva neurologa Srbije i Udruženja neurologa Crne Gore, održan je u prelepom hotelskom kompleksu Hotela „Belvi“, kao i do sada, poslednje nedelje maja meseca. Ovaj skup u organizaciji dva neurološka udruženja izdvaja se po prepoznatljivom karakteru regionalnog skupa. Naime, kao potvrđeni prijatelji skupu su se rado odazvala najveća imena neurologije i neuronauka sa ovih prostora, prof. dr Zvezdan Pirtošek iz Slovenije, prof. dr Osman Sinanović iz Federacije Bosne i Hercegovine, kao i eminentni profesori iz Srbije i Crne Gore. Ove godine opravdano su izostale kolege iz Hrvatske i Makedonije zbog angažovanja na svojim nacionalnim stručnim skupovima koji su održani u isto vreme kada i susret u Bečićima.



Svečano otvaranje skupa i pozdravnu reč u opravdanom odsustvu akademika Vladimira S. Kostića uputili su organizatori skupa, prof. dr Raičević, načelnik Klinike za neurologiju Vojnomedicinske akademije i prof. dr Vujisić, predsednik Udruženja neurologa Crne Gore, naglasivši zadovoljstvo velikom odazivu kolega iz celog regiona. Ovogodišnji susret, kako je profesor Raičević kazao prisutnim kolegama, imaće i jednu novinu, koja je sa velikim zadovoljstvom i radošću prihvaćena od strane svih prisutnih, a to je po prvi put aktivno učestvovanje mladih

neurologa iz ovog regiona sa sesijom pod nazivom „Moj najteži pacijent“. Da ovaj skup ima i poseban značaj za zdravstvo u celini Crne Gore, svojim prisustvom naznačio je i sam ministar zdravlja u Vladi Crne Gore g. Radunović. Pozdravljajući sve prisutne, istakao je značaj aktivnog uključivanja mladih neurologa kao i potrebe pravilnog planiranja razvoja neurologije kao grane medicine koja poslednjih godina pokazuje sve veće opterećenje, kako brojem pacijenata, tako i težinom patologije koju pokriva.



Susret je bio organizovan kroz tri sesije u trajanju od tri dana. Na početku prve sesije dat je osvrt na probleme i perspektive neurologije sa naših prostora. Nakon ovog uvodnog predavanja, profesori i vodeći stručnjaci u svojim oblastima izložili su auditorijumu šta je obeležilo neurologiju u prethodnoj godini na polju nevoljnih pokreta, u dijagnostici i terapiji neuropatija, autoimune MG, terapiji moždanog udara kao i novina u terapiji epilepsija. Slušaocima ovog susreta se ovim predavanjima takođe sugerisalo i na buduće novine koje nas mogu očekivati iz najznačajnijih oblasti kojima se bave naši najveći stručnjaci, što je ovoj sesiji dalo kvalitet kakav se može očekivati samo od skupova sa visokom kotiranošću.

Drugog dana susreta, za sesiju „Moj najteži pacijent“ moderatori su bili prof. dr Nadežda Čovičković-Šternić i prof. dr Ljiljana Beslač-Bumbaširević. Sesiju je otvorio dr Jevto Eraković ispred Društva mladih neurologa, pozdravnom rečju, ujedno se zahvalivši organizatorima skupa kao i uglednim profesorima na svoj podršci i stručnom radu sa mladim

kolegama iz celog regiona. Svoje prezentacije mladi neurolozi su izlagali na izuzetno visokom nivou i sa velikim profesionalizmom. Na kraju sesije prof. dr Čovičković-Šternić i prof. dr Beslač-Bumbaširević uputile su javne pohvale mladim kolegama uz sugestije koje su sa odobravanjem prihvaćene od strane mladih predavača.



Poslednji, treći dan skupa, obeležio je veliki broj slobodnih tema u različitim oblastima neurologije. Moderatori poslednje sesije, prof. dr Jelena Drulović i prof. dr Dragoslav Sokić, učinili su da jedan veoma sadržajan dan sa mnogo aktuelnih tema protekne u prijateljskoj i bliskoj atmosferi predavača i cenjenih kolega slušaoca, koji su i ova, kao i prethodna predavanja, ocenili sa najvišim ocenama.

Uz ispunjenje svih ciljeva koji su postavljeni kroz ova tri dana skupa, ovaj izuzetno kvalitetan susret završen je u najlepšoj, kako profesionalno-kolegijalnoj, tako i više nego prijateljskoj atmosferi, uz konstataciju da su pruženu priliku i poverenje mladi neurolozi u potpunosti opravdali.

Beograd, dr Viktor Pasovski



svako dobro  **Hemofarm**
član STADA grupe



RICHTER GEDEON



IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **44. dunavskog neurološkog simpozijuma****Datum:** 07 – 09.06.2012. godine**Mesto održavanja:** Hotel „Forrás“, Segedin, Mađarska

Na 44. dunavskom neurološkom simpozijumu prikazani su najvažniji aspekti, problemi i dostignuća u oblasti kliničke neurologije. Program je bio veoma interesantan, uz diskusiju o diferencijalnoj dijagnozi, patološkim mehanizmima neuroloških bolesti i pregled terapijskih mogućnosti baziranih na rezultatima najnovijih istraživanja.

Petoro mladih istraživača iz Srbije prezentovalo je uspešno svoje rezultate:

1. Dr Emina Savić – Interleukin-17 axis gene polymorphisms in Serbian multiple sclerosis patients;
2. Dr Marija Dulović – Alpha synuclein over-expression in vitro impairs cytoprotective activation of Akt and AMPK-independent autophagy: Implications for Parkinson's disease;
3. Dr Nikola Kresojević – Investigation of GBA-associated Parkinson's disease;

4. Dr Stojan Perić – Looking for biomarkers of brain involvement in myotonic dystrophy type 1;
5. Dr Dragan Stanimirović – Burning mouth syndrome.



Pored veoma gustog rasporeda što se tiče naučnog programa, kongres je bio ispraćen relaksirajućim socijalnim programom. Svi učesnici su pored stručnog usavršavanja uživali u čarima sunčanog Segedina.

Beograd, dr Stojan Perić

STRUČNI RAD

Glavobolja u perimenstrualnom periodu: migrena bez aure ili glavobolja tenzionog tipa?

Autor: Ana Podgorac¹, Jasna Zidverc-Trajković¹, Svetlana Vujović², Nadežda Šternić¹
 1 Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije
 2 Institut za endokrinologiju, dijabetes i poremećaje metabolizma, Klinički centar Srbije

Uvod

Migrena je glavobolja koja se karakteriše ponavljanjem napada jednostranog, pulsirajućeg, intenzivnog bola koji se pogoršava na napor, traje duže od 4 sata i udružen je sa foto-, fonofobijom, mučninom i povraćanjem¹. Menstruacija kao triger ataka migrene je zabeležena kod više od polovine bolesnica lečenih klinički i kod više od četvrtine žena ispitivanih populacionim studijama². U perimenstrualnom periodu, koji obuhvata dva dana pre menstruacije, dan početka i naredna dva dana menstrualnog krvavljenja, glavobolja se pogoršava kod oko 60% žena koje boluju od migrene, dok je procenat onih kod kojih se glavobolja javlja isključivo u ovom periodu daleko manji^{3,4}.

Nazivom „menstrualna migrena“ obuhvaćena su dva entiteta, čista menstrualna i menstrualno povezana migrena¹. Pod čistom menstrualnom migrenom podrazumeva se migrena bez aure koja se javlja u periodu od dva dana pre početka ili tokom prva tri dana menstruacije i ni u jedno drugo vreme tokom ciklusa, dok menstrualno povezana migrena podrazumeva pojavu napada u istom periodu, uz pojavu dodatnih napada migrene i u drugo vreme tokom ciklusa. Za postavljanje obe od navedenih dijagnoza neophodno je da se napadi javljaju u najmanje dva od tri uzastopna menstrualna ciklusa.

Predmenstruacioni sindrom (PMS) je, prema definiciji Američkog koledža za ginekologiju i akušerstvo, skup psihičkih i fizičkih simptoma i znakova koji su prisutni tokom najmanje

pet dana pre menstruacije i povlače se u toku četiri dana od početka menstrualnog krvavljenja, tokom najmanje tri uzastopna menstrualna ciklusa⁵. Glavobolja se navodi kao jedan od simptoma kod više od polovine žena sa predmenstruacionim sindromom⁶, međutim, osobine ove glavobolje, na osnovu kojih bi se moglo zaključiti kojoj vrsti glavobolja ona pripada, u dosadašnjim studijama nisu dovoljno precizno ispitane i opisane.

Još uvek nije jasno da li menstrualna migrena predstavlja zaseban klinički entitet ili je zapravo reč o migrenskoj glavobolji koja se specifično javlja u menstrualnom periodu. Takođe, specifični biomarkeri kojima bi se karakterisala menstrualna migrena i kojima bi se definitivno razlikovala od drugih oblika migrene, još uvek ne postoje.

Cilj ovog istraživanja je da utvrdi da li perimenstrualna glavobolja ispitanih bolesnica obavezno ispunjava dijagnostičke kriterijume MKG za migrenu bez aure ili se u istom periodu javljaju i glavobolje drugih, nemigrenskih osobina, kao i da li su prisustvo i intenzitet simptoma PMS-a povezani sa pojedinim osobinama perimenstrualne glavobolje.

Metodologija

Istraživanjem je obuhvaćeno 50 žena sa glavoboljom koja se javlja u perimenstrualnom periodu u najmanje dva od tri menstrualna ciklusa, tokom poslednjih godinu dana ili duže. Ispitanice su uključivane u studiju redosledom kojim su se javljale Centru za glavobolje od januara 2006. do januara 2008. godine. Kriterijumi isključenja za učešće u studiji bili su trudnoća, upotreba hormonske terapije, kao i primena profilaktičke terapije migrene. Simptomatska glavobolja je isključena neurološkim pregledom, laboratorijskim analizama krvi, oftalmološkim pregledom, EEG pregledom, CT ili MR pregledom mozga.

Identifikacija kliničkih osobina perimenstrualne glavobolje vršena je originalnim Upitnikom za glavobolju, a dijagnoza migrene bez aure postavljena je na osnovu dijagnostičkih kriterijuma MKG. Na osnovu podataka dobijenih upotrebom Upitnika za glavobolju, razlikovale su se žene sa čistom menstrualnom migrenom, menstrualno povezanom migrenom i nemigrenskom glavoboljom. Analizirane su razlike demografskih parametara i izraženosti PMS-a među ovim grupama.

Dijagnoza predmenstruacionog sindroma postavljena je upotrebom Upitnika za predmenstruacioni sindrom koji predstavlja modifikovan Moos-

ov upitnik za procenu menstrualnog distresa⁷. Na osnovu podataka dobijenih Upitnikom za predmenstruacioni sindrom, žene su podeljene na one sa PMS-om i one bez PMS-a. Analizirane su razlike demografskih parametara i kliničke fenomenologije glavobolje među ovim grupama. Statistička obrada podataka urađena je u programu SPSS v.16.0.pm, Studentovim T-testom, ANOVA i hi-kvadrat testom. Statistički značajnom je smatrana vrednost testa sa $p < 0,05$.

Rezultati

Sve pacijentkinje sa perimenstrualnom glavoboljom su na osnovu postavljene dijagnoze migrene bez aure i utvrđenog prisustva PMS-a, podeljene u četiri grupe: žene sa migrenom i PMS-om, sa migrenom i bez PMS-a, sa nemigrenskom glavoboljom i PMS-om, sa nemigrenskom glavoboljom i bez PMS-a. Najveći broj ispitivanih žena, njih 29, imalo je migrenu i PMS, dok je migrena bez PMS-a zabeležena u 9 slučajeva. Nemigrensku glavobolju udruženu sa PMS-om imalo je 10 ispitivanih žena, a nemigrenska glavobolja bez udruženog PMS-a utvrđena je u samo 2 slučaja. Demografski podaci i osobine glavobolje (trajanje ataka i učestalost), izraženost PMS-a i stepen obrazovanja kod žena u navedenim grupama nisu se značajno razlikovale. U ispitivanoj grupi, glavobolja je kod 38 (76,0%) žena ispunjavala dijagnostičke kriterijume za menstrualnu migrenu, od čega je 26 žena imalo čistu menstrualnu migrenu, a 12 migrenu povezanu sa menstruacijom.

U ispitivanoj grupi, žene sa čistom menstrualnom migrenom su u poređenju sa ženama sa menstrualno povezanom migrenom bile starije u trenutku pregleda, kao i u vreme pojave prve glavobolje. Menarha se u ove dve grupe ispitanica javljala u približno istom uzrastu.

Osobine glavobolje (trajanje ataka i učestalost), izraženost PMS-a i stepen obrazovanja se u ispitivanim grupama nisu razlikovali, međutim, žene sa menstrualno povezanom migrenom su u vreme ispitivanja u većem procentu bile bez potomstva. Stepenn izraženosti PMS-a se nije razlikovao među grupama žena sa različitim tipovima glavobolje ($p=0,184$): žene sa čistom menstrualnom migrenom su imale prosečno $8,2 \pm 4,6$, žene sa menstrualno povezanom migrenom $10,8 \pm 3,9$, a žene sa glavoboljom nemigrenskih osobina $10,8 \pm 6,3$ simptoma PMS-a.

Diskusija

Menstrualna migrena nije izdvojena kao poseban entitet prema postojećoj Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (MKG)¹. Kao predlog za sledeću reviziju klasifikacije, u Dodatku MKG, navedeni su dijagnostički kriterijumi za dva tipa menstrualne migrene, čistu menstrualnu i menstrualno povezanu migrenu. Za postavljanje dijagnoze različitih tipova glavobolje u ovom radu, primenjivani su navedeni dijagnostički kriterijumi. Među ispitanicama obuhvaćenim ovom studijom kod kojih je perimenstrualna glavobolja zadovoljavala dijagnostičke kriterijume za migrenu bez aure, dve trećine žena je imalo čistu menstrualnu, a jedna trećina menstrualno povezanu migrenu. Prema rezultatima različitih istraživanja, među ženama sa migrenom bez aure češća je migrena povezana sa menstruacijom, koja se javlja u 35% do 54% žena, dok se čista menstrualna migrena javlja u 4% do 21% slučajeva⁸⁻¹³. Ova predominacija čiste menstrualne migrene se može objasniti specifičnom selekcijom pacijentkinja u ustanovi tercijarnog nivoa, kao i time što je osnovni kriterijum za uključivanje u studiju bio postojanje glavobolje u perimenstrualnom periodu, te se dobijeni rezultati odnose samo na žene sa migrenom u ovom periodu, za razliku od prethodnih studija kojima je procenjena zastupljenost ova dva tipa migrene u opštoj populaciji žena sa migrenom bez aure.

Prema rezultatu sprovedenog istraživanja, najveći broj žena, dve trećine, imao je glavobolju koja ispunjava dijagnostičke kriterijume za migrenu bez aure, dok je jedna trećina ispitanica imala glavobolju nemigrenskih osobina. Dosadašnja istraživanja ne daju dovoljno podataka na osnovu kojih bi se moglo zaključiti da li je glavobolja u perimenstrualnom periodu obavezno glavobolja migrenskih osobina. Poslednje izdanje MKG definisanjem čiste menstrualne i menstrualno povezane migrene, od svih primarnih glavobolja izdvaja samo migrenu bez aure kao tip primarne glavobolje povezan sa perimenstrualnim periodom, dok se menstrualna povezanost glavobolje tenzionog tipa i klaster glavobolje beleže samo kao rezultat pojedinih istraživanja^{14,15}. Dijagnoza nemigrenske glavobolje je, u ovom istraživanju, postavljena kod onih žena čija glavobolja nije

ispunjavala dijagnostičke kriterijume MKG za migrenu. Osobine nemigrenske glavobolje su, na taj način, ispunjavale dijagnostičke kriterijume MKG za tenzionu glavobolju, koji su prema Klasifikaciji definisani negacijom migrenskih osobina. Tako, rezultati našeg istraživanja pokazuju da je trećina ispitivanih žena zapravo imala glavobolju tenzionog tipa u perimenstrualnom periodu. Rezultati studije kojom je analizirana vrsta glavobolje u 45 žena sa postavljenom dijagnozom PMS-a pokazuju da je većina ispitanica (60%) imala migrenu bez aure, dok je glavobolju tenzionog tipa imao daleko manji broj njih (30%)¹⁶. Ovi podaci potkrepljuju tvrdnje pojedinih autora da menstrualna glavobolja tenzionog tipa postoji kao zaseban entitet i u skladu sa tim zaslužuje svoje mesto u MKG¹⁴.

Većina žena u našem istraživanju je, bez obzira na tip glavobolje, imala lakši stepen predmenstruacionog sindroma. Različiti tipovi glavobolje nisu bili povezani sa izraženošću PMS-a, odnosno kod žena sa glavoboljom nemigrenskih osobina nije bio izraženiji PMS u odnosu na žene sa migrenom. Pitanje da li se pojedini tip glavobolje u perimenstrualnom periodu češće javlja kod žena koje imaju i predmenstruacioni sindrom bilo je predmet istraživanja malog broja istraživača, te je doprinos ovog istraživanja podatak da, iako je migrena najčešći tip glavobolje u perimenstrualnom periodu, njeno ispoljavanje nije povezano sa izraženošću PMS-a. Još jedan od rezultata ove studije koji zaslužuje posebnu pažnju je i to da su u vreme prvog pregleda žene sa čistom menstrualnom migrenom bile starije, prosečno 5 godina, u odnosu na one sa menstrualno povezanom migrenom. Ovaj podatak nas upućuje na zaključak da je kod žena kod kojih se migrena javlja ne samo u perimenstrualnom periodu već i u drugo vreme menstrualnog ciklusa, onesposobljenost učestalim napadima glavobolje veća, a kvalitet života značajnije narušen, što ih navodi da se ranije obraćaju lekaru za pomoć. Takođe, žene sa čistom menstrualnom migrenom bile su starije i u vreme pojave prve glavobolje, iako se starost u vreme javljanja menarhe nije razlikovala, što predstavlja rezultat za koji autori ovog rada na osnovu postojećih saznanja nisu u mogućnosti da ponude objašnjenje. Podatak da prva glavobolja vremenski kasni za

pojavom menarhe više godina kod žena sa menstrualnom migrenom, dobijen u ovom istraživanju, nije do sada uočen istraživanjima drugih autora, dok Hershey navodi da pojava menstrualno povezane migrene vremenski koincidira sa menarhom¹⁷, dotle Kröner-Herwig ne nalazi povezanost menarhe sa porastom učestalosti glavobolje kod devojčica u pubertetu¹⁸. Takođe, nedostaje i objašnjenje rezultata koji ukazuje na još kasniju pojavu glavobolje kod žena sa čistom menstrualnom migrenom u poređenju sa ženama sa menstrualno povezanom migrenom. U ispitivanom uzorku žena sa migrenom uočeno je i to da je paritet češći kod bolesnica sa čistom menstrualnom migrenom, što se može objasniti prethodno iznetim podatkom koji se odnosi na starost ispitanica u vreme prvog pregleda.

Zaključak

Ovim istraživanjem je pokazano da glavobolja koja se javlja u perimenstrualnom periodu nije obavezno migrena, već se javlja i kao glavobolja tenzionog tipa. Povezanost osobina, odnosno tipa perimenstrualne glavobolje i intenziteta simptoma PMS-a, nije uočena. Očekivana vremenska povezanost menarhe i pojave prve glavobolje ovim istraživanjem nije potvrđena.

Ključne reči: perimenstrualna glavobolja, migrena bez aure, predmenstruacioni sindrom

Reference

1. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. Cephalalgia 2004; 24(Suppl.1):9-160.
2. MacGregor, EA. Prevention and treatment of menstrual migraine. Drugs 2010; 70(14): 1799-818.
3. MacGregor EA. Menstruation, sex hormones and migraine. Neurol Clin 1997; 15(1):125-41.
4. Lay CL, Mascellino AM. Menstrual migraine: diagnosis and treatment. Curr Pain Headache Rep 2001; 5(2):195-9.
5. Premenstrual Syndrome: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. ACOG Practice Bull 2000; 15:1-9.
6. Silva CM, Gigante DP, Carret ML, Fassa AG. Population study of premenstrual syndrome. Rev Saude Publica 2006; 40:47-56.
7. Moos RH. The Development of a menstrual distress questionnaire. Psychosomatic Medicine 1968; 30:853-867.
8. Vincent T, Martin, MD; Richard B. Lipton, MD, Epidemiology and Biology of Menstrual Migraine. Headache 2008; 48:5124-5130.
9. Džoljić E, Sipetić S, Vlačić H, Marinković J, Brzaković B, Pokrajac M, Kostić V. Prevalence of menstrually related migraine and nonmigraine primary headache in female students of Belgrade University. Headache 2002 Mar; 42(3):185-93.
10. Granella F, Sances G, Zanferri C, Costa A, Martignoni E, Manzoni GC. Migraine without aura and reproductive life events: a clinical epidemiological study in 1300 women. Headache. 1993 Jul-Aug; 33(7):385-9.
11. MacGregor EA, Chia H, Vohrah RC, Wilkinson M. Migraine and menstruation: a pilot study. Cephalalgia. 1990 Dec; 10(6):305-10.
12. Granella F, Sances G, Pucci E, Nappi RE, Ghiotto N, Napp G. Migraine with aura and reproductive life events: a case control study. Cephalalgia. 2000 Oct; 20(8):701-7.
13. Mattsson P. Hormonal factors in migraine: a population-based study of women aged 40 to 74 years. Headache. 2003 Jan; 43(1):27-35.
14. Arjona A, Rubi-Callejon J, Guardado-Santervas P, Serrano-Castro P, Olivares J. Menstrual tension-type headache: Evidence for its existence. Headache 2007; 47:100-103.
15. Petzold GC, Dreier JP, Einhaupl KM, Arnold G. Clusterlike headache time-locked to the menstrual cycle. Neurology. 2003; 60:1049.
16. Dada Fragoso Y, Rodrigues Guidoni AC, Ribeiro de Castro LB. Characterization of headaches in the premenstrual tension syndrome. Arq Neuropsiquiatr 2009; 67(1):40-42.
17. Hershey AD. Menstrual Migraine: How Early Can It Start? Headache 2009; doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01357.x: 348-9.
18. Kröner-Herwig B, Vath N. Menarche in Girls and Headache – A Longitudinal Analysis. Headache 2009; 49:860-867.

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **22. sastanka Evropskog neurološkog društva****Datum:** 09–12.06.2012. godine**Mesto održavanja:** Prague Congress Center, Prag, Češka

Kao i uvek do sada, kongres Evropskog neurološkog društva (ENS) obezbedio je polaznicima sjajan program sa temama od bazične neuronauke do kliničke prakse. Obuhvaćene su sve oblasti neurologije na različitim teaching kursovima, workshopovima, simpozijumima, oralnim i poster prezentacijama.

Na kongresu je učestvovao i veliki broj neurologa iz Srbije i regiona. Posebno bismo istakli veću grupu mladih neurologa koji su učestvovali na skupu zahvaljujući stipendiji ENS, koja uključuje kotizaciju i smeštaj tokom četiri dana kongresa.



Prof. dr Vladimir S. Kostić bio je predsedavajući sesije „Genetske bolesti koje liče na uobičajene stečene bolesti“ i u okviru sesije je održao sjajno predavanje o genetskim bolestima koje liče na idiopatsku Parkinsonovu bolest. Prof. dr Slobodan Apostolski imao je odlično predavanje pod nazivom „Stečene i kongenitalne miastenije: dijagnostički pristup“ u okviru sesije „Mišićne bolesti“. Predavanje je bilo propraćeno izvanrednom diskusijom od strane eminentnih eksperata u oblasti neuromišićnih bolesti.

Kao i uvek na ENS, bilo je vremena za druženje sa kolegama iz cele Evrope i za obilazak zlatnog Praga koji nikog nije ostavio ravnodušnim.

Beograd, dr Stojan Perić

USCHITSCHABITSCHER

NAGRADA ZA MLADE NEUROLOGE

Dobitnik nagrade: mr sc. med. Milija Mijajlović

U okviru specijalne aktivnosti Evropske federacije neuroloških društava (European Federation of Neurological Societies – EFNS), svake godine se održava, već deset godina unazad, tokom godišnjeg EFNS kongresa, takmičenje mladih neurologa (Tournament of Young Neurologists). Takmičenje je posvećeno i nosi ime Friederike „Uschi“ Susanne Tschabitscher, koja je jedan od osnivača i dugogodišnji rukovodilac EFNS. Tokom XV EFNS kongresa u Budimpešti 2011. godine je po deveti put održano ovo takmičenje u dve grupe, jednoj koja se odnosi na bazična istraživanja i drugoj koja se odnosi na kliničke studije. Programski Komitet kongresa izabrao je za prezentaciju po šest kandidata odnosno radova u svakoj grupi od preko hiljadu prijavljenih sažetaka. U takmičarskoj grupi u kojoj su prezentovane kliničke studije (Tournament of Young Neurologists – Clinical), među kandidatima iz Velike Britanije, Italije, Rusije i Češke, prezentovan je i rad autora iz Srbije: Milija Mijajlović, Marina Svetel, Aleksandra Tomic, Tatjana Pekmezovic, Vladimir Kostic: „Transcranial brain parenchyma sonography discriminate between hepatic and neurologic forms of Wilson’s disease“.

Na osnovu odluke žirija koji su činili članovi Programskog komiteta: László Csiba iz Mađarske, Jean-Marc Léger iz Francuske i Marianne de Visser iz Holandije, ovaj rad je dobio drugu nagradu u okviru takmičenja mladih neurologa.

Pobednik takmičenja mladih neurologa u okviru kliničke sesije je rad autora iz Velike Britanije: Sarosh R. Irani et al. Morvan’s syndrome: clinical and serological findings in 27 cases.

Koristimo priliku da vas ukratko upoznamo sa rezultatima ove nagrađene kliničke studije autora Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije.

Transkranijalna parenhimska sonografija u diferencijalnoj dijagnozi hepatičke i neurološke forme Wilsonove bolesti Milija Mijajlović, Marina Svetel, Aleksandra Tomic, Tatjana. Pekmezovic, Vladimir Kostic Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Uvod

Transkranijalna parenhimska sonografija (TKS) prvi put se pominje kao validna dijagnostička metoda 1995. godine. Iako u početku prihvatana sa rezervom, obzirom da do tada nije bio poznat supstrat dostupan konvencionalnim radiološkim metodama, danas je to dijagnostička metoda koja je zaživela u dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici Parkinsonove bolesti (PB) i srodnih ekstrapiramidnih poremećaja. Daljim tehnološkim napretkom i usavršavanjem ultrazvučne dijagnostike, transkranijalni parenhimski ultrazvuk nalazi mesto kao dijagnostička metoda i u drugim neurodegenerativnim poremećajima kao što su Wilsonova i Huntingtonova bolest, distonija, ali i depresija, multipla skleroza i sindrom nemirnih nogu. Gubitak neuromelanina i depoziti gvožđa, kao osnovni patofiziološki supstrat Parkinsonove bolesti, ne mogu se registrovati konvencionalnim neuroimidžing metodama, ali transkranijalnim ultrazvukom vizualizuju se kao polja hiperehogenosti. Upravo to zapažanje bio je prvi korak u razvoju nove, neinvazivne, pristupačne i jeftine dijagnostičke metode.

Uprkos uvreženom mišljenju da je intaktna lobanja ključna prepreka u dobijanju sonografskih prikaza visoke rezolucije moždanog tkiva odraslih osoba, moderni ultrazvučni sistemi su omogućili da se primenom TKS moždanog parenhima na zadovoljavajući način prikažu strukture mozga. Osnovna mana ove metode je da je neophodno postojanje adekvatnih „akustičnih prozora“ temporalne kosti, koji nisu ili su samo delimično pristupačni kod 10–20% ispitanika. Osnovni fizički principi TKS (refleksi-

ja ultrazvučnih talasa sa graničnih površina medija različitih akustičnih impedancija) razlikuje se od principa drugih vizuelizacionih metoda centralnog nervnog sistema (CNS), čime ova metoda omogućava dobijanje dopunskog uvida u stanje CNS, posebno struktura bazalnih ganglija.

Wilsonova bolest (WB) je retka autozomno-recesivna bolest prouzrokovana mutacijom u ATP7B genu koji kodira za protein koji je važan za transport bakra i njegovu eliminaciju iz organizma^{1,2}. Kod 40% pacijenata sa WB, prvi simptomi su vezani za jetru, kod 40% prvi simptomi su neurološki, a kod preostalih 20% slučajeva bolest počinje sa psihijatrijskim i bihevioralnim poremećajima³. Neurološke manifestacije uključuju dizatriju, akineziju, distoniju, tremor i ataksiju. Studije sa magnetskom rezonancom (MRI) u WB pokazale su često bilateralnu zahvaćenost putamena, glave kaudalnog nukleusa, globus pallidusa, međumozga, ponsa i malog mozga, uključujući dentatno jedro kao i pojavu atrofije kore i bele mase mozga⁴⁻⁷. TKS je poslednjih godina prepoznata kao pouzdana i senzitivna metoda u detekciji abnormalnosti bazalnih ganglija u određenim neurodegenerativnim bolestima, uključujući i WB. Ove promene se uglavnom manifestuju različitim profilima i stepenima hiperehogenih signala moždanog parenhima^{8,9}. Samo jedna studija do sada je pokazala postojanje promena u bazalnim ganglijama primenom TKS u grupi pacijenata sa WB. U ovoj studiji Waltera i saradnika¹⁰ uključeno je 18 pacijenata sa neurološkom formom bolesti i 3 pacijenta bez neuroloških simptoma i pokazano je postojanje hiperehogenosti lentiformnog nukleusa (LN) kod svih pacijenata sa neurološkom formom bolesti i kod dva od tri neurološki asimptomatska pacijenta. Autori su sugerisali u ovom radu da je hiperehogenost LN u WB prouzrokovana deponovanjem bakra, a manje verovatno gliozom. Hiperehogenost substancije nigre (SN) koja je visoko karakterističan nalaz za Parkinsonovu bolest¹¹ je nađena kod 10 od 21 pacijenta sa WB.

Cilj naše studije je bio ispitivanje promena na TKS u većoj grupi klinički stabilnih pacijenata sa WB koji su na hroničnoj standardnoj terapiji sa neurološkom ili hepatičkom formom bolesti i korelacija promena na TKS sa demografskim i kliničkim parametrima.

Pacijenti i metode

Pacijenti

Studija je odobrena od strane Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije u Beogradu. U studiju je uključen 61 pacijent sa WB koji je bio klinički stabilan (bez značajnih kliničkih promena tokom poslednjih 6 meseci) i na standardnoj terapiji za WB tokom najmanje 2 godine (u momentu ispitivanja svi pacijenti su imali normalne vrednosti bakra u serumu i urinu)¹². Dijagnoza WB je postavljena na osnovu sledećih kriterijuma: (1) anamneze, (2) fizikalnog nalaza, (3) nivoa serumskog ceruloplazmina i bakra, (4) 24-h urinarne ekskrecije bakra, (5) biopsije jetre i (6) pregleda špalt lampom na prisustvo Kayser-Fleischer prstena³. Kod 47 pacijenata dija-gnoza je potvrđena DNK analizom. Od 61 pacijenta sa WB, 54 (88%) je imalo transparentne transtemporalne koštane prozore sa obe strane za adekvatnu insonaciju moždanih struktura i samo oni su uključeni u finalnu analizu (Tabela 1). Nakon informisanog pristanka, tokom intervju sa prikupljeni podaci o istoriji bolesti, terapiji i demografskim karakteristikama (Tabela 1). Nakon detaljnog kliničkog pregleda pacijenti su klasifikovani kao predominantno neurološka, hepatička ili mešovita forma bolesti. U kasnijoj analizi pacijenti sa mešovitom formom su priključeni grupi pacijenata sa neurološkom formom bolesti. Istovremeno, načinjen je MRI pregled mozga kod svih pacijenata, koji nije pokazao druge abnormalnosti sem onih kompatibilnih sa WB.

U kontrolnu grupu je uključeno 60 zdravih ispitanika, uparenih po starosti i polu, koji su imali adekvatne temporalne akustičke prozore za insonaciju moždanih struktura. Kriterijumi isključenja su bili: (a) istorija neurološke, hepatičke ili psihijatrijske bolesti i (b) abnormalne laboratorijske vrednosti hepatičke funkcije.

Metode

Nivo onesposobljenosti i gradiranje multisistemskih manifestacija u WB su procenjivani primenom „Global Assessment Scale“ za WB

(GAS)¹³. To je skala koja ima dva nivoa: (a) nivo 1 meri globalnu onesposobljenost u četiri domena: jetra, kognitivno-bihejvioralni, motorni i koštano-mišićni i (b) nivo 2 koji predstavlja multidimenzionalnu podskalau za sofisticirano gradiranje neurološke disfunkcije. Primenjena je i Hamiltonova skala za procenu depresije sa 21 ajtemom (HDS)¹⁴.

Transkranijalna sonografija

Za TKS korišćen je kolor-kodirani fazni ultrazvučni sistem sa sondom od 2.5 MHz (ProSound Alpha 10, Aloka, Japan). Tokom insonacije korišćeni su sledeći parametri: dubina insonacije 14-16 cm i dinamički opseg 45-50 dB.

Kontrast i osvetljenje ultrazvučne slike su prilagođeni individualno da bi se dobio najbolji ultrazvučni prikaz. Pregled je obavljan kroz temporalni ultrazvučni koštani prozor skeniranjem supra- i infratentorijalnih moždanih struktura po aksijalnoj ravni. Merenje ehogenosti SN je sprovedeno na nivou mezencefalona u aksijalnoj ravni, automatski, nakon uveličavanja i ručnog ocrta vanja spoljašnje granice hiperehogenog signala SN. U korelaciji sa prethodno publikovanim normalnim vrednostima ehogenosti SN¹⁵, ehogenost <0.19 cm² je klasifikovana kao normalna, ehogenost >0.25 cm² kao izražena, a između ovih vrednosti kao umerena hiperehogenost SN, korišćenjem gore pomenutog ultrazvučnog sistema. Merenje je obavljeno sa obe strane, a za klasifikaciju pacijenata prema ehogenosti SN, korišćena je veća vrednost ehogenosti bilateralne SN za svakog pacijenta. Crveno jadro (RN), akvedukt i rafe su normalno hiperehogene strukture unutar hipoehogene strukture mezencefalona. Ehogenost LN, kaudalnog nukleusa i talamusa je klasifikovana kao hiperehogeno kada je bila izraženija u poređenju sa okolnom belom moždanom masom (klasifikacija je bazirana prema strani na kojoj je hiperehogenost bila izraženija). LN je vizualizovan

na nivou treće moždane komore (TK), a hiperehogeno zona (cm²) je merena nakon ručnog ocrta vanja spoljašnje granice hiperehogene zone.

„Cerebelarna ravan“ prema Postertu¹⁶ je korišćena za detekciju hiperehogenih zona u predelu dentatnog nukleusa, cerebelarnih hemisfera i vermisa. Širina TK je merena u aksijalnoj ravni na nivou diencefalona i determinisana je kao minimalni transverzalni dijametar na aksijalnim TKS presecima, izraženo u milimetrima.

Preglede i merenja na TKS obavljao je jedan obučeni neurolog koji nije imao uvid u kliničke podatke ispitanika.

Statistička analiza

Statistička analiza je obavljena primenom Studentovog t-testa i jednosmerne analize varijanse ANOVA za poređenje dve i više grupa. Za poređenje kategorijalnih varijabli korišćen je χ^2 test. Spearmanov koeficijent korelacije je korišćen za ispitivanje povezanosti između TKS nalaza i određenih kliničkih i demografskih parametara.

Rezultati

Primenom TKS utvrđeno je postojanje značajno veće učestalosti hiperehogenosti SN ($p < 0.007$) i LN ($p < 0.001$) u grupi pacijenata sa WB u poređenju sa kontrolama. (Tabela 2). Umerena do izražena hiperehogenost SN je nađena kod 17 pacijenata sa WB (31.5%) (kod 42% sa neurološkom i 7% sa hepatičkom formom WB) (Figura 1b) i kod 5 zdravih kontrola (8%). Hiperehogenost LN je bila prisutna kod 35 pacijenata sa WB (65%) i kod 4 zdrava ispitanika (6.7%). Hiperehogenost LN je bila unilateralna kod 8 pacijenata (23%), a bilateralna kod 27 (77%). Nije utvrđena korelacija između starosti i stepena hiperehogenosti ovih struktura kod zdravih ispitanika, verovatno zbog malog broja subjekata sa pozitivnim nalazom.

Kod pacijenata sa neurološkom formom bolesti srednja bilateralna hiperehogenost LN je iznosila 0.34 (0.11-0.56) cm², slično rezultatima prezentovanim u studiji Waltera i saradnika¹⁰ (0.32 cm²) (Figura 1d-g). Ehogenost drugih TKS struktura se nije razlikovala između pacijenata i zdravih kontrola uključujući i dijametar TK (7.3 ± 2.5 mm kod WB i 6.7 ± 3.3 mm kod kontrola). Međutim, postojala je statistički značajna razlika u dijametru TK između neurološke i hepatičke forme WB (8.0 ± 2.5 mm kod neurološke forme i 5.8 ± 1.8 mm kod hepatičke forme). Nisu utvrđene druge značajne razlike između neurološke i hepatičke forme bolesti (Tabela 2).

Nije nađena statistički značajna razlika u ehogenosti rafe između pacijenata sa WB koji su imali skor na HDS ≤ 13 i onih sa skorom > 14 , odnosno između depresivnih i nedeprativnih pacijenata. Težina bolesti kvantifikovana GAS skalom¹³ je korelirala sa hiperehogenošću SN ($r=0.425$; $p=0.002$) i sa dijametrom TK ($r=0.313$; $p=0.024$), ali nije utvrđena korelacija sa hiperehogenošću LN ($r=0.270$; $p=0.053$).

Dužina trajanja bolesti i latentni period od pojave prvih simptoma do započinjanja terapije nisu korelirali značajno sa ehogenošću bilo koje od ispitivanih struktura.

Diskusija

Hiperehogenost SN je uočena kod 31.5% pacijenata sa WB (42% sa neurološkom i 7% sa hepatičkom formom WB) i kod 8% zdravih ispitanika (Figura 1a-c). Ovo je diskretno manja učestalost hiperehogenosti SN od one nađene u studiji Waltera i saradnika u kojoj je ova učestalost iznosila 50%, ali kod pacijenata sa dominantno neurološkom simptomatologijom¹⁰. Hiperehogenost SN, prisutna kod prosečno 90-95% pacijenata sa PB¹¹, bila je prema dosadašnjim istraživanjima udružena samo sa povećanim sadržajem gvoždja u ovim moždanim strukturama¹⁷. Međutim, povećana koncentracija gvožđa per se ne može biti objašnjenje za uočenu hiperehogenost SN kod pacijenata sa PB, te se smatra da drugi faktori kao što su proteini koji vezuju



gvožđe mogu takođe imati ulogu u pojavi hiperehogenosti SN¹¹. Analiza mutacija u genu za ceruloplazmin kod pacijenata sa PB je pokazala da najmanje dve od ovih mutacija (D554E i R793H) mogu biti udružene sa pojavom hiperehogenosti SN¹⁸. Nedavno, pored korelacije sa depozitima gvožđa, uočena je korelacija hiperehogenosti SN sa aktivacijom mikroglije za koju je poznato da sadrži visoke koncentracije feritina¹⁹. Konačno, Walter i saradnici¹⁰ su sugerisali da hiperehogenost SN u WB može biti posledica akumulacije bakra.

U našoj studiji, hiperehogenost SN je korelirala sa težinom bolesti, što je u suprotnosti sa jedinom do sada objavljenom studijom koja se bavila ovom problematikom¹⁰. Odsustvo razlike u hiperehogenosti SN između pacijenata sa i bez simptoma parkinsonizma ($p=0.163$) može se objasniti nalazom da je akinetsko-rigidni sindrom u WB prvenstveno posledica poremećaja na postinaptičkom nivou^{20,21}, mada i oštećenje presinaptičke dopaminergičke transmisije može imati izvesnu ulogu²²⁻²⁴.

U studiji Waltera i saradnika¹⁰, hiperehogenost LN je detektovana kod svih pacijenata sa neurološkom formom WB, verovatno kao posledica deponovanja bakra²⁵. U našoj studiji, hiperehogenost LN je detektovana kod 65% svih pacijenata sa WB (kod 81.5% sa neurološkom i kod 33% pacijenata sa hepatičkom formom WB) i kod 6.7% zdravih ispitanika (Figura 1d-g). Moguća objašnjenja za uočenu razliku u učestalosti hiperehogenosti LN između dve studije mogu biti: (a) veći procenat pacijenata bez neuroloških manifestacija u našoj studiji (30% vs. 14%) i (b) duže trajanje lečenja u našoj grupi (srednja dužina 9.3 vs. 6.6 godina).

Nekoliko studija je potvrdilo da moždane lezije kod pacijenata sa neurološkom formom WB mogu biti reverzibilne tokom kontinuiranog lečenja ukoliko se dijagnoza bolesti postavi u ranim stadijumima^{26,27}. Konačno, Walter i saradnici¹⁰ su koristili drugačiji ultrazvučni aparat od onog koji je korišćen u našoj studiji.

Težina bolesti kvantifikovana primenom GAS, pored SN, korelirala je takođe sa dijametrom TK, koji je bio značajno veći kod pacijenata sa neurološkom formom bolesti u poređenju sa hepatičkom. Ovaj nalaz potvrđuje prethodne nalaze globalne moždane atrofije kod čak 90% neurološki simptomatskih pacijenata sa WB²⁶. TKS studije su pokazale postojanje hiperehogenosti LN kod preko 75% pacijenata sa pri-

marnom cervikalnom distonijom i kod 31% pacijenata sa facijalnom distonijom^{28,29}. Postmortem studije pacijenata sa WB i primarnom distonijom su utvrdile značajno veću koncentraciju bakra i mangana u globus pallidusu i putamenu u poređenu sa kontrolnim moždanim uzorcima³⁰. U korelaciji sa nalazima u studiji Waltera i saradnika¹⁰, ni u našoj studiji nije uočena razlika u prevalenciji ili stepenu hiperehogenosti LN među pacijentima sa i bez distonije.

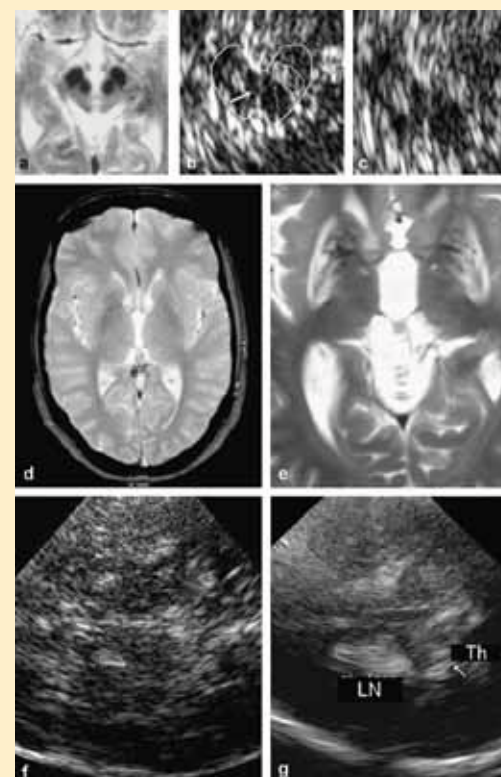
U suprotnosti sa nalazima studije Waltera i saradnika¹⁰, u kojoj je nađena normalna ehogenost RN kod svih pacijenata sa WB, u našoj studiji je nađena njegova hiperehogenost kod skoro trećine pacijenata sa ataksijom i ni kod jednog pacijenta koji u kliničkoj slici nije imao ataksiju. U našoj studiji, težina bolesti se nije razlikovala kod pacijenata koji su imali sniženu ehogenost rafe. Prethodne studije su pokazale da pacijenti sa unipolarnom depresijom i depresijom u PB imaju sniženu ehogenost rafe u poređenju sa onima bez depresivnih simptoma³¹. Međutim, u našoj studiji nije nađena značajna razlika u učestalosti hiperehogenosti rafe između depresivnih i nedeprativnih pacijenata sa WB. Mada uočene hiperehogenosti određenih moždanih struktura u WB mogu biti posledica deponovanja bakra, ulogu mogu imati i neki drugi metali, kao što su gvožđe i mangan.

Kim i saradnici⁶ opisuju tri glavna tipa MRI lezija kod pacijenata sa WB: (a) tokom terapije mogu se videti parcijalno reverzibilne lezije povišenog intenziteta signala na T2 sekvenci prevashodno prouzrokovane edemom, gliozom, nekrozom neurona ili cističnom degeneracijom, (b) hipointenzne lezije okružene hiperintenznim zonama na T2 sekvenci (Figura 1f) što se objašnjava povećanim depozitima gvožđa unutar regiona sa povećanim sadržajem bakra i (c) ređe, pojava hipointenziteta globus pallidusa na T1 sekvenci, što je verovatno posledica deponovanja mangana. Hiperehogene lezije u nivou SN (8%) i LN (6.7%) su nađene i kod zdravih ispitanika, verovatno kao posledica deponovanja gvožđa vezanog za proces starenja^{32,33}. Treba pomenuti i ograničenja naše studije. Prvo, svi uključeni pacijenti su bili klinički stabilni na hroničnoj optimalnoj terapiji, što je

moglo dovesti do kompletnog ili delimičnog povlačenja moždanih lezija uzrokovanih deponovanjem bakra. Drugo, nismo u isto vreme sproveli MRI i TKS ispitivanje, što bi omogućilo korelaciju ove dve metode.

Prednost ove studije je što je potvrdila prethodne nalaze da se hiperehogenost LN može detektovati čak i kod neurološki asimptomatskih pacijenata sa normalnim nalazom MRI mozga, što omogućava detekciju akumulata bakra u mozgu primenom TKS^{10,25}. Značaj ove studije je i u tome što je uključen veliki broj pacijenata koji su minuciozno pregledani i klasifikovani primenom standardnih protokola.

Pre naše studije, objavljena je samo još jedna studija na manjem broju pacijenata koja se bavila ispitivanjem TKS nalaza kod WB¹⁰. Obe studije su potvrdile mogućnost TKS da detektuje akumulacije bakra i verovatno drugih metala, kao što su gvožđe i mangan u bazalnim ganglijama pacijenata sa WB. Neophodne su longitudinalne studije koje bi potvrdile senzitivnost ove metode u proceni progresije bolesti ili efikasnosti terapije.



	WB	Kontrole
Broj pacijenata	54	60
Odnos muškarci/žene	1.6/1	1.5/1
Starost (godine)	36.9 ± 10.2	36.1 ± 9.1
Predominantni klinički profil:	33 (61.1%)	
- neurološki	16 (29.6%)	
- hepatički	5 (9.3%)	
- mešoviti		
Trajanje bolesti (godine)	10.9 ± 8.8	
Latentni period (meseći)	21.9 ± 33.5	
Terapija		
- D-penicillamin	42 (77.8%)	
- Zinc-sulphate	17 (31.5%)	
Kontinuitet lečenja		
- da	35 (64.8%)	
- ne	19 (35.2%)	

Tabela 1: Demografske i kliničke karakteristike pacijenata sa WB

Figura 1: (a) T2w MRI prikaz moždanog stabla pacijenta sa WB sa TKS prikazom odgovarajućeg aksijalnog preseka mezencefalona na kom se vidi bilateralna hiperehogenost SN (ocrtana na strani insonacije) sa normalnom ehogenošću rafe (deblja strelica), (b) bilateralna hiperehogenost CJ, (c) hiperintenziteti LN na T2w sekvenci MRI, (d) T2w sekvenci MRI sa izraženim bilateralnim hiperintenzitetom sa centralnim hipointenzitetom predominantno u putamenu, (e) pacijent sa WB sa TKS prikazima korespondentnih nivoa moždanog stabla sa umećenom (f) i izraženom hiperehogenošću LN (g) i talamusa (Th)

STRUKTURA	WB	KONTROLE	P
Substantia nigra			
- normalna ehogenost	37	55	0.007
- umerena hiperehogenost	5	1	
- izražena hiperehogenost	12 (31.5%)	4	
Dijametar III komore			
- normalan (do 10 mm)	43	53	0.203
- povećan (preko 10 mm)	11	7	
Lentikularni nukleus			
- normalna ehogenost	19	56	0.001
- hiperehogenost	35 (65%)	4	
Kaudatno jedro			
- normalno	50	56	0.877
- hiperehogeno	4	4	
Talamus			
- normalan	54	56	0.053
- hiperehogen	0	4	
Rafe			
- normalna ehogenost	42	52	0.092
- hipoehogenost	12	6	
- izostanak signala	0	2	
Cerebelum			
- normalan	49	56	0.608
- hiperehogenost	5	4	
Crvena jedra			
- normalna	44	55	0.108
- hiperehogeno	10	5	

STRUKTURA	WB NEUROLOŠKA FORMA	WB HEPATIČKA FORMA	P
Substantia nigra			
- normalna ehogenost	22	15	0.025
- umerena hiperehogenost	4	1	
- izražena hiperehogenost	12	0	
Dijametar III komore			
- normalan (do 10 mm)	28	15	0.002
- povećan (preko 10 mm)	10	1	
Lentikularni nukleus			
- normalna ehogenost	7	12	0.001
- hiperehogenost	31	4	
Kaudatno jedro			
- normalno	36	14	0.354
- hiperehogeno	2	2	
Talamus			
- normalan	38	16	1.000
- hiperehogen	0	0	
Rafe			
- normalna ehogenost	31	11	0.300
- hipoehogenost	7	5	
- izostanak signala			
Cerebelum			
- normalan	36	13	0.118
- hiperehogenost	2	3	
Crvena jedra			
- normalna	32	12	0.426
- hiperehogeno	6	4	

Tabela 2: Nalazi TKS kod pacijenata sa WB i zdravih kontrola, kao i kod pacijenata sa neurološkom i hepatičkom formom WB

Reference

- Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, Forbes JR, Cox DW. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:327-37.
- Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, Pellequer JL, Wasco W, Ross B, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993;5:344-50.
- Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine* 1992;71:139-46.
- King AD, Walshe JM, Kendall BE, Chinn RJ, Paley MN, Wilkinson ID, et al. Cranial MR imaging in Wilson's disease. *Am J Roentgenol* 1996;167:1579-84.
- 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;10:587-92.
- Kim TJ, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW, et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1373-8.
- Sinha S, Taly AB, Ravishankar S, Prashanth LK, Venugopal KS, Arunodaya GR, et al. Wilson's disease: cranial MRI observations and clinical correlation. *Neuroradiology* 2006;48:613-21.
- Skoloudik D, Walter U. Method and validity of transcranial sonography in movement disorders. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:7-34.
- Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art. *Ultrasound Med Biol* 2007;33:15-25.
- Walter U, Krolkowski K, Tarnacka B, Benecke R, Czlonkowska A, Dressler D. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease. *Neurology* 2005;64:1726-32.
- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008;7:1044-55.
- Portala K, Waldenstrom E, von Knorring L, Westermark K. Psychopathology and personality traits in patients with treated Wilson's disease grouped according to gene mutations. *Ups J Med Sci* 2008;113:79-94.
- Aggarwal A, Aggarwal N, Nagral A, Jankharia G, Bhatt M. A novel global assessment scale for Wilson's disease (GAS for WD). *Mov Disord* 2009;24:509-18.
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
- Mijajlovic M, Petrovic I, Stojkovic T, Svetel M, Stefanova E, Kostic VS. Transcranial parenchymal sonography in Parkinson's disease. *Vojnosanit Pregl* 2008;65:601-5.
- Postert T, Eyding J, Berg D, Przuntek H, Becker G, Finger M, et al. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 3. *J Neural Transm* 2004;68:123-33.
- Berg D, Roggendorf W, Schröder U, Klein R, Tatschner T, Benz P, et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002;59:999-1005.
- Hochstrasser H, Bauer P, Walter U, Behnke S, Spiegel J, Csoti I, et al. Ceruloplasmin gene variations and substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease. *Neurology* 2004;63:1912-7.
- Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm* 2010;117:1287-92.
- Oertel WH, Tatsch K, Schwarz J, Kraft E, Trenkwalder C, Scherer J, et al. Decrease of D2 receptors indicated by 123I-Iodobenzamide single-photon emission computed tomography relates to neurological deficit in treated Wilson's disease. *Ann Neurol* 1992;32:743-8.
- Oder W, Brucke T, Kollegger H, Spatt J, Asenbaum S, Deecke L. Dopamine D2 receptor binding is reduced in Wilson's disease: correlation of neurological deficits with striatal 123I-Iodobenzamide binding. *J Neural Trans* 1996;103:1093-103.
- Barbeau A, Friesen H. Treatment of Wilson's disease with L-dopa after failure with penicillamine. *Lancet* 1970;1:1180-1.
- Snow BJ, Bhatt M, Martin WRW, Calne DB. The nigrostriatal dopaminergic pathway in Wilson's disease studied with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;54:12-7.
- Jeon B, Kim JM, Jeong JM, Kim KM, Chang YS, Lee DS, et al. Dopamine transporter imaging with [123I]-b-CIT demonstrates presynaptic nigrostriatal dopaminergic damage in Wilson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:60-4.
- Walter U. Transcranial sonography in brain disorders with trace metal accumulation. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:167-78.
- Roh JK, Lee TG, Wie BA, Lee SB, Park SH, Chang KH. Initial and follow-up brain MRI findings and correlation with the clinical course in Wilson's disease. *Neurology* 1994;44:1064-8.
- Huang CC, Chu NS. Wilson's disease: resolution of MRI lesions following longterm oral zinc therapy. *Acta Neurol Scand* 1996;93:215-8.
- Naumann M, Becker G, Toyka KV, Supprian T, Reiners K. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 1996;47:1284-90.
- Becker G, Naumann M, Scheubeck M, Hofmann E, Deimling M, Lindner A, et al. Comparison of transcranial sonography, magnetic resonance imaging, and single photon emission computed tomography findings in idiopathic spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997;12:79-88.
- Becker G, Berg D, Rausch WD, Lange HK, Riederer P, Reiners K. Increased tissue copper and manganese content in the lentiform nucleus in primary adult-onset dystonia. *Ann Neurol* 1999;46:260-3.
- Mijajlovic M. Transcranial sonography in depression. *Int Rev Neurobiol* 2010;90:259-72.
- Kim JM, Ko SB, Kwon SJ, Kim HJ, Han MK, Kim DW, et al. Ferric iron accumulates in the brain of aged Long-Evans Cinnamon rats, an animal model of Wilson's disease. *Neurosci Lett* 2005;382:143-7.
- Peran P, Cherubini A, Luccichenti G, Hagberg G, Demonet JF, Rascol O, et al. Volume and iron content in basal ganglia and thalamus. *Hum Brain Mapp* 2009;30:2667-75.

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa 16. međunarodnog kongresa Parkinsonove bolesti i poremećaja pokreta (16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders)

Datum: 17 – 21.06.2012. godine

Mesto održavanja: Dablin, Irska

Kongres Udruženja za bolesti nevoljnih pokreta (Movement Disorders Society, MDS) predstavlja najznačajniji godišnji skup eksperata iz ove oblasti. I ove godine program je bio veoma bogat, sa širokim spektrom predavanja od bazičnih istraživanja, preko novih genetskih klasifikacija do najsavremenijih terapijskih pristupa. Predstavljena su najnovija dostignuća iz različitih oblasti neurodegenerativnih i bolesti nevoljnih pokreta. Osim plenarnih predavanja učesnici su mogli da prisustvuju teaching kursevima, workshopovima, video sesijama, poster prezentacijama. Posebno interesantan deo jeste Video Olympics u kom dve grupe eksperata diskutuju o fenomenologiji i diferencijalnoj dijagnozi različitih neobičnih i retkih, uglavnom netipičnih slučajeva iz celog sveta.

Na Kongresu je učestvovalo 15 neurologa iz Srbije, a grupa sa Klinike za neurologiju je predstavljena serijom zapaženih postera u sesijama: Bazične nauke, Genetika, Neuroimaging, Parkinsonova bolest, Wilsonova bolest.



Kongres je bio izvanredna prilika za druženje i razmenu iskustava sa kolegama iz celog sveta, ali i uživanje u prelepom gradu punom istorije i zele-nila.

Beograd, dr Aleksandra Tomić

ISTORIJAT KOMPANIJE **PFIZER****Priča o uspehu****1849.**

Sve je počelo 1849, kada sa 2,500 \$ pozajmljenog novca mladi preduzetnici i rođaci Čarls Fajzer i Čarls Erhart iz Nemačke, otvaraju posao sa finim hemikalijama, *Charles Pfizer & Company*. Skromna zgrada od crvenih cigala u Bruklinu, Njujork, služi istovremeno kao kancelarija, laboratorija, fabrika i skladište. Prvi proizvod je nova forma antiparazitika santonina. Fajzer, hemičar i Erhart, poslastičar, pomešali su santonin sa ukusom karamele od badema i oblikovali ga u fišek bombonu. „Novi“ santonin je bio trenutni uspeh i kompanija je uspešno počela sa radom.

**1862.**

Pfizer uvodi prvu domaću proizvodnju vinske kiseline i tartar krema, važnih proizvoda za hemijsku i prehrambenu industriju. Tokom Građanskog rata raste potreba za lekovima protiv bola, konzervansima i sredstvima za dezinfekciju. Da bi odgovorio na potrebe vojske Unije, *Pfizer* proširuje svoju proizvodnju vinske kiseline (korišćena kao laksativ i sredstvo za hlađenje kože) i tartar krema (efikasan kao diuretik i sredstvo za čišćenje) kao i ostalih vitalnih lekova, kao što su jod, morfin, hloroform, kamfor i jedinjenja žive.

**1880.**

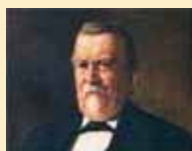
Koristeći uvezene koncentrate limuna i limete, *Pfizer* počinje da proizvodi limunsku kiselinu i uskoro postaje njen najveći proizvođač u Americi. Kako nova pića kao što su *Coca-Cola*™, *Dr. Pepper*™ i *Pepsi-Cola*™ postaju sve popularnija, raste i potreba za limunskom kiselinom, koja postaje *Pfizer*-ov glavni proizvod i pokretačka snaga njegovog razvoja u decenijama koje slede.



Jedna od prvih 20, 000 deonica *Pfizer*-a iz 1900, vredna 100 \$. *Pfizer* će ostati privatna kompanija do 1942, kada je 240,000 deonica ponudeno javnosti.

**1891.**

Dana 27. decembra umire koosnivač kompanije, Čarls Erhart, i ostavlja partnerstvo vredno 250 hiljada dolara svom sinu Vilijamu. Međutim, kako je ugovorom data mogućnost Čarlsu Fajzeru da otkupi deonice Vilijama Erharta u pola cene, on to brzo koristi i postaje vlasnik kompanije.

**1899.**

Pfizer, kao lider u hemijskom poslovanju, proslavlja 50. rođendan. Na proslavi godišnjice, iz izjave Čarlsa Fajzera vidi se stav koji je kompanija imala na ulasku u 20. vek i izrazito konkurentno tržište: „Naš cilj je bio i ostao isti: da pronademo način da proizvedemo najkvalitetnije proizvode i da usavršimo najefikasniji put da to postignemo, da bismo služili našim klijentima. Kompanija se izgradila na svojoj reputaciji i posvećenosti ovim standardima i ako želimo da proslavimo još 50 godina, moramo uvek da budemo svesni da je kvalitet kamen temeljac.“

**1906.**

Čarls Fajzer umire u 82. godini. U kolumni posvećenoj njemu, *The New York Tribune* beleži da se „zahvaljujući tome što je u svoj cilj uveo temeljno nemačko tehničko obrazovanje, veliku industriju i odlučnost uspešno susreo sa svim teškoćama i svake godine širio svoje poslovanje“. Kompanija beleži prodaju od preko 3 miliona dolara.

**1919.**

Pfizer-ov hemičar Džejms Kjuri i njegov asistent Džasper Kejn uspešno su započeli masovnu proizvodnju limunske kiseline od šećera fermentacijom uz pomoć gljivica, što će konačno osloboditi *Pfizer* zavisnosti od evropskih odgajivača citrusa. Podstaknut ovim izumom, Kejn je krenuo da razvija novi metod fermentacije uz upotrebu melase umesto rafinisanog šećera kao sirovine, što je proces koji će na kraju otkriti tajnu masovne proizvodnje penicilina.

**1936.**

Doktor Ričard Pasternak razvio je metod za proizvodnju askorbinske kiseline bez fermentacije. *Pfizer* postaje vodeći proizvođač vitamina C u svetu. Ohrabren tim uspehom, *Pfizer* 1938. ulazi u proizvodnju vitamina B2 ili riboflavina i na kraju razvija vitaminski miks koji uključuje riboflavin, tiamin, niacin i gvožđe. Od vitamina B12, kompanija prelazi na vitamin A i do kasnih 1940-tih, *Pfizer* će postati lider u proizvodnji vitamina.

**1941–44.**

Pfizer se odaziva apelu Vlade SAD da brzo usvoji masovnu proizvodnju penicilina, kao jedina kompanija koja koristi fermentacionu tehnologiju. Za svega 4 meseca *Pfizer* proizvodi pet puta više penicilina nego što je originalno pretpostavljeno i postaje najveći svetski proizvođač penicilina. Većina doza penicilina koja prati saveznike tokom dana II svetskom ratu *Pfizer* dobija vojno priznanje 1943.



Emil Fajzer, najmlađi sin Čarlsa Fajzera, predsednik kompanije od 1906. do 1941, je poslednji član porodice Fajzer-Erhart koji je bio aktivno uključen u rad kompanije.

**1950–60.**

Terramycin® (oksitetraciklin), antibiotik širokog spektra, je rezultat prvog istraživačkog programa kompanije i sa njim počinje da radi i prvih 8 stručnih saradnika. U većoj internacionalnoj ekspanziji *Pfizer* uspostavlja poslovanje u Belgiji, Brazilu, Kanadi, Kubi, Engleskoj, Meksiku, Panami i Portoriku. Međunarodni timovi bili su savetovani da „proučavaju ekonomiju, uspostave odgovarajuće kontakte sa vlastima, nauče jezik, istoriju i običaje kao i da zapošljavaju lokalne ljude kad god je to moguće“.

**1961–71.**

Pfizer započinje dekadu značajnog rasta i uspostavlja novu centralu na Menhetnu. Pacijentima postaje dostupan Vibramycin® (doksiciklin), prvi *Pfizer*-ov antibiotik širokog spektra sa doziranjem 1 x na dan. Ustanovljeno je Centralno odeljenje za istraživanja kao kombinacija farmaceutskog, poljoprivrednog i hemijskog istraživanja i razvoja koje se kasnije proširilo u istraživačke centre na 3 kontinenta.

**1980–2000.**

Osamdesetih godina portfolio raste i obogaćuje se novim lekovima za kardiovaskularne i endokrine bolesti, kao i antiinflamatornim lekovima, kao što su piroksikam, glipizid, ampicilin, sulbaktam i nifedipin. *Pfizer* uvodi program donacija u lekovima. Preko million Amerikanaca lošeg imovnog stanja ili bez zdravstvenog osiguranja dobija lekove. Takođe se zajedno sa partnerima započinju inicijative za eradikaciju nekih bolesti, kao što je trahom. Investiranja u istraživanje i razvoj premašuju prvi put cifru od 4 milijarde dolara. Devedesete godine su veoma plodne u uvođenju novih lekova u *Pfizer*-u. Za samo 6 godina, u periodu između 1993. i 1998. godine, uvedeni su lekovi koji su značili revoluciju u terapiji visokog krvnog pritiska, depresije, erektilne disfunkcije i bakterijskih infekcija.

**2000–danas**

Velike akvizicije *Pfizer* počinje od 2000. godine sa kompanijama Warner Lambert (2000.), Pharmacia (2003.) i Wyeth (2009.). Portfolio se obogaćuje novim lekovima, kao što su Sortis (atorvastatin), Celebrex (celekoksib), Prevenar 13 (pneumokona konjugovana vakcina koja pokriva 13 sojeva) i Enbrel (etanercept). Ostvaruju se i novi licencni ugovori, kao na primer sa dve indijske kompanije – *Claris Lifesciences Ltd.* i *Aurobindo Pharma Ltd.* Otvaraju se novi centri za istraživanje i razvoj, kao što je jedinica za razumevanje biologije i mogućnosti lečenja stem ćelija. Takođe, programi donacija, edukacija i ostalih društveno korisnih aktivnosti *Pfizer*-a se uvećavaju širom sveta. Jedan od njih je i program u kome zaposleni *Pfizer*-a rade kao volonteri na HIV programima u zemljama u razvoju u periodu do 6 meseci. Zahvaljujući inicijativi za pristup lekovima na recept, 45 miliona neosiguranih Amerikanaca dobilo je *Pfizer*-ove lekove besplatno ili uz značajne uštede. Godine 2001, *Pfizer* objavljuje svoju novu misiju – da postane najviše vrednovana kompanija u svetu od strane pacijenata, klijenata, kolega, investitora, poslovnih partnera i zajednica.



STRUČNI RAD

Premotorna faza multiple systemske atrofije – da li postoji i kako je prepoznati

Komentar na članak: *Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. Lancet Neurol. 2012 Apr;11(4):361-8.*

Poslednjih godina, definisanjem blagog kognitivnog poremećaja u Alchajmerovoj bolesti i premotorne faze Parkinsonove bolesti (PB), koncept neurodegenerativnih bolesti je doživeo značajne promene. To je dovelo do izvesnog pomaka u razumevanju etiopatogeneze ovih oboljenja, kao i promena u dijagnostičkom i terapijskom pristupu. Postalo je očigledno da proces neurodegeneracije počinje mnogo pre ispoljavanja tipične kliničke slike, i da se radi, ne o statičnom već, naprotiv, veoma dinamičnom procesu.

Dokazi o postojanju simptoma koji mogu prethoditi i do nekoliko godina klasičnim motornim manifestacijama parkinsonizma i ataksije u multiploj systemskoj atrofiji (MSA), se takođe umnožavaju. Obzirom, da je većina ovih simptoma nemotorna, a da su važeći dijagnostički kriterijumi za MSA dominantno fokusirani na motorne manifestacije bolesti¹, snaga ovih kriterijuma da detektuje ranu fazu MSA je još uvek nedovoljna.

U aktuelnoj premotornoj eri neurodegenerativnih oboljenja, uz sve veći imperativ pronalaženja neuroprotektivne terapije, autori su u ovogodišnjem aprilskom broju *Lancet Neurology* pokušali da skrenu pažnju na neophodnost prepoznavanja i identifikovanja ranih nemotornih simptoma i znakova u MSA².

Ovaj članak nudi čitaocu detaljan pregled literature uz kritički osvrt na dosadašnja ispitivanja nemotornih simptoma u MSA, kao i potencijalnu hipotezu o premotornoj fazi MSA, uz sve njene manjkavosti i diferencijalno dijagnostičke probleme u odnosu na druga neurodegenerativna oboljenja.

Sažetak rada

Spektar nemotornih simptoma u MSA obuhvata autonomne poremećaje (urogenitalnu disfunkciju, ortostatsku hipotenziju), respiratornu disfunkciju, poremećaje spavanja, olfaktivnu disfunkciju itd. Neki od ovih simptoma i znakova predstavljaju jedan od neophodnih kriterijuma za dijagnozu MSA, dok su drugi svrstani u listu dodatnih i podržavajućih kriterijuma ili tzv. „crvenih zastavica“ i mogu sugerisati dijagnozu MSA^{1,3}. Međutim, svi ovi simptomi se u značajnom procentu mogu javiti, u intervalu od nekoliko meseci do nekoliko godina, pre pojave prvih motornih manifestacija.

Analizom podataka iz literature, pokazalo se da premotorni simptomi u MSA pokazuju zaseban klinički i vremenski obrazac².

Nekoliko studija je pokazalo da erektilna i urinarna disfunkcija mogu prethoditi motornim simptomima, kao i drugim autonomnim manifestacijama i do nekoliko godina^{4,6}. Bolest najčešće počinje erektilnom disfunkcijom, ali bez obzira na nisku specifičnost ovog simptoma, smatra se da očuvana erektilna funkcija čini dijagnozu MSA manje verovatnom¹. Urinarna disfunkcija se može javiti uporedo ili u određenom vremenskom intervalu posle erektilne disfunkcije. Pored hronološke dinamike ovih simptoma, od posebnog značaja za ranu dijagnozu MSA je i priroda urinarnih simptoma. Kombinacija prekomerne neurogene aktivnosti detruzora bešike i slabosti uretralnog sfinktera⁵, dovodi do rane inkontinencije, koja se retko sreće u drugim neurodegenerativnim oboljenjima. Obzirom, da u ranim fazama bolesti drugi simptomi MSA često ostaju neprepoznati, ovakvi bolesnici se najčešće upućuju kod urologa, i neretko bivaju podvrgnuti nepotrebnim urološkim intervencijama bez pozitivnog efekta⁶.

Ortostatska hipotenzija predstavlja jedan od kardinalnih simptoma MSA. Prema novim, strožijim kriterijumima, podrazumeva pad sistolnog pritiska za najmanje 30 mmHg, odnosno dijastolnog pritiska za najmanje 15 mmHg, posle 3 minuta stajanja u poređenju sa prethodnim merenjem u ležećem položaju¹. Iako su i sami bolesnici, a i većina kliničara i istraživača, fokusirani upravo na ovaj simptom MSA, ispostavilo

se da se ortostatska hipotenzija javlja ređe i kasnije u odnosu na urogenitalnu disfunkciju^{4,7-9}. Međutim, jedna studija je pokazala da simptomatska ortostatska hipotenzija ima veću prediktivnu vrednost za dijagnozu MSA u odnosu na urinarnu inkontinenciju¹⁰. Respiratorni simptomi u MSA obuhvataju inspiratorni stridor, duboke nevoljne uzdahe, obstruktivnu i centralnu apneju pri spavanju, pojačano hrkanje i respiratornu insuficijenciju. Prema poslednjim kriterijumima iz 2008. godine¹, ovi simptomi su uvršteni na listu dodatnih i podržavajućih kriterijuma za dijagnozu MSA. Inspiratorni stridor, kao najčešći i najspecifičniji respiratorni simptom, se pretežno javlja u kasnijim stadijumima bolesti i predstavlja loš prognostički znak. Međutim, kod nekih pacijenata se javlja i kao inicijalni, i najčešće izolovani simptom bolesti, i može prethoditi drugim simptomima i po nekoliko meseci, pa čak i godina¹¹⁻¹⁹. Ono što treba naglasiti je da pojava stridora, naročito u ranim fazama bolesti, najviše upućuje na dijagnozu MSA i olakšava diferencijalnu dijagnozu u odnosu na druga neurodegenerativna oboljenja². Obstruktivna apneja pri spavanju i pojačano hrkanje su manje specifični simptomi MSA, ali mogu ukazati na dijagnozu stridora i zaslužuju detaljnija ispitivanja. Centralna apneja pri spavanju se nešto ređe javlja, ali takođe može biti inicijalni simptom MSA. Na osnovu dostupnih podataka iz literature, analiza hronologije respiratornih simptoma u odnosu na druge nemotorne simptome je teško izvodljiva. Neke studije su pokazale da ipak postoji izvesna vremenska povezanost sa autonomnim poremećajima, bliže urinarnoj disfunkciji nego ortostatskoj hipotenziji^{16-18,20,21}, što se delimično može objasniti preklapanjem odgovarajućih centara u moždanom stablu odgovornih za ove simptome.

Studije koje se bave ispitivanjem olfaktivne disfunkcije kao načina identifikovanja osoba u riziku da razviju neurodegenerativno oboljenje, su poslednjih nekoliko godina veoma aktuelne, naročito u PB i Alchajmerovoj bolesti. Hiposmija se može javiti i u MSA, ali većina studija ukazuje da se radi samo o blagom olfaktivnom deficitu²²⁻²⁴. Štaviše, u nekoliko studija je pokazano da očuvana ili

blago oštećena mirisna funkcija kod pacijenata sa parkinsonizmom više govori u prilog atipičnih parkinsonizama, dok veći stepen oštećenja mirisne funkcije ide u prilog dijagnoze idiopatske PB^{25,26}. Poremećaji spavanja u MSA obuhvataju poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja (skraćeno RBD od engleskih reči „REM sleep behavior disorder“), prekomernu dnevnu pospanost i respiratorne poremećaje pri spavanju koji su analizirani u okviru respiratorne disfunkcije. Najčešći i najvažniji simptom u kontekstu ispitivanja premotornih simptoma MSA, jeste RBD. Veliki broj i retrospektivnih i prospektivnih studija koje su se bavile ovim poremećajem spavanja je pokazalo jasnu povezanost RBD sa neurodegenerativnim oboljenjima, pre svega sinukleinopatijama. Iz ovih razloga postoji poseban interes u proučavanju ovog poremećaja, kao mogućeg predvorja, odnosno najranije kliničke manifestacije, procesa neurodegeneracije. RBD može prethoditi pojavi parkinsonizma, ataksije i autonomne disfunkcije i po nekoliko godina, čak i decenija^{27,28}, te se može pretpostaviti da ovaj poremećaj spavanja koegzistira sa drugim nemotornim simptomima MSA. Upravo praćenjem pacijenata sa RBD, sa posebnim osvrtnom na pojavu autonomnih i respiratornih poremećaja, mogli bi se regrutovati pacijenti sa povećanim rizikom za razvoj MSA.

Međutim, glavni problem u identifikovanju premotorne MSA predstavlja preklapanje kliničkih simptoma sa drugim neurodegenerativnim oboljenjima, pre svega sa PB i sindromom čiste autonomne disfunkcije („pure autonomic failure“). Analizirajući ovaj diferencijalno-dijagnostički problem autori su pokušali da ukažu da ipak postoji drugačiji obrazac nemotornih simptoma praćen drugačijom vremenskom dinamikom, koji bi sa kliničke tačke gledišta do izvesne mere mogao biti od pomoći u razlikovanju ovih entiteta². Pouzdanost primene neurovizuelizacionih metoda, neurofarmakoloških i neurofizioloških testova u predikciji motornih simptoma MSA i diferencijalnoj dijagnozi u odnosu na druga oboljenja, naročito prema drugim sinukleinopatijama, još uvek nije dovoljno ispitana.

Svesni da postavljanje hipoteze o premotornoj MSA predstavlja rizičan poduhvat, imajući u vidu pre svega metodološku heterogenost dosadašnjih studija i njihovu retrospektivnu prirodu, autori zahtevaju oprez u tumačenju ovih zaključaka, ali ukazuju i na neophodnost sprovođenja prospektivnih studija i identifikovanja pouzdanih

biomarkera za ranu dijagnozu. Ovim bi se predloženi koncept premotorne MSA mogao razraditi, dopuniti i napraviti održivim. Za sada nam, sa kliničke tačke gledišta, ostaje samo idealni scenario u pokušaju identifikovanja premotorne faze MSA – pacijent koji ima RBD, u kombinaciji sa simptomima autonomne disfunkcije i stridorom.

Reference

1. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008 Aug 26;71(9):670–6.
2. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2012 Apr;11(4):361–8. Review.
3. Kollensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008 Jun 15;23(8):1093–9.
4. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 65–69.
5. Beck RO, Betts CD, Fowler CJ. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J Urol* 1994; 151: 1336–41.
6. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol* 1997; 80: 100–04.
7. Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H. MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci* 2006; 249: 115–21.
8. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070–83.
9. Kirchof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectle and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res* 2003; 15: 293–98.
10. Wenning GK, Scherfler C, Granata R, et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 620–23.
11. Hughes RG, Gibbin KP, Lowe J. Vocal fold abductor paralysis as a solitary and fatal manifestation of multiple system atrophy. *J Laryngol Otol* 1998; 112: 177–78.
12. Yamaguchi M, Arai K, Asahina M, Hattori T. Laryngeal stridor in multiple system atrophy. *Eur Neurol* 2003; 49: 154–59. 32 Bannister R, Gibson W, Michaels L, Oppenheimer DR. Laryngeal abductor paralysis in multiple system atrophy. A report on three necropsied cases, with observations on the laryngeal muscles and the nuclei ambiguus. *Brain* 1981; 104: 351–68.
13. Martinovits G, Leventon G, Goldhammer Y, Sadeh M. Vocal cord paralysis as a presenting sign in the Shy-Drager syndrome. *J Laryngol Otol* 1988; 102: 280–81.
14. Kew J, Gross M, Chapman P. Shy-Drager syndrome presenting as isolated paralysis of vocal cord abductors. *BMJ* 1990; 300: 1441.
15. Wu YR, Chen CM, Ro LS, Chen ST, Tang LM. Vocal cord paralysis as an initial sign of multiple system atrophy in the central nervous system. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 804–06.
16. Uzawa A, Sakakibara R, Tamura N, et al. Laryngeal abductor paralysis can be a solitary manifestation of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1739–41.
17. Glass GA, Josephs KA, Ahlskog JE. Respiratory insufficiency as the primary presenting symptom of multiple-system atrophy. *Arch Neurol* 2006; 63: 978–81.
18. Deguchi K, Ikeda K, Shimamura M, et al. Assessment of autonomic dysfunction of multiple system atrophy with laryngeal abductor paralysis as an early manifestation. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 892–95.
19. Lim YS, Kennedy NJ. Multiple system atrophy as a cause of upper airway obstruction. *Anaesthesia* 2007; 62: 1179–82.
20. Deguchi K, Ikeda K, Goto R, et al. The close relationship between life-threatening breathing disorders and urine storage dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol* 2010; 257: 1287–92.
21. Isozaki E, Naito A, Horiguchi S, Kawamura R, Hayashida T, Tanabe H. Early diagnosis and stage classification of vocal cord abductor paralysis in patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 399–402.
22. Abele M, Riet A, Hummel T, Klockgether T, Wullner U. Olfactory dysfunction in cerebellar ataxia and multiple system atrophy. *J Neurol* 2003; 250: 1453–55.
23. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petrukevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 247–50.
24. Muller A, Reichmann H, Livermore A, Hummel T. Olfactory function in idiopathic Parkinson's disease (IPD): results from cross-sectional studies in IPD patients and long-term follow-up of de-novo IPD patients. *J Neural Transm* 2002; 109: 805–11.
25. Muller A, Mungersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 2002; 9: 521–24.
26. Herting B, Schulze S, Reichmann H, Haehner A, Hummel T. A longitudinal study of olfactory function in patients with idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol* 2008; 255: 367–70.
27. Tison F, Wenning GK, Quinn NP, Smith SJ. REM sleep behaviour disorder as the presenting symptom of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 379–80.
28. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology* 2010; 75: 494–99.

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **52. međunarodnog kongresa neuropsihijatrije u Puli 2012. (52th International Neuropsychiatric Pula Congress)**

Datum: 20 – 23. 06. 2012. godine
Mesto održavanja: Hotel „Histria“ i Hotel „Brioni“, Pula, Hrvatska

U organizaciji Hrvatske akademije nauka i umetnosti, Odeljenja medicinskih nauka i Kliničko bolničkog centra „Sestre milosrdnice“, Zagreb, Hrvatska, u Puli je od 20. do 23. juna 2012. godine održan 52. međunarodni kongres neuropsihijatrije.

Reč je o kongresu koji se tradicionalno i kontinuirano održava u Puli od 1961. godine, kada je započeo kao Pula simpozij, i to je jedan od najstarijih neuropsihijatrijskih kongresa na svetu. Kako je u svojoj pozdravnoj reči istakla predsednica Organizacionog odbora, akademik prof. Dr Vida Demarin kongres je okupio dve struke kako bi se „čovjek spoznao u svim dimenzijama“.

Glavna tema ovogodišnjeg skupa bila je napredak u restorativnoj neurologiji. Program kongresa odvijao se u više paralelnih događaja – naučna predavanja, radionice, okrugli stolovi, satelitski simpozijumi i kursevi. Predavanja su održali međunarodno priznati stručnjaci na polju neurologije i psihijatrije, a rezultate svojih istraživanja predstavili su i predavači iz Beograda:

- Prof. dr Ksenija Ribarić Jankes, Neurotology in Neurology
- Ass. dr Aleksandra M. Pavlović, Cerebral small vessel disease and vertigo
- Dr Maja Stefanović Budimkić, Vertigo as a symptom of vertebrobasilar artery dissection
- Prof. dr Jelena Drulović, Restorative and repair-promoting treatment strategies for multiple sclerosis

- Prof. dr Ljiljana Beslač-Bumbaširević, Early secondary prevention in patients with atrial fibrillation and stroke
- Prof. dr Nadežda Čovičković-Šternić, High hypertension and stroke therapy
- Doc. dr Dejana Jovanović, Cerebral venous thrombosis

Takođe, zapaženo učešće u okviru sesije EAYNT (European Association of Young Neurologist and Trainees) ostvarili su i mladi lekari iz Srbije. Dr Olivera Stojiljković, predsednica Društva mladih neurologa Srbije, predstavila je organizaciju i aktivnosti ovog društva, održavši predavanje pod nazivom „Society of Young Serbian Neurologist – Challenges and Possibilities“. Nakon izlaganja predsednik EAYNT-a uputio je sve čestitke povodom svih sprovedenih i predviđenih aktivnosti u okviru DMNS-a. Nadalje, u okviru iste sesije uspešno su oralno prezentovani i interesantni neurološki slučajevi:

- Dr Olivera Stojiljković, Varicella zoster virus cerebral vasculopathy without rash accompanied by mucous and bloody diarrhea successfully treated with intravenous acyclovir
- Dr Ana Podgorac, Three case-reports of Tolosa-Hunt syndrome
- Dr Tamara Švabić Međedović, A new missense mutation within exon 3 of notch3 gene in a stroke patient

- Dr Nikola Veselinović, First experience with familial Creutzfeldt-Jakob disease (E200K) in Serbia

Neposredno nakon prikaza slučajeva organizovan je i kviz provere znanja iz različitih oblasti neurologije. Takmičenje je bilo ekipno i svoje znanje su suočavale tri ekipe, i to ekipa Srbije, Hrvatske i Slovenije. Iako formalnog proglašenja pobednika nije bilo, najveći broj tačnih odgovora imala je ekipa iz Srbije, koju su činili dr Gorana Mandić Stojmenović, dr Olivera Stojiljković, dr Maša Kovačević i dr Milica Babić.

Ovogodišnji Međunarodni kongres neuropsihijatrije u Puli, prema utiscima i učesnika i predavača, doživeo je uspeh i postigao svoj cilj. Znanje iz oblasti neurologije i psihijatrije je uvećano, a iskustva su razmenjena. Pored toga stekla su se i nova poznanstva, naročito među mladim neurolozima iz regiona sa postojanjem uzajamne želje za ostvarivanjem zajedničke saradnje u oblasti neurologije.

Sledeći, 53. međunarodni kongres neuropsihijatrije, takođe će biti održan u Puli u periodu od 19. do 22. juna 2013. Srdačno preporučujemo učešće!

Beograd, dr Tamara Švabić Međedović



IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **4. zadarske letnje škole neurosonologije i lečenja moždanog udara (4th Zadar Summer School of Neurosonology and Stroke Management)**

Datum: 22 – 24. 06. 2012. godine

Mesto održavanja: Hotel „Kolovare“, Zadar, Hrvatska

Pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske, Evropskog udruženja za neurosonologiju i cerebralnu hemodinamiku, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Zagrebu, Kliničko bolničkog centra „Rebro“, Zagreb i „Methodist“ udruženja kardiovaskularnih hirurga iz Hjustona, SAD, u Zadru je ove godine u periodu od 22. do 24. juna održana četvrta po redu letnja škola neurosonologije i lečenja moždanog udara. Tokom ove trodnevne škole prikazana su najvažnija dostignuća i trendovi na polju neurosonologije, odnosno primene transkranijalnog i ekstrakranijalnog ultrazvuka u neurološkim oboljenjima. Održana su izvanredna predavanja posvećena vrlo aktuelnim temama (tromboza venskih sinusa mozga, teške odluke u primeni novih antikoagulantnih lekova, neurosonologija u jedinici intenzivne nege, kriterijumi za pregled venskog sistema, intrakranijalna stenoza, novine u vaskularnom imidžingu i endovaskularnim intervencijama itd). Sva tri dana održavane su „hands-on“ sesije na kojima se oko 50 polaznika upoznavalo sa različitim neurosonološkim pregledima i tehnikama. Vrlo atraktivne bile su i dve sesije posvećene zanimljivim i kontroverznim slučajevima.

U opuštеноj atmosferi interaktivnu nastavu vodili su istaknuti stručnjaci iz ove oblasti. Učestvovali su predavači iz Sjedinjenih Američkih Država (Andrei Alexandrov, Zsolt Garamy), Nemačke (Stephan Schreiber, Jose Manuel Valdueza), Austrije (Milan



Vosko), Italije (Claudio Baracchini, Giorgio Meneghetti), iz Slovenije (Bojana Žvan), Hrvatske (Branko Malojčić, Arijana Lovrenčić Huzjan) i iz Srbije (ass. dr Aleksandra M. Pavlović).

Polaznici ovogodišnje Letnje škole neurosonologije iz Srbije bili su dr Nikola Veselinović, dr Maja Stefanović Budimkić i dr Tamara Švabić Međedović. Prvi put ove godine iz Srbije, kao predavač po pozivu, učestvovala je asist. dr sc. med. Aleksandra M. Pavlović. Dr Pavlović imala je tu čast da bude pozvana od strane organizatora da održi predavanje pod nazivom „Depression before and after stroke“, ali i da vodi sesiju prikaza interesantnih slučajeva i održi „hands-on“ sesiju za transkranijalnu parenhimsku sonografiju.

Uzimajući u obzir unapređeno i stečeno teoretsko i praktično znanje tokom ove trodnevne neurosonološke škole, ali i nezamisljiv, odlično organizovan socijalni program, srdačno vam preporučujemo učešće u narednoj Zadarskoj letnjoj školi neurosonologije.

Svi zainteresovani da pohađaju Školu 2013. mogu da se jave na email: aleksandrapavlovic@hotmail.com.

Beograd, dr Tamara Švabić Međedović

PRIKAZ SLUČAJA

Fahr-ov sindrom

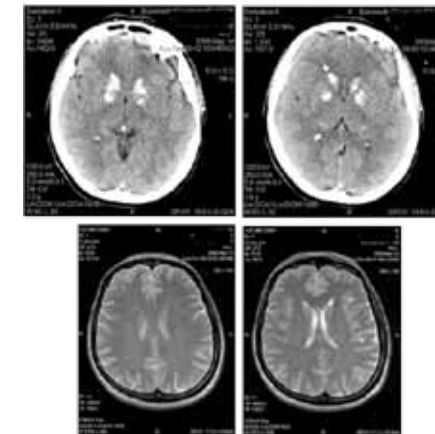
Autor: S. Čolić, A. Špadijer, E. Dinčić, R. Raičević, T. Lepić, D. Barjaktarević
Klinika za neurologiju VMA, Beograd

Uvod

Morbus Fahr je idiopatsko retko, degenerativno, hereditarno, neurološko oboljenje, koje se karakteriše abnormalnim depozitima kalcijuma i gubitkom ćelija u bazalnim ganglijama. Bolest je uglavnom asimptomatska do druge decenije života, sa ispoljavanjem simptoma između treće i pete decenije u vidu poremećaja pokreta, atetoze, distonije, parkinsonizma, mišićnih spazama, demencije, dizartrije i epileptičkih napada. Prvi put je sindrom opisan od strane nemačkog neurologa Karla Theodora Fahra 1930. godine. Gen ili geni odgovorni za ovo hereditarno oboljenje su nepoznati. Opisana je povezanost sa hromozomom 14q. Prenatalni testovi nisu dostupni.

Prikaz slučaja

Prikazujemo pacijentkinju staru 34 godine, sa tegobama koje su se javile oko 32. godine života pacijentkinje u vidu grčeva i bolova obe noge, uz otežan i sporiji hod, sa kratkotrajnim ponavljajućim „napadima trnjenja i drhtanja“ dominantno desne ruke i noge. Prisutna je i izražena depresivnost i lakša kognitivna insuficijentnost. Neurološki nalaz na prvom pregledu je ukazao na dizartriju, povišen tonus vratne muskulature plastičnog tipa, diskretan desnostrani piramidni deficit, sa izraženom hipertonijom spastično-plastičnog tipa i hiperrefleksijom obostrano i pseudoklonusom patele desno. Hod sporiji, sitnijim koracima. U par navrata registrovani brzi kratkotrajni nevoljni pokreti desne noge i desne ruke. Bez validnih podataka o hereditetu u porodici, pacijentkinju odgajila dalja rođaka, kao jedino dete. Kompjuterizovana tomografija (CT) mozga – kalcifikacije u projekciji bazalnih ganglija. Magnetna re-



zonanca (MR) mozga – ukazala je na lezije u projekciji bazalnih ganglija obostrano, predominantno u nucleus caudatusu i globus pallidusu, koje po MR kriterijumima i u komparaciji sa CT-nalazom u prvom redu ukazuju na Fahr-ovu bolest. EMNG nalaz je bio uredan. Laboratorijskim analizama verifikovane su najpre lako snižene vrednosti Ca²⁺ i paratireoidnog hormona (PTH), ponovljeni nalazi u granicama referentnih vrednosti, uz uredne ostale biohemijske i hormonske pretrage. Nakon uvođenja antiparkinsonika, antiepileptika, antidepressiva u terapiju javlja se umerena redukcija ranijih simptoma, bez nevoljnih pokreta.

Zaključak

U ovom slučaju radi se o retkom degenerativnom, naslednom neurološkom oboljenju, sa promjenljivim i teško predvidljivim tokom bolesti, koja se uglavnom završava smrću pacijenta. U navedenom prikazu su ispunjeni kriterijumi za dijagnozu ovog retkog oboljenja (kriterijumi po Moskowitz et al. 1971, Ellie et al. 1989, Manyam 2005), sem nesigurnih podataka o hereditetu. Nema kauzalne terapije, a lečenje se sprovodi primenom simptomatske terapije, individualne za svakog pacijenta. Eventualna buduća identifikacija odgovornih gena na hromozomu 14q, omogućila bi prenatalne testove, samim tim i prevenciju, kao i eventualno buduće lečenje ovog oboljenja.

Ključne reči

Fahrov sindrom, bazalne ganglije, depoziti kalcijuma.

IZVEŠTAJI 2012.

Izveštaj sa **5. letnje škole poremećaja pokreta za mlade neurologe (5th Annual MDS-ES Summer School for Young Neurologists)****Datum:** 06 – 08.07.2012.**Mesto održavanja:** Pariz, Francuska

Svake godine u organizaciji Udruženja za bolesti nevoljnih pokreta (MDS – Movement Disorders Society) organizuje se i Letnja škola poremećaja pokreta. Peta po redu, ove je godine letnja škola održana u najreferentnijoj zdravstvenoj ustanovi Francuske, Bolnici „Pitié-Salpêtrière“, u kojoj su između ostalih radili i otac moderne neurologije Charcot i njegov učenik Babinski. Interesovanje iz godine u godinu raste širom evropskog kontinenta, ali i zemalja Bliskog istoka i severa Afrike zbog njenog jedinstvenog organizacionog koncepta. Pravo učešća imaju svi mlađi specijalisti ili specijalizanti neurologije starosti do 35 godina, a ove godine je bio rekordan broj prijavljenih kandidata – 173 iz 43 različite zemlje. Primljeno je 48 kandidata iz 32 zemlje, među njima i dvoje iz redova mladih neurologa našeg udruženja – Balša Vujović i Biljana Đurišić Ribeiro.



Program se sastojao od interaktivnih predavanja eminentnih eksperata koja su pokrila široki spektar oblasti poremećaja pokreta, sa brojnim ilustrativnim video prikazima, kao i od praktičnog dela. Upravo je taj praktični segment i bio najvredniji, jer su polaznici, podeljeni u male grupe, imali priliku da prvog i drugog dana zajedno sa uvažanim profesorima pregledaju 18

pažljivo odabranih pacijenata sa različitim poremećajima pokreta. Tu je ponovo došao do izražaja neprocenljiv značaj demonstracije kliničke slike „uz bolesničku postelju“, što je naravno nemoguće u potpunosti zameniti čitanjem udžbenika.

Izazov za sve polaznike je bio segment „Bring your own patient“ sa obavezom da se prezentuje što zanimljiviji i ilustrativniji pacijent (uključujući obavezni video prikaz).

Devet najboljih prezentacija prema oceni predsedavajućih je bilo selektovano za prikaz sledećeg dana u takmičarskom delu, za nagradu u vidu besplatne registracije za kongres MDS-a koji će se održati u Sidneju 2013. godine. Sa zadovoljstvom konstatujemo da su upravo među najboljih devet prikaza bili i naši - pacijenti dijagnostikovani i lečeni u Klinici za neurologiju u Beogradu. Prezentovan je pacijent sa distonijom DYT 18 tj. sindromom deficijencije GLUT1, sa veoma kompleksnom kliničkom slikom i definisanom mutacijom, koja do sada nije bila opisana u literaturi. Drugi pacijent je imao veoma retku dijagnozu superficijalne sideroze CNS-a i taj prikaz koleginice Biljane Đurišić se našao među prva tri konačno izabrana koji su nagrađeni besplatnom registracijom za kongres u Sidneju.

Veoma interesantan je bio i segment „Video Dinner“ u kom su sada upravo predavači bili ti koji su prezentovali svoje najinteresantnije video slučajeve, koji su neretko zadavali ne tako kratkotrajne dijagnostičke glavobolje.

Na kraju, Letnja škola MDS-a je nesumnjivo nepogrešiv izbor za sve one koji se više interesuju za oblast nevoljnih pokreta, jer nudi dobar izvor veoma kvalitetno odabranih i pre svega u kliničkoj praksi primenljivih informacija, te je kao takvu toplo preporučujemo.

Podgorica, dr Biljana Đurišić Ribeiro
dr Balša Vujović

Sve relevantne informacije o letnjoj-zimskoj školi poremećaja pokreta za mlade neurologe možete naći na sajtu:
www.movementdisorders.org

REVIJALNI ČLANAK

Psihogeni neepileptički napadi: klinička slika i dijagnostički postupak

Autor: Prof. dr Dragoslav Sokić
Klinika za neurologiju, KCS, Beograd

Uvod

Bolesti u kojima je psihički poremećaj dovedio do stanja sa bizarnim motornim reakcijama su poznate od davnina. Hipokrat je smatrao da su neki motorni poremećaji posledica „lutanja“ materice (histere) po telu i da su, shodno tome, rezervisani za žene. Šarko (Jean-Martin Charcot) je opisao fenomenologiju poremećaja koji danas nazivamo psihogeni neepileptički napadi (PNEN), ali je smatrao da predstavlja vrstu epilepsije („histeroepilepsija“). Bez obzira na nedostatak punog shvatanja problema, davno je prepoznato da postoji povezanost PNEN sa zlostavljanjem, zanemarivanjem ili lišavanjem, što je, uz raznovrsne predrasude, bio razlog da se osobe sa PNEN smatraju moralno posrnutima, sa njihovim odbacivanjem na margine društva (Veith I, 1965; LaFrance CW, 2010;; Scull DA, 1997). U sadašnjem tekstu će biti opisane definicija, kliničke karakteristike i dijagnostički postupak kod bolesnika sa PNEN.

Definicija PNEN

Ne postoji biološki marker pomoću kojeg bi se psihogeni neepileptički napadi (PNEN) definisali, prepoznali ili dijagnostikovali. Zato se definisanje zasniva na isključivanju sličnih poremećaja koji mogu da budu definisani na pozitivnim biološkim markerima.

PNEN se manifestuje karakterističnom udruženošću simptoma i znakova koji imaju površnu sličnost sa epilepsijom. PNEN na epilepsiju liči po sličnom načinu javljanja i sličnoj vrsti simptoma tokom napada. PNEN se, slično epilepsiji, javlja u napadima, tj. neočekivano, iznenadno i naglo, traje kratko i ponavlja se sa vremena na vreme. Po završetku postoji (naizgled) postiktalna iscrpljenost, a napadi se sa vremena na vreme ponavljaju. Simpto-

mi koji se javljaju tokom obe vrste napada su slični i obično obuhvataju padove, grčeve, trzaje, vokalizaciju, drhtanje ili trešenje. Ono što nije slično sa epileptičkim napadima je odsustvo iktalnih epileptičkih promena, koji su biološki marker epileptičkih napada, a ne postoje kod PNEN. Definicija PNEN je stoga eklektička i zahteva ispunjenje nekoliko nesrodnih kriterijuma. PNEN predstavlja poremećaj koji se prikazuje tipičnim neurološkim simptomima koji 1) površno liče na epileptičke napade, ali 2) nisu praćeni epileptičkim EEG promenama i 3) u celini su posledica psihološkog konflikta (Dworetzky BA, 2010; Lesser RP, 1996). Dakle, PNEN su oni napadi koji nisu epileptički, čiji su simptomi psihijatrijski po prirodi i poreklu, ali neurološki po izgledu i ekspresiji. Suštinska razlika između PNEN i epilepsije je u različitom pokretaču poremećaja: osnovni pokretač epilepsije je neurološka bolest u vidu hipersinhronije i hiperaktivnosti velike populacije neurona, dok je osnovni pokretač PNEN psihološki konflikt na terenu karakteristično izmenjene strukture ličnosti. Iako je suštinska razlika između epilepsije i PNEN očigledna, ne postoji jednostavan postupak koji pomenutu razliku može da pretoči u klinički relevantne kriterijume koji bi imali snagu specifičnog i senzitivnog dijagnostičkog testa, pogotovo na početku poremećaja. Kako mnoge karakteristike PNEN nisu poznate, tako nema ni saglasnosti eksperata kako da se poremećaj klasifikuje. Prema MKB-10 klasifikaciji, PNEN su svrstani u disocijativne poremećaje (sa disocijativnim konvulzijama, šifra F44.5), a prema DSM-IV klasifikaciji u somatiformne poremećaje, odnosno u podgrupu konverzivnih poremećaja.

Klinička slika PNEN

Danas dobro znamo da su klinička slika i hronologija pojave simptoma (semiologija) epileptičkog napada stereotipna kombinacija sledećih kliničkih pojava koje su posledica lokalizacije epileptogene zone i njene konekcije sa drugim regionima. Postoji oko 40 različitih kombinacija tipova napada /sindroma/ etiologija epileptičkih napada koje su svojstvene i lako prepoznatljive po kliničkoj slici. Iz napada u napad, semiologija jednog tipa napada kod iste osobe je uvek veoma slična (Blume WT, 2001).

Obzirom da je PNEN izazvan psihološkim poremećajem za koji se misli da ne može da organizuje ponašanje na stereotipan način, donekadavno se verovalo da je pravilo da je klinička slika

PNEN iz napada u napad varijabilna i da su PNEN koji se više puta javljaju kod iste osobe često ili skoro uvek različiti. Nova ispitivanja pomoću video-EEG-a su neočekivano pokazala da su PNEN koji se više puta javljaju kod iste osobe uvek ili često identični i da 60-80% bolesnika uvek ima samo jednu kliničku varijantu PNEN (Seneviratne U, 2010; Hubsch C, 2011). Iako razlozi za to nisu sasvim jasni, semiologija PNEN nije slučajna niti haotična kombinacija (motornih, vegetativnih, emocionalnih) simptoma i znakova, već se odvija u 6-10 (zavisno od primenjenih kriterijuma) karakterističnih kombinacija kliničkih obrazaca koji su svojstveni, postojani, perzistentni i lako prepoznatljivi. Semiologija PNEN jeste stereotipna, ali sa drugom kombinacijom simptoma koja je karakteristična za PNEN a različita u odnosu na epileptički napad. Kao što je već rečeno, slično kao i kod epilepsije, iz napada u napad PNEN nisu varijabilni niti haotični po manifestovanju već se ponavljaju po pravilu na sličan ili identičan način, a 60%-80% bolesnika uvek ima samo jednu kliničku varijantu PNEN (Gröppel G, 2000).

Faktorska analiza video-EEG snimaka bolesnika sa potvrđenim bilo epileptičkim napadima bilo PNEN je pokazala da su mnogi simptomi sa određenom senzitivnošću i specifičnošću više povezani sa epilepsijom, a neki više sa PNEN (Syed TU, 2011). Visoku statistički značajnu povezanost ($p < 0,001$) sa epilepsijom su imali 1) nagli početak, 2) otvorene oči u napadu i 3) postiktalna konfuznost, a sa PNEN 1) očuvana svest (sa mogućnošću interakcije tokom napada), 2) treperenje (zatvorenih) očnih kapaka i 3) modulacija toka napada na spoljašnju sugestiju. Uz to, sa PNEN su statistički značajno ($p < 0,05$) asociirani i 4) nefiziološke („van faze“) motorne manifestacije koje ne poštuju prezentaciju mišića u moždanoj kori, kao i 5) varijabilan i često produženi tok napada u sklopu PNEN.

Čak i pri površnom pogledu na bolesnika tokom PNEN, veoma karakterističan simptom su zatvorene oči i treperenje očnih kapaka, što se jednostavno i lako uočava. Zato pojednostavljeno kliničko pravilo glasi da je dijagnoza PNEN gotovo sigurna ako bolesnik u napadu ima zatvorene oči, očni kapci trepere, ili postoji aktivan otpor na pokušaj ispitivača da se kapci bolesnika podignu. Senzitivnost ovakvog zaključka je 64%, a specifičnost 92% (Brown RJ, 2011). Nefiziološka aktivacija mišića podrazumeva redosled mišićnih kontrakcija ili autonomnih promena koji ne mogu da se objasne širenjem električkog

nadražaja preko susednih regiona moždane kore tokom lokalne propagacije napada niti zahvatanjem udaljenih regiona mozga propagacijom putem projekcionih veza preko kojih su pojedini regioni mozga povezani. Na primer, u mozgu ne postoji zona po kojoj ako pomeramo elektrodu za stimulisanje može da se izazove pomeranje glave u vidu negiranja, naizmenično pomeranje dve strane tela u ritmu 2 puta sa jedne i jednom sa druge strane, grč jedne šake, suprotnog stopala, istostranog ramena, suprotne butine i sl.

Hipotetički PNEN bi u svom punom izrazu obuhvatao većinu sledećih karakteristika:

1. Postepen početak (u desetinama sekundi) uz najavu, produženo trajanje (>2 minuta);
2. Očuvana svest uz mogućnost interakcije i razgovora tokom napada;
3. Spontana intermitentna izmena motorne i vegetativne aktivnosti;
4. Modulacija kliničkog ispoljavanja (spontano, na sugestiju ili placebo);
5. Aktivni otpor na pokušaj promene položaja tela ili vrste pokreta;
6. Očni kapci su čvrsto zatvoreni, uz otpor na pokušaj otvaranja, zenice reaguju na svetlost;
7. Nefiziološka aktivacija mišića (izraženo trešenje karlicom, distonička posturalnost do opistotonusa, pokreti glavom poput negiranja, umetanje antagonističkog pokreta u kompleksni pokret agoniste i sl.);
8. Plakanje, emocionalno obojena vokalizacija, mimična ekspresija patnje;
9. Postepen prestanak PNEN.

Pojedinačno gledano, nijedna od navedenih kliničkih karakteristika sama po sebi ne razlikuje pouzdano PNEN od epilepsije, ali sa sve više prisutnih kliničkih karakteristika prepoznavanje je sve lakše i pouzdanije.

Tipovi PNEN

Kada se snime PNEN velikog broja bolesnika, moguće je da se uradi analiza udruženosti („klasterovanja“) simptoma koji se često javljaju zajedno i čine odgovarajući tip PNEN (Gröppel G, 2000; Seneviratne U, 2010; Hubsch C, 2011). Sasvim neočekivano, pokazano je da broj tipova PNEN nije niti velik ni varijabilan, već da postoji nekoliko osnovnih tipova PNEN. Iako terminologija nije usaglašena ni na nivou korišćenih termina za simptome ni samih oznaka za tipove PNEN,

	Terminologija prema Hubsch et al. (2011)	Terminologija prema Seneviratne et al. (2010)
1.	Distonički napad sa „primitivnim“ gestualnim pokretima (31%)	Ritmčki tremor ili rigor sa tremorom (47%)
2.	Bradikinetski napad sa očuvanom reaktivnošću (23%)	Neepileptičke aure (pritisak na dugme za napad) (24%)
3.	Pseudosinkopa (17%)	Dijaleptički (nereaktivnost, pseudospavanje) (11%)
4.	Hiperkinetski produženi napad sa hiperventilacijom i aurama (12%)	Hipermotorni (snažni pokreti, afektivna reakcija) (4%)
5.	Aksijalni distonički produženi napad (16%)	Kompleksni motorni PNEN (raznovrsni pokreti, razne lokacije) (10%)
6.	Kombinovani PNEN (<20%)	Kombinovani PNEN (5%)

moguće je da se svi PNEN podele u 6 zasebnih vrsta:

Najčešći tip PNEN je napad sa distoničkim grčem muskulature (prema Hubsch, 2011), tj. napad sa ritmičkim tremorom sa ili bez rigora (prema Seneviratne, 2010). Sledeći po učestalosti je napad sa deminstracijom usporene ali očuvane reaktivnosti (prema Hubsch, 2011), tj. žalbama da je napad u toku sa pritiskom pacijenta na dugme za napad. Slede napadi koji podsećaju na besvesno stanje bez motornih fenomena (pseudosinkopa prema Hubsch, 2011, odnosno dijaleptički napad sa nereaktivnošću ili pseudospavanjem prema Seneviratne, 2010), a potom se javljaju ređi tipovi napada.

Kada se kod iste osobe snimi više napada, po pravilu se registruju uvek isti tipovi napada. U grupi Hubscha (2011) isti tipovi napada su registrovani kod 62%, a u grupi Seneviratne (2010) kod 82% bolesnika. Podsećamo da i bolesnici sa epilepsijom nekada imaju samo 1 tip napada, ali da pojedini bolesnici imaju različite tipove napada koji se smenjuju na različite načine i sa različitom učestalošću, tj. manji broj bolesnika sa epilepsijom ima pri ponavljanju nekoliko različitih tipova napada.

Pseudoepileptički status

Najdramatičnija vrsta PNEN predstavlja pseudoepileptički status, koji je izazvan psihogenim poremećajem i predstavlja ekstrem aberantnog ljudskog ponašanja. Definiše se kao kontinuirani PNEN (traje duže od 30 minuta) koji ponekada po formi, a pre svega po upornosti i refraktarnosti može da podseti na (najčešće konvulzivni) epileptički

status. Postoji mišljenje da ako posle uvođenja u anesteziju radi prekidanja epileptičkog statusa on ipak recidivira, da je šansa 50% da se radi o psihogenom pseudoepileptičkom statusu (Shorvon SD, 1994). Po formi podseća na već opisane ali produžene tipove PNEN. Međutim, češće nego pri kraćim PNEN su pridruženi vokalizacija, serija bizarnih pokreta, eksplozivna emocionalna ekspresivnost i veoma je naglašen otpor pri pregledu. Razlikovanje od pravog statusa je obično lako, upravo po već pomenutim karakteristikama PNEN (Dworetzky BA, 2010; Spitz MA, 2012). U podlozi psihogenog pseudoepileptičkog statusa se obično otkriva dugogodišnja istorija psihijatrijskih poremećaja, kao i ranije epizode pseudostatusa. Što je dramatičnija prezentacija pretpostavljenog statusa to je verovatnije da se radi o pseudostatusu (Harden CL, 2003). Recidivi pseudostatusa su češći u slučajevima nedostatka podrške porodice za lečenje, hroničnim slučajevima i u odsustvu jasnog psihogenog mehanizma. Pseudostatus je veoma opasno stanje za bolesnika pre svega zbog rizika od jatrogeni morbiditeta i mortaliteta. Apneja pri primeni antistatusnih lekova se javlja kod 5% bolesnika sa pravim epileptičkim statusom, ali čak kod 60% bolesnika sa psihogenim pseudoepileptičkim statusom, verovatno baš zbog upornosti poremećaja i percepcije lekara da je potrebno ponavljanjem dozama lekova da se stanje prekine. To ne rezultuje prekidom napada, jer pokretač napada ne reaguje na antistatusne lekove, ali rezultuje respiratornom depresijom, apnejom ili produženom komom, koje direktno mogu da ugroze život bolesnika (Spitz MA, 2012).

Granične forme PNEN: psihogeni nevoljni pokreti

O psihogenim nevoljnim pokretima se govori kada pacijent prikazuje samo jedan od mo-

tornih simptoma, često u dužem trajanju. Sem u monosimptomatičnosti, po ostalim karakteristikama postoji velika sličnost između dva poremećaja, što ukazuje da verovatno predstavljaju manifestacije istog poremećaja, u čijoj je osnovi (o čemu će kasnije biti reči) verovatno somatiformni poremećaj. Ipak, PNEN ima tendenciju da se javlja u mlađem uzrastu, a psihogeni nevoljni pokreti u starijem, kada se kod njih detektuju veći skorovi na testovima anksioznosti (Driver-Dunckley E, 2011).

Šta možemo da zaključimo iz opisa kliničke slike PNEN? Suštinski, PNEN samo površno podseća na epileptičke napade i po kliničkoj slici se od njih bitno razlikuje, do mere da može da se kaže da PNEN zapravo ne liči na epilepsiju. PNEN se ispoljava u posebnim kliničkim formama koje su velikim delom karakteristične za pojedine varijante PNEN i ne liče na najveći broj tipova epileptičkih napada. Za sada nije poznato da li postoji razlika u uzroku ili nekom drugom faktoru između pojedinih tipova PNEN.

Dijagnostika PNEN: sumnja na PNEN

Da bi se postavila dijagnoza PNEN neophodno je da se u glavi ispitivača „rodi“ razumna sumnja da se ne radi o epileptičkom napadu (sinkopi, nevoljnom pokretu i sl.), već da se radi o PNEN. Iako deluje da je krajnje jednostavan i logičan, upravo ovaj korak predstavlja ključni ali i pojedinačno najteži korak koji omogućava da se krene u dokazivanje prave prirode poremećaja.

U postavljanju sumnje da se radi o PNEN nam pomaže pravilo broja 2. Ono kaže da na PNEN treba sumnjati ako se pacijent žali da ima najmanje 2 napada nedeljno, da uzima najmanje 2 antiepileptička leka koji su neefikasni i da je uradio najmanje 2 EEG koji su normalni. Pozitivna prediktivna vrednost za tačnu dijagnozu PNEN ovog pravila je 85% (Davis BJ, 2004). Od trenutka kada se pobudi sumnja da se radi o PNEN, potrebno je da se to i dokaže.

Principi dijagnostikovanja PNEN

Dijagnoza PNEN se zasniva na 3 koraka. 1) Prvi dokaz je negativan nalaz da se ne radi o epilepsiji, za šta je potrebno da se zabeleži klinički iktalni događaj sa karakteristikama PNEN bez iktalnog korelata u EEG-u. Za tu svrhu najveću korist nudi video-EEG telemetrija, koja sa najvećim prinosom istovremeno prikazuje karakterističan video zapis za PNEN i negativan iktalni EEG. 2) Drugi dokaz

je pozitivan nalaz da se radi o psihogenom poremećaju za šta je potrebno da se utvrdi psihološka osnova na kojoj nastaje bolest. Za tu svrhu se koristi psihološko testiranje. Upravo za ovaj korak nam nedostaju egzaktne mere procene koje su specifične za PNEN, o čemu sada neće biti dalje diskutovano. 3) Treći korak je takođe pozitivan nalaz koji treba da ustanovi vezu između napada i psihološke sugestije, za šta se koristi provokacija PNEN.

Dijagnostikovanje PNEN: anamneza i heteroanamneza

Autoanamneza i heteroanamneza su nepouzdati za postavljanje dijagnoze PNEN. Najmanje 50% posmatrača PNEN prijave bar 1/3 znakova napada na pogrešan način, koji onemogućuje zaključivanje o čemu se radi (Syed TU, 2011). Ipak, neke anamnezom dobijene karakteristike govore u prilog da se radi o epileptičkom napadu, a neke da se radi o PNEN. U prilog da se radi o epileptičkom napadu govore podaci o velikoj stereotipnosti napada pri ponavljanju, trajanju kraćem od 2 minuta, fiziološkoj aktivaciji mišića, otvorenim očima u napadu, umokravanju, pojavi napada u spavanju i postojanju većih povreda (Benbadis SR, 1995). U prilog da se radi o PNEN govore podaci o prisustvu provokatora, poput čudnih povoda (bol, buka, gužva, nerviranje, položaj itd.), pojavi napada u ordinaciji (pozitivna prediktivna vrednost da se radi o PNEN je 75%), velikoj učestalosti napada uprkos lečenju znatnim dozama lekova, pridruženih psihijatrijskih poremećaja, brojnih somatoformnih tegoba, poremećaja socijalnih relacija i hroničnih bolova (Brown RJ, 2011).

Dijagnostikovanje PNEN: konverziono lingvistička analiza

Za razlikovanje epilepsije i PNEN nije presudno koje simptome sam pacijent opisuje u svojim napadima (sadržaj autoanamneze, kao što smo rekli, je često veoma neprecizan), već kako govori o svojim napadima. Pacijent sa epilepsijom dobrovoljno, spontano i detaljno opisuje svoje napade, od samog početka razgovora. Opis napada je po pravilu i dobar i ekstenzivan, sa mnoštvom detalja, a fokus na napadu održava rado i postojano.

Pacijent ulaže intenzivan napor da precizno opiše stanje vlastitim rečnikom, pri čemu pokušava da periode bez svesti, koje vrlo precizno vremenski locira u redosledu simptoma, popuni sadržajem koji je saznao od očevidaca napada. Pacijent koncepcijski shvata da su njegovi napadi „spoljašnji“ i pokušava da im se lečenjem suprotstavi. Sasvim suprotno se ponaša pacijent sa PNEN. Prikazuje otpor da se fokusira na opis konkretnog napada, a često se prvi elementi bilo kakvog opisa dobijaju pri kraju intervjuja, neposredno pre napuštanja ordinacije. Pacijent deluje kao da izbegava temu, oskudno opisuje napade, a lekar ocenjuje razgovor kao „ceđenje“ ili „čupanje“ podataka. Pacijent se malo trudi da formuliše iskaz, ne nudi detalje, saopštava žalbe u vidu grubih crta. Često na pitanje na šta se žali odgovara da je dobio uput za pregled, a na pitanje o čemu se radi odgovara da ne zna jer nije lekar. O napadima ne saopštava spontano, već ih pominje tek posle podsećanja od strane ispitivača, a ni tada se ne fokusira na njih, već govori kako se ne oseća dobro. Često koristi negaciju da bi objasnio svoje stanje, poput iskaza da ne oseća ništa i da uopšte ne zna šta se dešava. Period sa pomućenjem svesti opisuje nejasno i bezlično, insistira na nemogućnosti da zna bilo šta tokom nesvesnosti, koju ostavlja bez popunjavanja sadržaja za koje nema sećanje opisom očevidaca. U celini, prikazuje prazninu u sećanju kao osnovni element bolesti. Na pitanje o vlastitom mišljenju o čemu se radi po pravilu ne objašnjava ništa i sem ćutanja ne nudi nikakav odgovor. Ako se razgovor sa pacijentom snimi, naknadna (post hoc) analiza audio-snimka ili transkripta izjave pacijenta pokazuje grupisanje načina odgovora bolesnika sa epilepsijom na jedan, a bolesnika sa PNEN na drugi način. Ova, konverziono-lingvistička analiza, omogućava razlikovanje bolesnika koji boluju od epilepsije od bolesnika sa PNEN. Iako deluje na prvi pogled nezasnovano, poremećaji koji se ovako prikazuju su u punoj saglasnosti sa psihološkim osnovom poremećaja koji pokreću PNEN. Podudarnost dijagnoze PNEN postavljene pomoću lingvističke analize sa dijagnozom postavljenom pomoću video-EEG-a je 85% (Reuber M, 2009).

Dijagnostikovanje PNEN: interiktalna elektroencefalografska ispitivanja

Standardni EEG, EEG posle deprivacije spavanja i Holter EEG su od minimalnog značaja za dijagnostikovanje PNEN. Interiktalni EEG je uvek normalan kod 15%, povremeno kod 50% bolesnika sa dokazanom epilepsijom (Binnie CD, 1999). Sa druge strane, interiktalni EEG sadrži mnogobrojne „šiljolike“ promene bez patološkog značaja poput benignih EEG obrazaca, oštre aktivnosti pospanosti i spavanja, hipnagogne hipersinhronije, POST-a, verteks zubaca, oštrih talasa neonatalnog EEG-a, artefakata i sl. Ovim beznačajnim neiktalnim promenama, u kontekstu napada za koje ispitivač nije svestan da predstavljaju PNEN, može da se da prekomeran i nepripadajući značaj i da se postavi pogrešna dijagnoza epilepsije koja ne postoji ili pogrešna dijagnoza komorbiditeta epilepsije (koja ne postoji) i PNEN (Benbadis SR, 2007). Ako je interiktalni EEG jasno pozitivan to govori u prilog postojanja epilepsije, a ako je negativan, to ne govori protiv njenog postojanja. A ni jedan ni drugi EEG nalaz ne govore ništa o eventualnom postojanju PNEN. Dakle, interiktalni EEG nije od pomoći u postavljanju dijagnoze PNEN.

Dijagnostikovanje PNEN: dokazati da nije epileptički napad a da jeste PNEN

Video-EEG telemetrija je ekonomičan metod za dijagnostikovanje PNEN, obzirom da je dosta verovatno da će tokom nekoliko dana registrovanja zaista i biti snimljen spontani događaj za koji se veruje da je PNEN. Više od 50% bolesnika će dobiti PNEN u prvih 48 časova snimanja (Parra J, 1998). Glavne pozitivne karakteristike dobijamo od video snimka napada, u kome prepoznamo opisane kliničke karakteristike PNEN. U istovremeno snimljenom EEG-u konstatujemo da ne postoji iktalni epileptiformni korelat (što je ponekada otežano zbog prisustva artefakata), čime isključujemo da je bilateralni motorni napad epileptičke prirode. Potrebno nam je da znamo da li je PNEN koji je snimljen tipičan za bolesnika ili se sada javio prvi put (ili se javlja samo sporadično). Zato je potrebno svedočenje osoba koje su upoznate sa napadima bolesnika. Ukoliko takva osoba postoji i posle gledanja video-snimka registrovanog napada potvrdi da je to uobičajeni napad bolesnika, donosi se zaključak da registrovani PNEN predstavlja osnovnu bolest našeg pacijenta (Duncan R, 2010). Ovakav postupak sa spontanim registrovanjem je pouzdan u prepoznavanju PNEN koji se mani-

festuje bilateralnim motornim manifestacijama, kod kojih su kliničke karakteristike po pravilu saglasne sa PNEN, a EEG, ako je negativan sigurno isključuje epileptički napad. Problemi nastaju ako se registruju (monosimptomatski) događaji sa minimalnim ili fokalnim motornim manifestacijama ili periodom nereaktivnosti, kod kojih je EEG i kada se radi o epileptičkim napadima skoro uvek negativan zbog male površine mozga koja je zahvaćena iktalnim pražnjenjem. Ovakvi „napadi“ mogu da podsećaju ne samo na epileptičke napade, već i na parosomnije, sinkope ili različito motivisane ili izazvane normalne fenomene.

Problem je što biološki marker za PNEN ne postoji, a ne postoji ni dijagnostički „zlatni“ standard pomoću kojeg može da se postavi objektivna dijagnoza bez obzira na način kako se poremećaj manifestuje. U nedostatku biološkog markera, sledeći po snazi kriterijum da bi se za neki događaj reklo da je PNEN je saglasnost između eksperata („interrater reliability“) u tumačenju video-EEG-a. Iako je posle biološkog markera to najsnažniji kriterijum, značajno je opterećen subjektivnošću interpretatora. U jedinom istraživanju urađenom do sada o saglasnosti eksperata o tome da li se radi ili ne o PNEN, gledajući ukupno za sve slučajeve, saglasnost između eksperata je umerena (faktor $\kappa=0,57$; $95\%IP=0,39-0,76$). Ali za najtipičnije slučajeve (koji veoma liče na PNEN), kojih je bilo 54%, saglasnost je vrlo dobra ($\kappa=0,86$), dok je za sve slučajeve koji nisu bili veoma atipični (77% bolesnika) saglasnost bila dobra ($\kappa=0,76$). Problem za saglasnost između eksperata postoji u značajnoj meri samo za ređe atipične (monosimptomatske) slučajeve (Benbadis SR, 2009). Dakle, spontano registrovanje PNEN (najčešće tokom video-EEG telemetrije) koje nam daje podatke o iktalnoj semiologiji i o iktalnom EEG-u u „atipičnim“ slučajevima ne omogućava da se postavi nedvosmislena dijagnoza. U takvim slučajevima definitivnu dijagnozu potvrđuje test provokacije PNEN.

Dijagnostikovanje PNEN: test provokacije PNEN

Test provokacije PNEN treba da ustanovi direktnu vezu između sugestije i pojave PNEN tako što primena (psihološke) sugestije sa kratkom latencom (u minutima) izaziva habitualni napad koji ima kliničke karakteristike PNEN, a koji u EEG-u ne sadrži iktalne epileptiformne promene. Su-

gestija podrazumeva pripremu pacijenta za test tako što se tokom snimanja video-EEG-a, sa pacijentom detaljno analiziraju svi elementi njegovog habitualnog napada čime se uspostavlja dodatno poverenje. Potom se pacijentu rečima nagovesti da se očekuje da će u sledećim trenucima tokom snimanja da se javi napad. Ukoliko se to ne desi u sledećih par minuta, primenjuje se „pojačana“ sugestija, tj. primenjuje se placebo za koji se kaže da ima privremeno dejstvo da izazove kratak napad neposredno posle primene. Sama tehnika sugestije (primene placeba) može da bude različita, od persuazije i ubeđivanja rečima, preko parenteralne (s.c, i.m, ili i.v.) primene fiziološkog rastvora za koji se kaže da ima kratko „prokonvulzivno“ dejstvo, postavljanje alkoholne gaze na vrat, postavljanje zvučne viljuške na pglavinu, udisanje isparenja amonijaka ili alkohola, do fotostimulacije ili hiperventilacije i sl. Zajedničko za tehnike provokacije je da je suština testa provokacije u psihološkoj sugestiji, a ne u načinu na koji se sugestija primenjuje. Korist od testa je ogromna. Senzitivnost testa provokacije PNEN je 90%, a specifičnost 99% (Benbadis SR, 2000). Kod 93% bolesnika test provokacije PNEN je pozitivan posle prvog pokušaja sugestije, što se u skoro 100% slučajeva dešava kod bolesnika čiji se PNEN karakterišu hipermotornom kliničkom semiologijom i koji često referišu van napada varijabilne kognitivne i afektivne simptome (Chen DK, 2011). Dakle, test provokacije PNEN ima nesumnjiv značaj u postavljanju definitivne dijagnoze PNEN u svim spornim slučajevima (Benbadis SR, 2009).

U stručnim krugovima se dugo odvija ekstenzivna debata o tome da li je izvođenje testa provokacije PNEN neetično. Postoje razni nivoi na kojima se definišu zamerke, od toga da se pacijent zavodi neistinom o dejstvu placeba, do psihodinamskih analiza prevare kojom se izaziva PNEN. Osnovna zamerka je u samom pokretanju PNEN koji obuhvata poremećen razvoj ličnosti obolele osobe usled zlostavljanja ili zanemarivanja tokom razvojnog perioda (o ovom problemu neće biti više reči u ovom tekstu). Naime, u razvojnog periodu neka važna osoba od koje je dete sa pravom očekivalo zaštitu, pažnju i pomoć je izneverila poverenje bolesnika (zlostavljanje, zanemari-

vanje ili odbacivanje), što je pokrenulo lanac događaja koji su rezultovali pojavom PNEN. U trenutku dijagnostičkog postupka, tj. tokom izvođenja testa provokacije, PNEN, lekar, u koga bolesnik ima poverenje vara primenom „lažnog“ testa čime se ponavlja prevara koja je u srži bolesti (Chen DK, 2011). Problem predstavljaju i bolesnici sa epilepsijom koji su anksiozni i/ili izraženo sugestibilni, kod kojih može da se provocira nehabitualni (izolovani) PNEN, čime bolesnik „udovoljava“ svom „poštovanom“ lekaru. Argumenti za dalju primenu testa su ipak veoma snažni. Test provokacije je dijagnostički test kojim se oponaša prirodno javljanje bolesti (PNEN), a sličnih primera ima u mnogim drugim disciplinama medicine (na primer, unošenje supstance na koju je osoba alergična da bi se dokazala alergija, poput kožnih alergijskih testova).

Uz pomoć testa provokacije PNEN se postavlja pouzdana dijagnoza bolesti, što omogućava ciljano lečenje. Provocirani PNEN se ne događa spontano već je programirana, što sa višim dijagnostičkim značajem ukazuje na psihogenu osnovu poremećaja. U fenomenološkom smislu, test je superioran kod osoba kod kojih se spontani PNEN javljaju retko kao i kod PNEN koji liče na jednostavne fokalne napade i kada iktalni EEG ne može da se interpretira. Korist od dobijanja precizne dijagnoze prevazilazi potencijalnu štetu (Benbadis SR, 2009).

Zaključak

PNEN predstavlja značajan problem u neurološkoj praksi, jer površno podsećaju na epileptičke napade. Precizno gledajući, semiologija PNEN nije haotična kombinacija simptoma i znakova, već se PNEN ispoljava na nekoliko karakterističnih kliničkih obrazaca koji su svojstveni i lako prepoznatljivi, što omogućava da se razvrstaju u nekoliko posebnih kliničkih formi koje su velikim delom karakteristične za pojedine varijante po čemu, zapravo, PNEN ne liče na najveći broj tipova epileptičkih napada.

Nijedna pojedinačna karakteristika, gledajući izolovano, nije patognomonična za dijagnozu PNEN. Na PNEN treba da se posumnja ako se uoči „pravilo broja 2“ (bar 2 napada nedeljno, bar 2 leka nisu bila efikasna, bar 2 EEG su

normalna). Rana evaluacija bolesnika sa naizgled refraktarnim napadima je presudna za dijagnozu, ako se pod video-EEG telemetrijom registruje spontani PNEN ili ako se u spornim slučajevima testom provokacije PNEN indukuje habitualni PNEN.

O drugim važnim karakteristikama PNEN (uzroci, patogeneza, epidemiologija, lečenje i prognoza) će biti reči u nekom drugom tekstu.

Reference

1. Benbadis SR, Johnson K, Anthony K, Caines G, Hess G, Jackson C, Vale FL, Tatum WO 4th. Induction of psychogenic nonepileptic seizures without placebo. *Neurology* 2000;55:1904-1905.
2. Benbadis SR, LaFrance Jr WC, Papandonatos GD, Korabathina K, Lin K, Kraemer HC, for the NES Treatment Workshop. Interrater reliability of EEG-video monitoring. *Neurology* 2009;73:843-846.
3. Benbadis SR, Wolgast BR, Goren H, Brenner S, Fouad-Tarazi F. Value of tongue biting in the diagnosis of seizures. *Arch Intern Med* 1995;155:2346-2349.
4. Benbadis SR. Misdiagnosis of epilepsy due to errors in EEG interpretation. *Pract Neurol* 2007;7:323-325.
5. Benbadis SR. Provocative techniques should be used for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2009;152:106-109.
6. Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1671-1697.
7. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology. *Epilepsia* 2001;42:1212-1218.
8. Brown RJ, Syed TU, Benbadis S, LaFrance W Jr, Reuber M. Psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior* 2011;22:85-93.
9. Chen DK, Izadyar S, Collins RL, Benge JF, Lemaire AW, Hrachovy RA. The effective and ethical use of voluntary induction of psychogenic drop attacks in a patient with idiopathic generalized epilepsy. Induction of psychogenic nonepileptic events: success rate influenced by prior induction exposure, ictal semiology, and psychological profiles. *Epilepsia* 2011;52:1063-1070.
10. Davis BJ. Predicting nonepileptic seizures utilizing seizure frequency, EEG, and response to medication. *Eur Neurol* 2004;51:153-156.
11. Driver-Dunkley E, Stonington CM, Locke DE, Noe K. Comparison of psychogenic movement disorders and psychogenic nonepileptic seizures: is phenotype clinically important? *Psychosomatics* 2011;52:337-345.
12. Duncan R. Psychogenic nonepileptic seizures: diagnosis and initial management. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1803-1809.
13. Dworetzky BA, Bubrick EJ, Szafarski JP, Non-Epileptic Seizure Task Force. Nonepileptic psychogenic status: markedly prolonged psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2010;19:65-68.
14. Gröppel G, Kapitany T, Baumgartner C. Cluster analysis of clinical seizure semiology of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2000;41:610-614.
15. Harden CL, Burgut FT, Kanner AM. The diagnostic significance of video-EEG monitoring findings on pseudoseizure patients differs between neurologists and psychiatrists. *Epilepsia* 2003;44:453-456.
16. Hubsch C, Baumann C, Hingray C, Gospodar N, Vignal JP, Vespignani H, Maillard L. Clinical classification of psychogenic non-epileptic seizures based on video-EEG analysis and automatic clustering. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:955-960.
17. Lesser RP. Psychogenic seizures. *Neurology* 1996;46:1499-507.
18. Parra J, Kanner AM, Iriarte J, Gil-Nagel A. When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? *Epilepsia* 1998;39:863-867.
19. Reuber M et al. Using interactional and linguistic analysis to distinguish between epileptic and psychogenic nonepileptic seizures: a prospective, blinded multirater study. *Epilepsy Behav* 2009;16:139-144.
20. Scull DA. Pseudoseizures or non-epileptic seizures NES; 15 synonyms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:200.
21. Seneviratne U, Reutens D, D'Souza W. Stereotypy of psychogenic nonepileptic seizures: insights from video-EEG monitoring. *Epilepsia* 2010;51:1159-1168.
22. Shorvon SD. Status Epilepticus: its Clinical Form and Treatment in Children and Adults. Cambridge University Press, Cambridge, 1994. ISBN 0 521 42065 2. 382.
23. Spitz MA, Vercueil L, Dubois-Teklali F. Pseudostatus epilepticus: a severe complication of psychogenic nonepileptic seizures PNES in children. *Arch Pediatr* 2012;19:47-50.
24. Syed TU, LaFrance WC Jr, Kahrman ES, Hasan SN, Rajasekaran V, Gulati D, Borad S, Shahid A, Fernandez-Baca G, Garcia N, Pawlowski M, Laddenkemper T, Amina S, Koubeissi MZ. Can semiology predict psychogenic nonepileptic seizures? A prospective study. *Ann Neurol* 2011;69:997-1004.
25. Veith I. Hysteria. The History of a Disease, 1965; LaFrance CW and Benbadis SL. Contemporary Issues in Neurological Practice, Neurology, 2010;75:84-88.

NAJAVA

Škola nevoljnih pokreta**Datum:** 12 – 13.10.2012. godine**Mesto održavanja:** Eko centar, Palić**Opis**

U drugoj nedelji oktobra održaće se 1. škola nevoljnih pokreta u organizaciji Društva mladih neurologa Srbije. Škola će se održati na Paliću, a predviđeno je da traje 2 dana.

Prvog dana škole polaznici će imati prilike da se upoznaju sa osnovnim elementima etiologije, patogeneze, diferencijalne dijagnoze i terapijskog pristupa obolelima od Parkinsonove bolesti i drugih oblika parkinsonizma. Za drugi dan je predviđeno upoznavanje sa drugim tipovima nevoljnih pokreta kakvi su distonija, tremor, horeja, spinocerebelarne ataksije, mioklonus kao i drugim, ređim tipovima nevoljnih pokreta. Edukativne aktivnosti će obuhvatiti predavanja lekara sa posebnim interesom i iskustvom za bolesti nevoljnih pokreta, zatim video sesije prikaza slučajeva, kao i interaktivan deo programa u kome bi polaznici škole sami diskutovali fenomenologiju, diferencijalnu dijagnozu, dijagnostičke i terapijske postupke obolelih od različitih tipova nevoljnih pokreta.

Predavanja, koja su predviđena za prepodnevni deo programa osmišljena su tako da predoče pre svega praktičan i pragmatičan pristup prepoznavanju, dijagnozi i terapiji različitih tipova nevoljnih pokreta. Pored video prikaza fenomenologije nevoljnih pokreta, koji će biti prikazani tokom samih predavanja, u popodnevnom delu programa je predviđeno održavanje video-sesija nevoljnih pokreta tokom kojih će, osim fenomenologije, biti razmatrane dijagnostičke i terapijske dileme kod konkretnih, kako svakodnevnih, tako i ređih tipova nevoljnih pokreta. Teme video sesija će pratiti tematiku predavanja, odnosno prvog dana škole slučajevi će se odnositi na parkinsonizam, a narednog dana na ostale tipove nevoljnih pokreta. U večernjim satima je predviđen neformalniji deo programa, u kome će se polaznici škole takmičiti u znanju iz nevoljnih pokreta, pono-

vo pomoću prikaza zanimljivih slučajeva. U nameri da što je moguće više prilagodimo program potrebama polaznika škole mole se zainteresovani lekari da iznesu svoje predloge o temama koje bi želeli da se posebno obrade, kao i da, ukoliko žele, pripreme i sopstvene slučajeve koji bi zajednički pro-diskutovali.

Program:

10.00-10.15 Uvodna reč – Vladimir S. Kostić
 10.15-10.45 Funkcionalna neuroanatomija
 BG: motorna kontrola – Tihomir Ilić
 10.45-11.15 Parkinsonova bolest: definicija, kriterijumi za dijagnozu, epidemiologija – Marina Svetel
 11.15-11.45 Nemotorne manifestacije Parkinsonove bolesti – Elka Stefanova
 11.45-12.15 Pauza
 12.15-12.45 Etiologija i patogeneza Parkinsonove bolesti – Vladimir Kostić
 12.45-14.00 Video sesija: Motorne manifestacije Parkinsonove bolesti (neposredno učešće polaznika škole u vidu diskotovanja prikazanih slučajeva)
 Moderator: Vladimir S. Kostić
 Video prikazi: Igor Petrović, Aleksandra Tomić, Vladana Marković, Tanja Stojković, Nikola Kresojević, Iva Stanković
 14.00-15.00 Pauza – ručak
 15.00-15.30 Terapija rane faze Parkinsonove bolesti – Tihomir Ilić
 15.30-16.00 Terapija uznapredovale faze Parkinsonove bolesti – Marina Svetel
 16.00-17.00 Video sesija: Komplikacije hronične dopaminergičke terapije – (neposredno učešće polaznika škole u vidu diskotovanja prikazanih slučajeva)
 Moderator: Vladimir S. Kostić
 Video prikazi: Igor Petrović, Aleksandra Tomić, Vladana Marković, Tanja Stojković, Nikola Kresojević, Iva Stanković, Aleksandar Ješić
 17.00-17.30 Pauza
 17.30-18.00 Diferencijalna dijagnoza parkinsonizma – Igor Petrović
 20.00 Večera – kviz, prikazi interesantnih slučajeva
Subota, 13. oktobar 2012.
 9.00-9.30 Tremor – Nataša Dragašević-Mišković
 9.30-10.00 Distonija – Marina Svetel
 10.00-10.30 Mioklonus – Dragoslav Sokić

10.30-11.00 Pauza
 11.00-11.30 Horeja i balizam – Igor Petrović
 11.30-12.00 Tikovi i psihogeni nevoljni pokreti – Elka Stefanova
 12.00-13.00 Pauza – ručak
 13.00-15.00 Video-sesija: Prikazi slučajeva različitih nevoljnih pokreta – (neposredno učešće polaznika škole u vidu diskotovanja prikazanih slučajeva)
 Moderator: Vladimir S. Kostić
 Prikazi slučajeva: Igor Petrović, Aleksandra Tomić, Vladana Marković, Tanja Stojković, Milica Ječmenica-Lukić, Nikola Kresojević, Iva Stanković, Aleksandar Ješić

Prijava do 20. 07.2012. putem imejl adrese: edukacija@drustvoneurologasrbije.org

Novine u terapiji neuroloških oboljenja**Datum:** 30.11.2012. godine**Mesto održavanja:** Kragujevac**Opis:**

Kraj XX veka karakteriše multidisciplinarni pristup svim oblastima neurologije, čime su ostvareni preduslovi i za uspešan terapijski pristup. Poslednja decenija XX veka nazvana je „Decenijom mozga“ između ostalog i zbog uspeha na polju lečenja neuroloških bolesti. Prve godine novog milenijuma donele su, prevashodno zahvaljujući molekularno-genetičkim istraživanjima, nove terapijske strategije u gotovo svim oblastima neurologije. Srpska neurologija poslednjih nekoliko godina, prateći napredak svetske neurologije, konačno ima na tržištu najsavremenije lekove za gotovo sve oblasti neurologije koji joj do sada nisu bili dostupni. Jednodnevni simpozijum o terapijskim novinama u neurologiji biće prilika da se sa istim i upoznate.

Za sve navedene aktivnosti naknadno, po dobijanju odgovarajućih informacija od strane lokalnih organizacionih odbora, saopštićemo tačno vreme i mesto održavanja, kao i detaljan program stručnog skupa.

Kontakt osoba: Milutin Petrović;
 imejl: millutin@msn.com

Program:

10:00-10:15 Miroslav Stojanović: Svečano otvaranje i upoznavanje sa Klinikom za neurologiju KC „Kragujevac“
 10:15-10:35 Gordana Tončev: Terapijske restrikcije u hroničnim neurološkim bolestima
 10:35-10:55 Jasna Zidverc-Trajković: Da li su triptani uvek efikasni u lečenju migrene?
 10:55-11:15 Svetlana Simić: Da li je botulinski toksin koristan u terapiji glavobolje?
 11:15-11:35 Ivana Basta: Terapija perifernog neuropatskog bola
 11:35-11:45 Diskusija
 11:45-12:00 Pauza
 12:00-12:20 Ljiljana Beslač-Bumbaširević: Novi anti-tikoagulantni i antiagregacioni lekovi u ranoj profilaksi moždanog udara
 12:20-12:40 Dejana Jovanović: Mehanička rekanalizacija, stent, intraarterijska ili intravenska tromboliza u lečenju akutnog ishemijskog moždanog udara – šta je dokazano?
 12:40-13:00 Marija Žarkov: Tranzitorni ishemijski atak - novine u urgentnom zbrinjavanju
 13:00-13:20 Ranko Raičević: Terapija sindroma intrakranijalne hemoragije – nove preporuke
 13:20-13:40 Marina Svetel: Terapija nemotornih simptoma parkinsonizma
 13:40-13:50 Diskusija
 13:50-14:05 Pauza
 14:05-14:25 Slobodan Vojinović: Nove terapije koje modifikuju prirodan tok multiple skleroze
 14:25-14:45 Aleksandar Ristić: Savremeni principi nemedikamentozne terapije epilepsija
 14:45-15:05 Stevo Lukić, prof. dr Mirjana Spasić-Antiepileptična terapija – novi mehanizmi dejstva
 15:05-15:25 Svetlana Miletić-Drakulić: Neurološki poremećaji udruženi sa nedostatkom vitamina B1: značaj rane terapije za ishod bolesti
 15:25-15:45 Toplica Lepić: Novine u terapiji primarnih tumora mozga
 15:45-15:55 Diskusija

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>

