



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2013.
5-6. broj

IX/XV Kongres neurologa Srbije
sa međunarodnim učešćem
Beograd, 14-16.11.2013.

Izveštaj sa „Škole hirurgije
epilepsije” – Mećavnik

Prva škola cerebrovaskularnih
bolesti

Lokalizacioni i lateralizacioni
značaj periiktalnih vegetativnih
znakova kod fokalnih epilepsija

Senzorski sistem za detekciju
i klasifikaciju freezing epizoda
kod pacijenata obolelih od
Parkinsonove bolesti



SINAPSA

SADRŽAJ

4 DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE

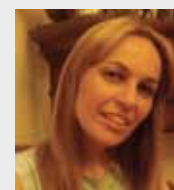
6 Izveštaj dobitnika stipendije
„LAZA K. LAZAREVIĆ“ 2012. GODINE10 Izveštaj
IZVEŠTAJ SA 37. SEKCIJE UDRUŽENJA NEUROLOGA REPUBLIKE SRPSKE11 Stručni rad
IKTALNA DISTONIJA I SEKUNDARNA GENERALIZACIJA KOD EPILEPSIJE TEMPORALNOG REŽNJA: VIDEO-EEG STUDIJA16 Oglas
SVAKI DAN, SVAKO DOBRO! HEMOFARM, FARMACEUTSKI LIDER17 Revijalni članak
LOKALIZACIONI I LATERALIZACIONI ZNAČAJ PERIIKTALNIH VEGETATIVNIH ZNAKOVA KOD FOKALNIH EPILEPSIJA21 Izveštaj
IZVEŠTAJ SA SASTANKA NEUROLOŠKE SEKCIJE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVAPrikaz slučaja
SPAŽAM KONVERGENCIJE: IZMEĐU PRAVE I LAŽNE SLABOSTI OKULOGIRA24 Oglas
GOODWILL PHARMA, 10 GODINA SA VAMA!26 Stručni rad
SENZORSKI SISTEM ZA DETEKCIJU I KLASIFIKACIJU FREEZING EPIZODA KOD PACIJENATA OBOLELIH OD PARKINSONOVE BOLESTI30 Izveštaj
IZVEŠTAJ SA SASTANKA „ŠKOLA HIRURGIJE EPILEPSIJE“32 Revijalni članak
MIOTONIČNA DISTROFIJA TIP 1
STOGODIŠNJE ISKUSTVO43 Izveštaj
IZVEŠTAJ SA SASTANKA „ADRIATIC NEUROLOGY FORUM“44 Najava
DRUGA ŠKOLA DMNS
PRVA ŠKOLA CEREBROVASKULARNIH BOLESTI46 Najava
IX/XV KONGRES NEUROLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEMREČ PREDSEDNIKA
DRUŠTVA
NEUROLOGA SRBIJE

Poštovane kolege,

Početni meseci 2013. godine kao da su namenjeni pripremama za ostali deo godine, kada nas pre svega čeka Kongres neurologa Srbije. Održaće se u novembru u Beogradu, sa glavnim temama: dečja neurologija, bolesti perifernog nervnog sistema i mišića, cerebrovaskularne bolesti i nove dijagnostičke metode u neurologiji. Dan pre početka Kongresa održaće se jedan broj kurseva za inovaciju znanja. Ali, da sam izbor ne bi bio samo subjektivna odluka Naučnog odbora, veoma je važno da svi, a posebno mladi neurolozi Srbije, jasno ukažu na teme i pitanja za koja su zainteresovani. Na samom Kongresu će DMNS imati i svoje prepoznatljivo mesto, vreme i ulogu. Pored toga, u oktobru će se održati i II škola za mlade neurologe (tema: cerebrovaskularne bolesti) i lično ne sumnjam da će se kvalitet prethodne nadmašiti.

Najzad, od posebne važnosti za sve neurologe Srbije je i konstituisanje Komisije za neurologiju pri Ministarstvu zdravlja Republike Srbije. Način na koji su koncipirane ove komisije i njihov rad obećava da će biti mnogo lakše da se naši interesi artikulišu, da se kompetentno ukaže na strateške probleme, ali i učestvuje u njihovom rešavanju. Među prvim zadacima će svakako biti pisanje Nacionalne strategije za prevenciju i lečenje cerebrovaskularnih bolesti i izrada algoritma za racionalnu dijagnostiku multiple skleroze. Ne treba da Vam obećavam da je to samo početak!

Vladimir S. Kostić

REČ PREDSEDNIKA
DRUŠTVA MLADIH
NEUROLOGA SRBIJE

Drage kolege,

Nismo stali sa aktivnostima unutar Društva mladih neurologa Srbije ni u proteklih šest meseci. Izdvojila bih formiranje softverskog rešenja za vođenje evidencije o članovima Društva – NeuroTim – koje je najpre osmišljeno radi unapređenja kvaliteta i brzine poslovnih procesa u Društvu.

Još važnija novina je nova mogućnost edukacije za sve članove DMNS definisana programom koji je ekvivalentan sličnim programima Evropske federacije neuroloških društava. U pitanju je razmena „Odeljenje na odeljenje“ koja omogućava jednomesečni boravak u nekom od naprednijih neuroloških centara širom Srbije. Pozivamo vas da pomognete u daljem razvoju Društva, a sve vaše ideje možete poslati putem mejl adrese: kontakt.dmns@drustvoneurologasrbije.org

Olivera Stojiljković

REČ RECENZENTA

Poštovani Urednici,

Sinapsa pokazuje da je živ časopis jer kao i ljudi, povremeno je u formi, povremeno se zamori. Treći broj je u maloj defanzivi. Autori, ne uredništvo su bili manje aktivni, pa neki naručeni radovi nisu pristigli. To su iskoristili epileptolozi i priložili tekstove o uspehu „Škole hirurgije epilepsije“ na Mečavniku, opis boravka dr Hadžiosmanović-Gec u centru „Claudio Munari“ u Milanu, rad o iktalnoj distoniji i periktalnim vegetativnim znacima. Servisne informacije su korisne: danas je lako saznati adresu i telefon svakog kolege obzirom da je društvo neurologa formiralo registar članova kome se jednostavno pristupa preko web portala. Izveštaji sa stručnih sastanaka su živahni i ukrašeni ličnim bojama i stilom referenta koji je na njemu učestvovao. Čitalac može da uživa u prikazu slučaja spazma akomodacije ili interpretaciji razloga za veliki uspeh slika Kloda Monea, za koga je dr Stojan Perić utvrdio da je možda bolovao od katarakte kao izraz frustrne forme miotoničke distrofije, koja je utvrđena kod njegovih potomaka. Po tradiciji, najavljena su i dva važna sastanka, „Škola cerebrovaskularnih bolesti“ na Paliću i IX/XV kongresu neurologa Srbije u Beogradu. I dalje dobar vetar duva u jedra Sinapse koja hrabro grabi napred.



Dragoslav Sokić

REČ RECENZENTA

Poštovano Uredništvo,

Čitanjem poslednjeg broja „Sinapse“ sve više sam uvjeren da je Društvo neurologa Srbije napravilo izvanredan potez kada je povjeralo organizaciju, pisanje i pripremu ovog časopisa mladim neurolozima.

Naime, Sinapsa je iz broja u broj sve bolja, sadržajna, uz već dostignuti standard u kvalitetu radova. Ponoviti svoja zapažanja da radovi iz Sinapse mogu i trebalo bi biti publikovani u ozbiljnim stručnim časopisima regije i šire. Iz svih ovih razloga, ali i brojnih nepobrojanih želim da se nastavi na ovaj način, na zadovoljstvo svih nas koji volimo neurologiju i neuronauku.



Ranko Raičević

REČ PREDSEDNIKA
ODBORA ZA MEDIJE

Poštovane kolege,

Ranije održan Kurs hirurgije epilepsije u Mečavniku je jedan od najvažnijih ovogodišnjih događaja za neurološku javnost sa ovih prostora, i kao takav je bio pomno i zaslužno ispraćen. Tekstovi u ovom dvobroju Sinapse su pod jasnim uticajem tog događaja i drago nam je zbog toga. Ipak, tematska opredeljenost časopisa, iako nenamerna, može biti nametljiva i ja vam se u ime Uredništva iskreno izvinjavam zbog toga. Vi, naši čitaoci, zaslužujete raznovrsnije teme u okviru jednog izdanja.

Moram napomenuti da ova situacija nije posledica puke ležernosti uredništva. Odbor za medije DMNS je struktura koja je okupila vredne mlade ljude i do sada smo uspevali da uz mnogo rada uspešno rešimo većinu zadataka i zamisli. Međutim, za efikasan rad sa odličnim rezultatima za Društvo u celini nije dovoljan samo entuzijazam pojedinaca, već i Vaša pomoć.

Stoga Vas molim da se angažujete na način koji će najbolje prezentovati Vas i Vaš region – šaljite Vaše publikacije. Kontaktirajte Odbor za medije za dalje instrukcije. Osim toga, predložite, kritikujte, hvalite...

Sa željom da nam naredni broj isprati konstruktivan trend koji Društvo u celini forsira, i obećanjem nekih pozitivnih novosti u bliskoj budućnosti, srdačno Vas pozdravljam!



Jelena Savić

info@drustvoneurologasrbije.org
www.drustvoneurologasrbije.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
Pretplata: besplatan časopis
Distribucija: putem medicinskih predstavnika farmaceutskih kompanija
Štampa: Čikoš štampa doo, Subotica, 500 primeraka

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

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

DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS

O radu Društva mladih neurologa Srbije

Jedan od prvih i neizostavnih koraka u procesu konstituisanja Društva mladih neurologa Srbije bio je usmeren ka prikupljanju podataka svih potencijalnih članova Društva. Na današnji dan konstituisali smo i sveobuhvatnu bazu podataka koju smo pohranili u specijalno dizajnirani program, NeuroTim. Sistem NeuroTim je softversko rešenje za vođenje evidencije o članovima Društva neurologa Srbije. Koristi ga Odbor za članstvo radi unapređenja kvaliteta i brzine poslovnih procesa u Društvu.

Osnovne funkcije sistema su:

- Logovanje na rad sa sistemom preko kombinacije korisničko ime/lozinka.



- Evidencija članova, pri čemu se osim osnovnih podataka za svakog člana vode njegove oblasti interesovanja i edukacije na kojima je prisustvovao u okviru Društva.
- Evidencija uplata članarine, koja može biti preko administrativne zabrane – automatski, polugodišnja ili godišnja. Na osnovu redovnosti uplata izvršava se automatsko ažuriranje statusa člana (Aktivan/Neaktivan).
- Evidencija privatnih i državnih Ustanova. U siste-

mu trenutno postoji 10 Regiona i svaki Grad pripada nekom Regionu, a svaka Ustanova pripada nekom Gradu.



- Evidencija organizovanih Edukacija.
- Detaljne pretrage članova po različitim kriterijumima, čime članovi Odbora za članstvo brzo dobijaju informacije od interesa.



- Mogućnost izvoza odabranih podataka u Excel i formiranje liste mejl adresa za slanje različitih obaveštenja, poziva i slično.

Sistem predviđa evidenciju dve kategorije članova, mlađih i starijih od 40 godina, pri čemu član automatski prelazi u kategoriju starijih od 40 godina kada napuni 41 godinu.

Rešenje je realizovano kao proširiva Web aplikacija za rad u višekorisničkom okruženju. Već danas se rade unapređenja kao što je realizacija funkcionalnosti automatskog unosa člana sa *online* pristupnice, koja je realizovana na sajtu Društva. Na ovaj način će se unaprediti proces unosa novih članova u NeuroTim sistem.

Prema potrebama Društva, dizajn i razvoj NeuroTim sistema realizovao je Milan Stefanović, kome se ovom prilikom iskreno zahvaljujemo na odličnoj saradnji i pomoći.

Nadalje, ogroman doprinos u konstituisanju ovog sistema dugujemo Jeleni Perović, Tamar Švabić Međedović, Veliboru Joliću, Maji Budimkić Stefanović, kao i svim kolegama koji su učestvovali u prikupljanju podataka o neurolozima širom Srbije, Republike Srpske i Crne Gore.

U zaključku, NeuroTim predstavlja dinamički sistem, koji svakodnevno usavršavamo kako bismo svojim članovima najpre obezbedili što bolju informisanost o svim aktivnostima u vezi sa radom stručne neurološke javnosti. Za nas je od posebnog značaja da greške u svom radu svedemo na minimum i smatramo da će nam ovaj sistem upravo to i omogućiti!

Subotica, Olivera Stojiljković

NOVA MOGUĆNOST

RAZMENA „ODELJENJE NA ODELJENJE” – SRBIJA

Društvo neurologa Srbije je u prioritete svog delovanja uvrstilo edukaciju kroz praktičan rad. Imajući u vidu raznolikost u tehničkoj opremljenosti i kadrovskim potencijalima neuroloških institucija i odeljenja u našoj državi, a u cilju što ujednačenijeg edukacionog progressa, Društvo neurologa Srbije planira otpočinjanje programa „Odeljenje na odeljenje”. Ovim programom, ekvivalentno sličnim programima Evropske federacije neuroloških društava, želimo da mladim neurolozima koji rade u sredinama čiji su resursi niži od prosečnih u Republici Srbiji, pružimo mogućnost podele iskustva u radu u drugim, tehnološki naprednijim centrima. Projekat razmene „Odeljenje na odeljenje” – Srbija omogućava mladim neurolozima, lekarima na specijalizaciji iz neurologije i doktorima medicine koji rade na odeljenjima neurologije u Srbiji, Republici Srpskoj i Crnoj Gori da posete odeljenja neurologije u zdravstvenim centrima u Srbiji u cilju profesionalne edukacije.

Uslovi za dobijanje stipendije:

Kandidat može biti lekar, aktivni član DMNS, volonter, istraživač/saradnik na projektu, klinički lekar/sekundarac, specijalizant, specijalista mlađi od 40 godina na odeljenju neurologije zdravstvene ustanove u Srbiji, Republici Srpskoj ili Crnoj Gori. Predviđen je boravak u trajanju od mesec dana.



OBRAZAC PRIJAVE - KONKURS ZA RAZMENU „ODELJENJE NA ODELJENJE” - SRBIJA

| Podaci o kandidatu | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Ime i prezime | |
| Datum rođenja | |
| Broj licence | |
| Broj članske karte DMNS | |
| Adresa | |
| Telefon | |
| e-mail | |
| Status u matičnoj ustanovi volonter, klinički lekar, specijalizant, specijalista | |
| Dužina radnog i/ili volonterskog staža | |
| Oblast interesovanja | |
| Podaci o matičnoj ustanovi | |
| Naziv ustanove | |
| Adresa | |
| Ime i prezime, zvanje, direktora ustanove/načelnika odeljenja | |
| E-mail, broj telefona ili faksa direktora/načelnika | |
| Nivo zdravstvene zaštite | |
| Podaci o ustanovi od interesa za boravak | |
| Naziv ustanove | |
| Adresa | |
| Ime i prezime, zvanje direktora ustanove/načelnika odeljenja | |
| E-mail, broj telefona ili faksa direktora/načelnika | |
| Ime i prezime, zvanje mentora | |
| E-mail, broj telefona ili faksa osobe pod čijim se mentorstvom planira edukacija | |
| Nivo zdravstvene zaštite | |

Za troškove smeštaja i boravka obezbeđena su sredstva u iznosu od 300 EUR (dinarska protivvrednost). Za vreme korišćenja jednomesečne edukacije, kandidatu je neophodno obezbediti plaćeno odsustvo.

Konkurisanje se obavlja popunjavanjem i prilažanjem:

- aplikacionog formulara;
- kratke biografije;
- kopije identifikacionog dokumenta sa fotografijom;
- pisma preporuke od strane načelnika matičnog odeljenja;
- motivacionog pisma koje bi trebalo da sadrži naziv ustanove u kojoj je planiran boravak i objektivne razloge koji pravdaju potrebu za ovom vrstom edukacije.

Aplikant je u obavezi da pre aplikacije dobije odobrenje načelnika/direktora ustanove u kojoj je zaposlen, a isto tako i poziv/odobrenje za posetu od strane načelnika odeljenja na kom bi boravio, te da pri aplikaciji dostavi dokaze o tome (potpisane i faksimilirane izjave, e-mail korespondencija i sl.). U ovom dokumentu neophodno je istaći ime i prezime mentora za predviđenu edukaciju. Celokupnu dokumentaciju neophodno je poslati putem pošte na adresu:

Društvo neurologa Srbije, Klinički centar Srbije
Doktora Subotića 6, poštanski predgradak 12
11129 Beograd 12, Srbija; ili putem mejla:
stipendija@drustvoneurologasrbije.org.

Selekcija kandidata se obavlja prema ukupnom zbiru bodova, gde veći zbir ima prednost. Bodovni sistem je predefinisani i uzima u obzir:

- 1) status u matičnoj ustanovi (specijalista – 10, specijalizant – 8, klinički lekar/sekundarac – 6, istraživač/saradnik na projektu – 4, volonter – 2);
- 2) dužinu radnog i/ili volonterskog radnog staža kandidata u matičnoj ustanovi (svaka navršena godina – po 1 bod);
- 3) godine života = broj bodova
- 4) razliku u stepenu zdravstvene zaštite koju pružaju matična i ustanova u kojoj bi kandidat boravio, gde tercijarna nosi 1, sekundarna 2, primarna 3 boda.

Selekciju kandidata obavljaće tim koji čine predsedništvo DNS, predsedništvo DMNS i Odbor za stipendije na osnovu unapred definisanih kriterijuma.

Po selekciji kandidata, oni koji dobiju povoljan odgovor biće o tome obavesteni klasičnom i elektronskom poštom. Rezultati konkursa biće objavljeni na sajtu DNS.

Napomena: Ukoliko bude postojala potreba, DMNS će pomoći stipendisti u nalaženju povoljnog smeštaja za period boravka na edukaciji.

Po završetku edukacije, korisnik edukacije je u obavezi da podnese kratak izveštaj o boravku koji bi sadržao opšti utisak o uspešnosti edukacije, prednosti i manjkavosti boravka i, eventualno, sugestije koje bi pomogle u daljem razvoju programa razmene.

Odbor za stipendije, DMNS

IZVEŠTAJ DOBITNIKA STIPENDIJE

„Laza K. Lazarević“ 2012. godine



Uvažene kolege,

Čast mi je i zadovoljstvo zahvaliti se Odboru za dodjelu stipendije „Laza K. Lazarević“, Društvu mladih neurologa Srbije, kao i Društvu neurologa Srbije, na čelu sa prof. dr Vladimirom S. Kostićem na ukazanoj, meni više nego jedinstvenoj prilici da boravim u jednom od najprestižnijih centara, Centru za prehiruršku evaluaciju farmakorezistentnih epilepsija i hirurgiju istih „Claudio Munari“, Bolnica Niguarda Ca'Grande u Milanu, pod mentorstvom jednog od pionira stereoataksične encefalografije dr sc. med. Stefano Francione u periodu od 06.01.13 do 08.02.13.

Nadam se da ću ovim riječima uspijeti da Vam dočaram djelić atmosfere u njihovom radnom okruženju i prenesem njihov entuzijazam da, najpreciznije moguće, lokalizuju epileptogenu zonu, ili kako to Stefano kaže epileptogenu regiju, obećavši da će se on lično potruditi da promijeni dugo uvriježeni koncept dajući joj treću dimenziju. Cilj mi je prevashodno da ohrabrim kolege, mlade neurologe, da ne oklijevaju pri narednim konkursima, već da iskoriste priliku shodno svojim interesovanjima, jer gledajući ne samo materijalnu stranu već i preporuku koju nosi sama stipendija, otvaraju nam se mnoga vrata na koja zaista, ali zaista, samo treba pokušati.

Centar za hirurgiju epilepsija i Parkinsonove bolesti „Claudio Munari“ osnovan je 1993. na inicijativu prof. dr Claudio Munari koji je, iako francuski đak, ostao vjeran svom porijeklu i osjećao je potrebu da se oduži svojoj domovini otvaranjem ovakvog centra, koji će potom postati jedan od vodećih u Evropi ali i dalje, ostavivši za sobom iskustvo i ambiciju koju je prenio i na svoje učenike. Danas, taj centar, pod vođstvom neurohirurga dr Giorgio La Russo, okuplja tim od tri neurohirurga, pet neurofiziologa-neurologa i pet neuropsihologa. U okviru centra postoji i neurofiziološka laboratorija za poremećaje spavanja. Centar takođe ima svoj tim radiologa, koji pored standardne i protokolarne MR endokranijuma na aparatu jačine 1.5 Tesla, u okviru prehirurške evaluacije pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom izvodi funkcionalnu MR, PET i SPECT (iako ta tradicija nije baš preduga, svega 2 godine unazad). Od 60% farmakorezistentnih epilepsija, 25 % zahtjeva intracerebralnu implantaciju elektroda i dopunsku analizu elektroencefalografskih karakteristika ciljnog korteksa u situacijama nekonkluzivnog i nekongruentnog imidžinga i EEG-a i ukoliko postoji preklapanje inicijalno determinisane epileptogene zone sa elokventnim korteksom. Da bi sama intracerebralna implantacija elektroda imala smisla i mogla pružiti željene odgovore potrebno je imati ideju i hipotezu baziranu na dobrom analiziranju semiologije epileptičnog napada, poznavanju ishodišta korteksa za svaku semiološku sekvencu uz detaljnu evaluaciju snimaka MR endokranijuma i VEEG monitoringa. Sam proces implantacije elektroda je jedan dugo planiran, višefazan i multidisciplinarni proces. On pored dobre ideje i analize nosi sa sobom hipotezu, koju neurolog-neurolofiziolog predočava inženjeru elektronike i zadaje mu zadatak virtuelnog softverskog plasiranja elektroda u željeni region softverskim superponiranjem (3D slicer i Osirix) sa MR i PET-om, ukoliko je leziona, pri čemu se tačno određuje anatomske ulaz i izlaz elektrode. Potom, ponovnim softverskim superponiranjem zadatih trajektorija elektroda sa stereoangiografskim nalazom datog pacijenta, procjenjuje se mogućnost zadržavanja ordiniranih putanja kako bi se izbjegao rizik od eventualne povrede krvnog

suda tokom neurohirurške procedure. Tek tada se zadati program predaje neurohirurgu koji opet svojom softverskom podrškom (Voxim) provjerava komplementarnost zadatog sa onim što on ima pred sobom na operacionom stolu, locirajući glavu bolesnika u opštoj anesteziji spiralnim CT aparatom koji se standardno koristi u hirurgiji kičme. Tako provjeren program prenosi se u navigacioni sistem robota koji sada ima tačne projekcije i koordinate gdje i koliko duboko-daleko i pod kojim uglom penetrira skalp. Stereoencefalografija podrazumjeva proces praćenja i upoređivanja semiologije epileptičnog napada sa iktalnom i interiktalnom električnom aktivnošću duboko plasiranih elektroda u pojedine dijelove korteksa. Uz standardno praćenje, ovom metodom moguće je niskofrekventnom elektrostimulacijom mapirati korteks dok se visokofrekventnom evocira napad. Jedna od najznačajnijih rečenica, koju je u tom trenutku dr Roberto Mai govorio svima nama koji smo bili na edukaciji, bila je sledeća: „Možda nećete razumjeti SEEG jer za to je potrebno mnogo više od opservacije, ali ćete naučiti i vidjeti kako radi mozak.“ I zaista je tako tj. u svakom trenutku tačno znate gdje ste, u kom girusu, u kom lobu(lu) su, u kojem dijelu bijele mase kada analiziranjem pozicije elektrode na MR, ritmom dijela korteksa pripadajuće elektrode i akcijom na periferiji prilikom stimulacije shvatate ulogu korteksa. Uz stimulaciju, izvode se protokolarno i evocirani potencijali koji su od velikog značaja kada se vrši poređenje sa evociranim potencijalima dobijenim u toku intraoperativne procedure, posebno kada je lezija u neposrednoj blizini elokventnog korteksa ili dugih puteva bijele mase što pomjera resektivnu zonu u cilju prezervacije funkcije.

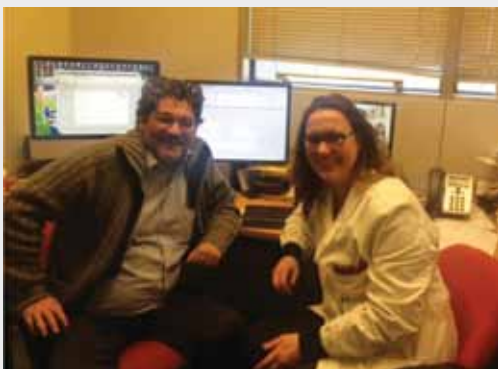


Moram priznati da sam imala veliku sreću što me je dr Aleksandar Ristić, na čemu sam mu jako zahvalna, preporučio Stefanu, da upravo on bude moj

mentor. Naime, pored ostalih neurologa sa kojima sam imala priliku da sarađujem (dr Roberto Mai SEEG, dr Laura Tassi SEEG, dr Lina Nobili patologija spavanja i dr Ivana Sartori EP), dr Francione bio je najotvoreniji za saradnju u želji da mi u višesatnim analizama približi osnove SEEG (a naš radni dan trajao je od 9 do 19h) i imajući u vidu da sam ja neko ko pak tek treba da uplovi u vode epileptologije. Pored mene, još su tri kolegice bile na edukaciji, u okviru naučno-istraživačkog projekta, u okviru postdiplomskih studija ili jednostavno opservacije.

Tokom boravka u ovom centru sudjelovala sam, sa akcentom na oblast neurofiziologije, u prehirurškoj evaluaciji pacijenata sa farmakorezistentnom epilepsijom. Takođe sam sudjelovala u dnevnim vizitama i donošenju odluka o bolesniku koji će ući u program hospitalne eksploracije kao i na konzilijarnim sastancima (neurolog-neurohirurg-radiolog-psiholog-neuropsiholog) na kojima su donošene odluke u vezi sa predlogom bolesnika za neurohirurški tretman. Bila sam uključena i u postoperativno praćenje pacijenata. Prisustvovala sam samom procesu neurohirurške implantacije dubokih elektroda, provjeri njihovog pravilnog plasmana i funkcionalnosti kako u operativnoj sali, tako i u neurofiziološkoj laboratoriji kao i odabiru reprezentujućih elektroda, njihovoj montaži i praćenju, elektrostimulaciji i tumačenju evociranih potencijala. Između ostalog, učestvovala sam u praćenju pacijenata sa poremećajem spavanja. Upoznata sam sa prednostima *high density* elektroencefalografije koja će se od narednog mjeseca izvoditi u ovom centru.

Još jednom navodim kako je za mene ovo bilo izvanredno iskustvo uz nadu i želju da će vrlo brzo ova dijagnostička metoda biti dostupna i našim epileptolozima i prije svega pacijentima, jer oni to zaslužuju. Ako se uzme u obzir da u ovom centru 25-30% pacijenata čini pedijatrijska populacija, svakako da treba da postane imperativ pravovremeno liječenje epilepsije, prije njenog autonomnog utemeljenja i narušavanja svih aspekata života jedinke, naglašavajući neuroplastičnost dječjeg mozga i mogućnosti premošćavanja definisanog deficita, što je kod odraslog praktično nepovratno izgubljeno. U jedno sam sigurna, a to je da nam znanja, ambicija, entuzijazma i stručnosti ne manjka.



Drage kolege, pisala sam samo o fascinirajućim edukativnim potencijalima ovog centra kao i o onom što su mi pružili. Pa ipak stavlajući u drugi plan više nego zavidne istorijske, monumentalne, kulturološke i turističke karakteristike grada u kom sam bila, moram istaći jedan od najjačih utisaka koji nosim iz Milana, a to je pokušaj shvatanja mističnosti Da Vinčijeve „Posljednje (Tajne) večere“.

Ako sam vas bar malo zaintrigirala, onda je to dovoljan razlog da i vi iskoristite svaku šansu koju pruža Društvo mladih neurologa Srbije, te im se još jednom srdačno zahvaljujem na ukazanoj prilici i povjerenju.

Sabrina I. Hadžiosmanović



IX / XV KONGRES NEUROLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM 14-16. novembar 2013. Beograd



IZVEŠTAJI 2013.

Izveštaj sa **37. sekcije Udruženja neurologa Republike Srpske****Datum:** 01-03.03.2013. godine**Mesto održavanja:** Hotel „Vučko“, Jahorina

Ovogodišnji tradicionalni, trideset i sedmi po redu stručni sastanak u organizaciji Udruženja neurologa Republike Srpske održan je na Jahorini.

Pored značajnih gostujućih predavača, prof. dr Marine Svetel i ass. dr Igora Petrovića iz Beograda, te doc. dr Srđane Telarević iz Zagreba, sastanku su prisustvovali i kolege iz Federacije BiH.

Glavna tema ovogodišnjeg sastanka bili su nevoljni pokreti, a radni dio sastanka je bio podijeljen u više segmenata.

Skup je otvorio prof. dr Siniša Miljković, predsjednik Udruženja neurologa Republike Srpske, osvrtom na dosadašnji rad Udruženja, predstojeće ciljeve i zadatke, naglasivši zadovoljstvo velikim odzivom kolega iz zemlje i regiona.

Potom je uslijedio radni dio sastanka: prof. dr Siniša Miljković u svom predavanju osvrnuo se na istorijat Parkinsonove bolesti, a prof. dr Duško Račić govorio je o primjeni dopaminskih agonista u liječenju ove, druge po redu, najčešće neurodegenerativne bolesti. Interesantno izlaganje imala je gošća iz Zagreba, doc. dr Srđana Telarević, koja je govorila o primjeni lijeka Ropinirola sa produženim oslobađanjem i njegovim pogodnostima u kontroli dnevnih i noćnih simptoma Parkinsonove bolesti, nakon čega je uslijedila diskusija.

Drugog dana sastanka velika čast i zadovoljstvo za sve učesnike bilo je čuti eminentne stručnjake iz ove oblasti, koji su upriličili ovaj događaj svojim aktivnim prisustvom. Prof. dr Marina Svetel je detaljno objasnila dijagnostičke kriterijume, motorne i nemotorne znake Parkinsonove bolesti, a ass. dr Igor Petrović izvrsnim predavanjem sumirao je sve poteškoće i zamke na koje nailaze neurolozi u diferencijalnoj dijagnozi Parkinsonizma. Posebno interesovanje privukle su video sesije sa prikazima zanimljivih slučajeva, praćene diskusijom, pri čemu su ovi predavači djelili svoje bogato iskustvo sa učesnicima sastanka.

Poslije edukativnog dijela uslijedila je pauza od nekoliko sati koju su mnogi prisutni iskoristili da uživaju u čarima „Olimpijske ljeptice“.

U poslijepodnevnom časovima je uslijedio drugi dio programa predviđen za mini simpozijume koje su organizovale farmaceutske kompanije.

Po završetku zvaničnog programa organizovano je druženje u hotelu „Vučko“ uz večeru i muziku. Prisutne je zabavljala poznata estradna umjetnica Romana Panić do kasno u noć.

Trećeg dana skupa održan je sastanak radnih grupa neurologa iz Republike Srpske i Federacije BiH na kojem je odlučeno da se u aprilu mesecu u Doboju organizuje osnivačka skupština udruženja neurologa u BiH.

Za kraj možemo zaključiti da je nakon trodnevnog intenzivnog rada i druženja uspješno završen još jedan stručni sastanak Udruženja neurologa Republike Srpske, koji je pored edukacije omogućio i nova poznanstva, razmjenje iskustava i dobar provod.

Banja Luka, Ljiljana Popović

STRUČNI RAD

Iktalna distonija i sekundarna generalizacija kod epilepsije temporalnog režnja: video-EEG studija

Autor: Adaptirano iz: Popović Lj.¹, Vojvodić N.², Ristić A.², Baščarević V.³, Sokić D.², Kostić V.². *Ictal dystonia and secondary generalization in temporal lobe seizures: A video-EEG study. Epilepsy Behav 2012; 25: 501-504.*

1 Specijalna bolnica „Sveti Sava“, Beograd

2 Klinika za neurologiju, Klinički Centar Srbije, Beograd

3 Klinika za neurohirurgiju, Klinički Centar Srbije, Beograd

Uvod

Unilateralna distonija ekstremiteta (iktalna distonija, ID) je fenomen koji se tipično javlja tokom epileptičkih napada koji potiču iz mezijalnih struktura temporalnog režnja (1). Funkcionalne neuroradiološke studije su pokazale da kod epileptičkih napada sa ID dolazi do povećanja protoka krvi u regiji bazalnih ganglija (BG), kontralateralno u odnosu na ekstremitet zahvaćen distonijom, odnosno ipsilateralno zoni iktalnog početka (2). Takođe, pokazano je postojanje i interiktalne disfunkcije BG kod pacijenata sa epilepsijom temporalnog režnja (TLE) i ID. Naime, u studijama u kojima je korišćeno snimanje mozga pozitronskom emisijom tomografijom (PET), uočeno je postojanje interiktalnog hipometabolizma strijatuma ipsilateralno epileptičnom fokusu kod onih pacijenata sa TLE kod kojih se javljala distonija ekstremiteta tokom trajanja napada (3).

Primenom nuklearne magnetne rezonance (NMR) u cilju volumetrijske analize BG kod pacijenata sa mezijalnom temporalnom epilepsijom (MTLE), pokazano je značajno sniženje volumena ipsilateralnog putamena nakon temporalne lobektomije, što govori u prilog postojanja funkcionalne veze između temporalnog režnja i BG (4). Ovi rezultati

su potvrđeni u još nekim novijim studijama, ali tačna priroda ovog odnosa još uvek nije sasvim jasna (5,6).

Poznavanje uloge BG kod bolesnika sa epilepsijom je značajno jer bi moglo da dovede do primene novih terapijskih mogućnosti. U prvoj studiji u kojoj je korišćeno simultano elektroencefalografsko (EEG) snimanje primenom dubokih (stereo) elektroda, pokazano je da bi strijatum mogao da ima inhibitoran efekat na epileptičku aktivnost, verovatno putem desinhronizacije (7). Takav mehanizam je demonstriran i u jednoj elektrofiziološkoj studiji na eksperimentalnom modelu mačke, u kojoj je dobijen jasan antiepileptični efekat stimulacijom nc. caudatusa (8). Zahvaljujući ovim nalazima, poslednjih godina je uloga BG u epilepsiji postala tema mnogih istraživanja, na prvom mestu zbog mogućnosti njihovog korišćenja kao mete za duboku moždanu stimulaciju, što može predstavljati novi terapijski pristup kod bolesnika sa farmakorezistentnim epilepsijama (9).

Polaznu osnovu za našu studiju predstavljala je činjenica da je pojava ID tokom epileptičkog napada klinička paradigma zahvaćenosti BG epileptičkom aktivnošću. U našem radu smo istražili da li pojava ID tokom fokalnog epileptičkog napada, kao klinički znak aktivacije BG, smanjuje verovatnoću kontralateralne propagacije (KP) epileptičke aktivnosti kao i naknadnu sekundarnu generalizaciju (SG) kod bolesnika sa MTLE. Takođe smo poredili i prosečnu dužinu trajanja fokalnih napada sa i bez ID.

Ispitanici i metode

Retrospektivno smo analizirali video-EEG zapise epileptičkih napada kod 33 bolesnika (14 muškaraca i 19 žena, starosti od 20-60 godina, prosečne starosti od $38,4 \pm 9,9$) sa tipičnom kliničkom slikom MTLE. Prosečno trajanje bolesti je iznosilo $26,71 \pm 11,75$ god. kod muškaraca i $24,74 \pm 13,63$ god. kod žena ($p=0,666$). Svi bolesnici su ispitivani u okviru protokola za prehiruršku evaluaciju u Centru za epilepsije Neurološke klinike u Beogradu u periodu od 01.06.2008. do 31.12.2011. godine. Ispitivanje je podrazumevalo sprovođenje višednevnog neinvazivnog video-EEG monitoringa, pregled mozga magnetnom rezonancom na aparatu jačine od 1.5T sa koronarnim preseccima koji su normalni na uzdužnu osu hipokampusu, neuropsihološko testiranje, kao i interiktalni PET i iktalnu i/ili interiktalnu jednofotonsku emisiju kompjuterizovanu tomografiju (SPECT) u

slučajevima gde je bilo neophodno. Po potrebi je rađeno i funkcionalno snimanje magnetnom rezonancom (fNMR) u cilju lateralizacije govornih funkcija i određivanje dominantnosti hemisfera. Kod svih bolesnika je na multidisciplinarnom konzilijumu zaključeno da se radi o MTLE i svi su podvrgnuti hirurškom lečenju. Patohistološkom analizom, najčešće identifikovana lezija mezijalnih struktura temporalnog režnja bila je hipokampalna skleroza koja je nađena kod 19 bolesnika (58%), potom sledi kortikalna displazija koja je viđena kod 7 pacijenata (21%), zatim disembrioplastični neuroepitelijalni tumor kod 4 bolesnika (12%), nespecifična gliozna kod 2 (6%) i kavernom kod jednog pacijenta (3%).

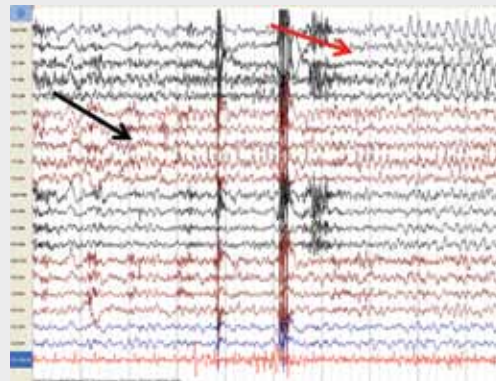
U cilju registrovanja što većeg broja napada, kod svih bolesnika je redukovana doza antiepileptičnih lekova (AEL) po unapred definisanoj shemi. Kod bolesnika sa politerapijom (više od dva AEL), pre početka video-EEG monitoringa je ukinut jedan lek, dok su ostali AEL redukovani na 50% dnevnih doza. U slučaju odsustva napada, drugog dana telemetrije antiepileptična terapija je ukinuta u potpunosti (kod 21 od 33 bolesnika). Incidenca javljanja ID kod bolesnika sa i bez AET nije bila statistički značajna (11/21 vs. 5/12; $p=0,554$).

Svi bolesnici su bili podvrgnuti kontinuiranom četvorodnevnom (96h) video-EEG monitoringu. Elektrode za EEG snimanje su postavljene po Međunarodnom sistemu 10-20, uz korišćenje dodatnih prednjih temporalnih elektroda (T1 i T2). Video zapis epileptičkih napada je analiziran od strane dvoje specijalista neurologije sa edukacijom iz epileptologije (N.V. i A.R.). U studiju su uključeni samo oni napadi kod kojih je postojalo nedvosmisleno poklapanje u opisu od strane oba epileptologa. Izolovane aure i prosti parcijalni napadi nisu uključeni u analizu.

Analizirali smo ukupno 216 napada. Nije postojala statistički značajna razlika u broju registrovanih napada prema polu ($6,86 \pm 6,57$ kod muškaraca vs. $6,32 \pm 4,14$ kod žena; $p=0,774$). Svi napadi su podeljeni u dve osnovne grupe: i) napadi sa prisustvom iktalne distonije i ii) napadi bez prisustva iktalne distonije ekstremiteta. Pod ID smo podrazumevali pojavu postojane i neprimodne posturalnosti jednog gornjeg i/ili donjeg ekstremiteta, sa toničnom i rotatornom komponentom. U svim napadima (100%) sa ID, ona se uvek javljala na strani koja je kontralateralna u odnosu na epileptični fokus. ID je zahvatala samo kontralateralnu ruku u 84% svih napada kod kojih se javila, istovremena

unilateralna ID ruke i noge bila je prisutna u 9% napada, a zahvaćenost samo noge smo registrovali u 7% napada. Sekundarno generalizovanim (SG) napadima smo smatrali one u kojima je gubitak svesti bio praćen forsiranom devijacijom glave i/ili vokalizacijom i generalizovanim porastom mišićnog tonusa nakon čega su sledili bilateralni klonizmi ekstremiteta.

Iktalni EEG zapis je takođe analiziran od strane dva nezavisna i edukovana ispitivača (N.V. i A.R.) u longitudinalnoj bipolarnoj i referentnoj montaži. Pod nezavisnom kontralateralnom iktalnom aktivnošću ili kontralateralnom propagacijom (KP) podrazumevali smo pojavu ritmične aktivnosti nad kontralateralnom hemisferom, koja je imala drugačiji obrazac ili frekvencu u odnosu na aktivnost iktalnog početka (Slika 1).



Slika 1: Iktalni EEG zapis kod bolesnika sa levostranom hipokampalnom sklerozom, na kome se vidi iktalna aktivnost nad levim temporalnim regionom (crna strelica) i pojava kontralateralne propagacije iznad desnih fronto-temporalnih regiona (crvena strelica).

Dužina trajanja napada je merena od pojave prvih iktalnih EEG promena ili prvih subjektivnih/objektivnih kliničkih znakova napada (šta se prvo javilo), pa do prestanka iktalne EEG aktivnosti.

Analizirali smo pojavu ID, SG i KP u odnosu na starost i pol bolesnika, dužinu trajanja bolesti, lateralizaciju epileptičnog fokusa i broj registrovanih napada.

Od analitičkih statističkih metoda za evaluaciju neparametarskih obeležja primenjeni su hi kvadrat test (χ^2), Fišerov test tačne verovatnoće i Kruskal-Volison test analize

varijanse, a za statističku evaluaciju parametarskih obeležja korišćen je T-test. Razlike ispitivanih varijabli su smatrane statistički značajnim ukoliko je vrednost p bila manja od 0,05 ($p < 0,05$).

Rezultati

Analizirali smo 216 napada kod 33 hirurški lečena bolesnika sa MTLE. Unilateralna ID je registrovana kod 16 od 33 pacijenta (48%) i u 58 od 216 napada (26,8%). SG se javila u 43 od 216 napada (19,9%). Nije bilo statistički značajne razlike u pojavi ID i SG u odnosu na pol i starost bolesnika, trajanje epilepsije i prosečan broj registrovanih napada (Tabela 1 i 2).

| | Iktalna distonija | Sek. general. | Kontralat. propag. |
|-----------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Muškarci vs. žene | 7/14 vs. 9/19 ($p=0,881$) | 7/14 vs. 7/19 ($p=0,450$) | 10/14 vs. 10/19 ($p=0,275$) |
| Desnostrani vs. levostrani epileptogeni fokus | 10/17 vs. 6/16 ($p=0,221$) | 5/17 vs. 9/16 ($p=0,119$) | 8/17 vs. 12/16 ($p=0,101$) |

Tabela 1:

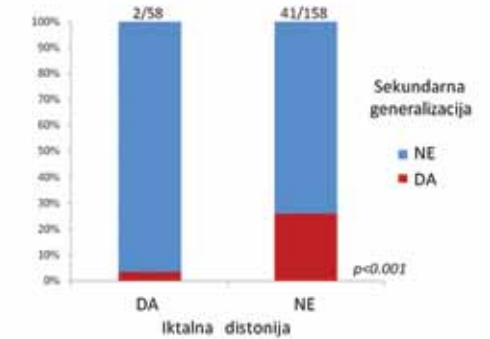
Pojava iktalne distonije, sekundarne generalizacije i kontralateralne propagacije u odnosu na pol bolesnika i lateralizaciju zone iktalnog početka kod 33 bolesnika sa mezijalnom temporalnom epilepsijom.

| | Iktalna distonija (DA/NE) | Sek. general. (DA/NE) | Kontralat. propag. (DA/NE) |
|-------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Starost bolesnika (godine) | 40,75/36,18 ($p=0,187$) | 39,21/37,79 ($p=0,688$) | 39,15/37,23 ($p=0,593$) |
| Dužina trajanja epilepsije (godine) | 28,81/22,53 ($p=0,159$) | 25,79/25,42 ($p=0,937$) | 27,30/22,92 ($p=0,342$) |
| Broj snimljenih napada (prosek) | 6,69/6,41 ($p=0,882$) | 6,93/6,26 ($p=0,724$) | 8,15/4,08 ($p=0,026$) |

Tabela 2:

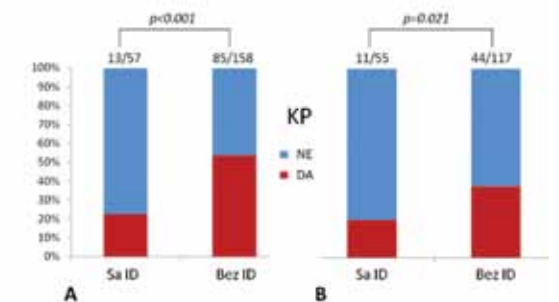
Pojava iktalne distonije, sekundarne generalizacije i kontralateralne propagacije u odnosu na starost bolesnika, dužinu trajanja epilepsije i prosečan broj snimljenih napada ($n=33$). Analiza T-testom je pokazala značajno veći broj snimljenih napada kod bolesnika sa kontralateralnom propagacijom.

Pojava ID prethodila je sekundarnoj generalizaciji u svega 2 napada. Drugim rečima, pronašli smo visoko statistički značajnu razliku ($p=0,0001$) u učestalosti javljanja SG kod napada sa ID (2/58; 3,45%) i bez ID (41/158; 25,95%) (Slika 2).



Slika 2: Učestalost javljanja sekundarne generalizacije (SG) kod napada poreklom iz temporalnog režnja sa ($n=58$) i bez ($n=158$) iktalne distonije (ID) ($p < 0,001$).

Pojava KP je analizirana kod 215 napada (jedan napad je bio tehnički neadekvatan za analizu usled preplavljenosti artefaktima). Propagacija iktalne aktivnosti u kontralateralnu hemisferu je uočena kod 98 napada (45,6%). Prosečan broj registrovanih napada je bio statistički značajno veći kod bolesnika sa KP (8,15 vs. 4,08; $p=0,026$; Tabela 2). Srednje vreme propagacije iktalne aktivnosti iznosilo je 14s (medijana=10s). Srednje vreme do pojave KP je bilo duže (ali ne i statistički značajno) u napadima koji se nisu sekundarno generalizovali (15,95 vs. 13,11s; $p=0,147$). Kontralateralna propagacija se statistički značajno češće javljala kod napada bez ID (85/158; 53,8%) u odnosu na napade sa ID (13/57; 22,8%) ($p < 0,001$; Slika 3).



Slika 3: Poređenje učestalosti javljanja kontralateralne propagacije (KP) u napadima sa i bez iktalne distonije (ID): (A) u svim napadima poreklom iz temporalnog režnja i (B) samo kod kompleksnih parcijalnih napada bez sekundarne generalizacije.

Kada smo analizirali 172 kompleksna parcijalna napada bez SG, pronašli smo pojavu KP iktalne aktivnosti u 55 (32%) napada. Pojava KP je bila statistički značajno češća u napadima bez ID (44/117; 37,6%) u odnosu na napade sa ID (11/55; 20%) ($p=0,021$; Slika 3).

Trajanje napada u grupi naših bolesnika se kretalo od 18 do 240s (prosečno 81,98s). Prosečno trajanje napada sa SG je iznosilo 118,02±45,01s, što je u poređenju sa prosečnim trajanjem napada bez SG (73,02±31,18s) bilo statistički značajno ($p < 0,001$). Prosečno trajanje napada sa ID iznosilo je 82,83±39,88s, a bez ID 81,66±38,39s ($p = 0,845$). Međutim, kada smo iz analize isključili napade sa SG i analizirali prosečnu dužinu trajanja isključivo parcijalnih kompleksnih napada u podgrupi bolesnika sa i bez ID, dobili smo statistički značajno duže trajanje onih napada kod kojih se javila ID ($p = 0,011$; Tabela 3).

| ID | Broj napada | Prosečno trajanje napada (sek) | Std. devijacija | Prosečna std. greška | P |
|----|-------------|--------------------------------|-----------------|----------------------|-------|
| DA | 56 | 81,66 | 40,10 | 5,36 | 0,011 |
| NE | 117 | 68,88 | 25,01 | 2,31 | |

Tabela 3:

Razlika u prosečnoj dužini trajanja (sek) kompleksnih parcijalnih napada sa ($n=56$) i bez ($n=117$) iktalne distonije (ID).

Diskusija

Osnovni cilj naše studije bio je da ispitamo uticaj aktivacije BG tokom epileptičkog napada na propagaciju iktalne aktivnosti, sekundarnu generalizaciju i dužinu trajanja napada. Kako se naše istraživanje oslanjalo na rezultate neinvazivnog EEG monitoringa, kao znak aktivacije BG smatrali smo pojavu ID. Unilateralna distonija ekstremiteta je značajan lateralizacioni semiološki znak kod TLE i uvek se javlja kontralateralno od zone iktalnog početka (10). Pojava ID se objašnjava širenjem iktalne aktivnosti u ipsilateralne strukture BG, što je moguće zahvaljujući postojanju funkcionalnih veza mezeitemporalnih struktura i BG. Ove činjenice su potkrepljene i jednom studijom sa primenom iktalnog SPECT-a u kojoj je pored hiperperfuzije mezijalnih struktura temporalnog režnja viđena i ipsilateralna hiperperfuzija lentikularnog jedra (2). U prilog tome da su upravo BG odgovorne za pojavu ID govori i zapažanje da se i kod hemisferektomiziranih bolesnika, kod kojih su tokom operacije pošteđene BG i mali deo prefrontalnog korteksa, u toku epileptičkih napada javlja ID (11). Ovakva opservacija govori u prilog tome da je za pojavu ID značajnija očuvanost silaznih puteva koji dolaze do BG iz kore mozga, a ne talamokortikalnih veza koje su kod ovih bolesnika, s obzirom na opsežnost

hirurške intervencije, uklonjene. Slični rezultati su viđeni i u SPECT studiji kod pacijenata sa frontalnim epilepsijama kod kojih je tokom napada viđeno postojanje distoničnih pokreta (12). Svi ovi nalazi govore u prilog tome da je pojava ID tokom parcijalnih epileptičkih napada posledica postojanja propagacije epileptične aktivnosti do BG.

Jedno od pitanja koje se postavlja jeste da li je pojava ID posledica pasivne zahvaćenosti BG usled propagacije epileptične aktivnosti ili BG mogu imati i neku aktivnu ulogu u iktalnom procesu. Danas je jasno da BG nisu strukture u kojima se generišu epileptički napadi, odnosno BG ne učestvuju u inicijaciji iktalne aktivnosti (14). Studija sa primenom invazivnog EEG snimanja je pokazala pojavu nespecifične spore aktivnosti u putamenu koji je kontralateralan ekstremitetu zahvaćenom distonijom, što sugeriše da ova struktura ne učestvuje u nastanku epileptičkih pražnjenja (15). Takođe, u našoj studiji nismo pronašli razliku u broju registrovanih napada kod pacijenata sa i bez ID, što upravo podržava hipotezu da BG ne učestvuju u inicijaciji epileptičkih napada.

Slično nekim novijim studijama (16,17), i naši rezultati govore u prilog negativne korelacije između aktivacije BG i propagacije iktalne aktivnosti, odnosno sekundarne generalizacije. Slično našem istraživanju, ove studije su pokazale značajno ređu pojavu SG u parcijalnim napadima sa ID u odnosu na napade bez ID. Poslednja studija je pokazala i ređu pojavu iktalne verzije kao znak propagacije iktalne aktivnosti u prefrontalne regione, najverovatnije zbog inhibitornog efekta aktivacije BG (17).

I eksperimentalni nalazi ukazuju na to da promene aktivnosti u funkcionalnim krugovima BG mogu da modifikuju epileptičke napade i imaju inhibitorni efekat na iktalnu aktivnost (18). U jednoj novijoj studiji sa primenom dubokih EEG elektroda je registrovano nespecifično usporenje aktivnosti u regiji BG tokom napada poreklom iz mezijalnih struktura temporalnog režnja. Promene u BG su bile prisutne tokom trajanja napada, ali i kratko vreme nakon kliničkog prestanka napada. Utisak je bio da BG ne učestvuju u genezi iktalne aktivnosti, ali da verovatno imaju inhibitornu ulogu u napadima porek-

lom iz temporalnog režnja (19). Naši nalazi u potpunosti podržavaju prethodne rezultate navedenih studija i govore u prilog inhibitorne uloge BG na propagaciju i sekundarnu generalizaciju napada. Verovatno je da se BG ponašaju kao struktura koja ima ulogu u uspostavljanju narušene homeostaze mozga izazvane pojavom epileptične aktivnosti (20). S druge strane, i u napadima bez SG viđena je češća kontralateralna propagacija iktalne aktivnosti u napadima bez ID. Takođe, KP je bila češća kod pacijenata sa većim brojem snimljenih napada. Ovi rezultati ukazuju na to da pojedini putevi propagacije epileptične aktivnosti možda ne uključuju i BG.

U našoj studiji smo pokazali da parcijalni kompleksni napadi koji su praćeni aktivacijom BG traju duže u odnosu na one u kojima se nije javila ID. Moguće objašnjenje bi moglo da se nađe u okviru koncepta o postojanju mezijalne temporalne ili limbičke epileptogene mreže koja se smatra odgovornom za nastanak i ekspresiju napada poreklom iz temporalnog režnja. Prema ovom konceptu mreža predstavlja funkcionalno i anatomski povezane i bilateralno reprezentovane populacije kortikalnih i supkortikalnih struktura kao što su hipokampus, amigdala, entorinalni korteks, lateralni temporalni neokorteks i ekstratemoralne strukture kao što su medijalni talamus i donji frontalni režanj (21). Iako formalno model mezijalne temporalne epileptogene mreže ne uključuje i BG, nesumnjiva je funkcionalna povezanost pojedinih struktura BG sa mezijalnim strukturama temporalnog režnja. Dakle, epileptički napad je posledica prisutne epileptične aktivnosti unutar epileptogene mreže i trajaće onoliko dugo koliko se aktivnost u mreži održava. Kada aktivnost započne propagaciju van struktura epileptogene mreže, što može dovesti do generalizacije napada, BG su te koje se ponašaju kao neka vrsta filtera ili barijere za dalju propagaciju iktalne aktivnosti. Činjenica da je vreme potrebno za propagaciju iktalne aktivnosti bilo duže u napadima sa SG govori u prilog tome da SG napada zavisi od supkortikalnih struktura. Bez obzira na to koliko dugo je aktivnost prisutna unutar mreže, BG se ne aktiviraju sve dok ne dođe do propagacije te aktivnosti. Dakle, ID koja se javlja tokom parcijalnih napada je verovatno posledica

širenja iktalne aktivnosti izvan, uslovno rečeno, granica epileptogene mreže. Studije sa primenom invazivnog EEG snimanja su pokazale da je širenje epileptične aktivnosti bilo povezano sa usporenjem EEG aktivnosti u regiji BG (19). Ovi nalazi na indirektni način ukazuju na postojanje puta između korteksa i supokortikalnih struktura kod ljudi, što je na životinjskim modelima već ranije pokazano (22).

Navedeni rezultati su za posledicu imali niz studija u kojima se koristi visokofrekventna stimulacija subtalamičkog jedra i retikularnog dela substantia nigrae kod pacijenata sa epilepsijom (23). Međutim, efikasnost ove metode je potrebno dalje proveriti kroz buduće eksperimentalne i kliničke studije. Bolje razumevanje uloge BG u epilepsiji i pronalazak najboljih ciljnih struktura („meta“) za duboku moždanu stimulaciju moglo bi da rezultira novim terapijskim mogućnostima kod bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom (24).

Reference

- Kotagal P, Lüders H, Morris HH, et al. Dystonic posturing in complex partial seizures of temporal lobe onset: a new lateralizing sign. *Neurology* 1989; 39:196-201.
- Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, et al. Dystonia, clinical lateralization, and regional blood flow changes in temporal lobe seizures. *Neurology* 1992; 42: 371-377.
- Sperling MR, Gur RC, Alavi A, et al. Subcortical metabolic alterations in partial epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31: 145-155.
- Shedlack KJ, Lee EK, Radtke RA, et al. Ipsilateral subcortical atrophy associated with temporal lobectomy. *Psychiatry Res* 1994; 54: 295-304.
- Dreifuss S, Vingerhoets FJG, Lazeyras F, et al. Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1636-1641.
- Pulsipher DT, Seidenberg M, Morton JJ, et al. MRI volume loss of subcortical structures in unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11(3): 442-449.
- Rektor I, Kuba R, Brázdil M. Interictal and Ictal EEG Activity in the Basal Ganglia: An SEEG Study in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(3): 253-262.
- La Gruta V, Amato G, Zagami MT. The importance of the caudate nucleus in the control of convulsive activity in the amygdaloid complex and the temporal cortex of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 31: 57-69.
- Nagel SJ, Najm IM. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neuromodulation* 2009; 12: 270-280.
- Kotagal P. Significance of Dystonic Posturing with Unilateral Automatisms. *Arch Neurol* 1999; 56: 912-913.
- Mittal S, Farmer JP, Rosenblatt B, et al. Intractable epilepsy after a functional hemispherectomy: important lessons from an unusual case. *Case Report. J Neurosurg* 2001; 94(3): 510-514.
- Laich E, Kuzniacky R, Mountz J. Supplementary sensorimotor area epilepsy: seizure localization, cortical propagation and subcortical activation pathways using ictal SPECT. *Brain* 1997; 120: 855-864.
- Vercueil L, Hirsch E. Seizures and the basal ganglia: a review of the clinical data. *Epileptic Disord* 2002; 4(Suppl 3): 47-54.
- Deransart C, Depaulis A. The control of seizures by the basal ganglia? A review of experimental data. *Epileptic Disord* 2002; 4(Suppl 3): 61-72.
- Kuba R, Rektor I, Brázdil M. Ictal limb dystonia in temporal lobe epilepsy. An invasive video-EEG finding. *Eur J Neurol* 2003; 10: 641-649.
- Cleto Dal-Col ML, Berti P, Terra-Bustamante VC, et al. Is dystonic posturing during temporal lobe epileptic seizures the expression of an endogenous anticonvulsant system? *Epilepsy Behav* 2008; 12: 39-48.
- Feddersen B, Remi J, Kilian M, et al. Is ictal dystonia associated with an inhibitory effect on seizure propagation in focal epilepsies? *Epilepsy Res* 2012; 99: 274-280.
- Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Endogenous control of epilepsy: the nigral inhibitory system. *Prog Neurobiol* 1994; 42: 33-52.
- Rektor I, Kuba R, Brázdil M, et al. Ictal and peri-ictal oscillations in the human basal ganglia in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 512-517.
- Starr MS. The role of dopamine in epilepsy. *Synapse* 1996; 22: 159-194.
- Spencer S. Neural Networks in Human Epilepsy: Evidence of and Implications for Treatment. *Epilepsia* 2002; 43(3): 219-227.
- Dinner DS, Neme S, Nair D, et al. EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2002; 113: 1391-1402.
- Kahane P, Depaulis A. Deep brain stimulation in epilepsy: what is next. *Current Opin Neurol* 2010; 23: 177-182.
- Rektor I, Kuba R, Brázdil M, Chrastina J. Do the basal ganglia inhibit seizure activity in temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Behav* 2012; 25: 56-59.

OGLAS

svako dobro  **Hemofarm**
član STADA grupe

Svaki dan, svako dobro! Hemofarm, farmaceutski lider

Hemofarm je vodeća generička farmaceutska kompanija u Srbiji i regionu sa kvalitetom proizvoda kojima se već 53 godine veruje. Osnovan je 1. juna 1960. godine u Vršcu. Prvi registrovan preparat tadašnje fabrike na 800 kvadratnih metara bio je Aminopirin. Danas Hemofarm ima više od 80.000 kvadratnih metara površine proizvodnog i poslovnog prostora. Hemofarm je prisutan u 32 zemlje na tri kontinenta i najveći je izvoznik lekova iz zemlje koji više od 60% ukupne proizvodnje prodaje na međunarodnim tržištima. Hemofarm je od avgusta 2006. godine član nemačke STADA grupe, koja je peta generička kompanija u svetu. Nakon početne investicije od gotovo pola milijarde evra, STADA je u Hemofarm dodatno investirala oko 200 miliona evra u osavremenjivanje fabričkih pogona, unapređenje kapaciteta, istraživanje i razvoj, kao i povećanje obima i transfera proizvodnje preparata za tržište EU.

Delatnost i portfolio

Osnovna delatnost Hemofarma je proizvodnja kvalitetnih, efikasnih, bezbednih i dostupnih farmaceutskih proizvoda. Tehnološka superiornost u svim Hemofarmovim fabrikama (koje se nalaze u Vršcu, Dubovcu, Podgorici, Šapcu i Banjaluci) izražena je kroz primenu najsavremenijih tehnologija sofisticirane farmaceutske industrije i strogih međunarodnih farmaceutskih standarda. Pored toga, Hemofarm odlikuje i zaokružen i savremen portfolio, upravljanje kvalitetom i sertifikacija kao potvrda kvaliteta, ali i vrhunsko istraživanje i razvoj, koji je prepoznala i STADA grupa.

U poslednjih pet godina, Hemofarm je registrovao 500 novih preparata, a bogat portfolio sadrži 11 od ukupno 14 farmakoterapijskih grupa, gde mu pripada vodeća pozicija u više najznačajnijih grupa preparata.

Brižnost, dostupnost, kvalitet, poverenje

Misija Hemofarma je da svojim vrhunskim kvalitetom proizvoda, dostupnošću i brigom za očuvanje i unapređenje zdravlja uliva sigurnost i



poverenje, pristupajući kolegama, klijentima, dobavljačima, partnerima, kao i korisnicima proizvoda brižljivo i sa poštovanjem. Internacionalno znanje i iskustvo Hemofarma i STADA Grupe primenjuju se kroz strateški fokus na društveno odgovorno poslovanje i time doprinose da se najbolja evropska i svetska praksa primenjuje i u Srbiji, ali i da se naše znanje i iskustvo plasiraju u EU. Hemofarm svoj poslovni uspeh ne meri samo profitom, nego i doprinosom zajednici u kojoj posluje. Sve poslovne i privatne aktivnosti zaposlenih u Hemofarmu potvrđuju kompanijske ključne vrednosti: brižnost, dostupnost, kvalitet i poverenje. Najveći broj aktivnosti u domenu društveno odgovornog poslovanja realizuje u sinergiji sa Hemofarm Fondacijom, osnovanom 1993. godine. Za 20 godina, Hemofarm Fondacija donirala je oko devet miliona evra u 1300 akcija realizovanih u više od 30 gradova širom Srbije.

U želji da podeli svoje „svako dobro“, želje za lep život i dobro zdravlje upućene svima, svaki dan, Hemofarm je pokrenuo korporativnu brend kampanju početkom aprila. Cilj kampanje je da pokaže stanovnicima Srbije da smo svi mi različiti, ali da nam je svima briga o zdravlju ista, te da se upravo zato svi u Hemofarmu trude da bude dobro svih 365 dana u godini.

Rezultati poslovanja i aktivnosti Hemofarma prepoznati su i kroz priznanja: SIEPA nagrada „Najbolji izvoznik 2012“, Prva nacionalna Nagrada Privredne komore Srbije za društveno odgovorno poslovanje (2013.), Nagrada Privredne komore Vojvodine za doprinos ukupnom razvoju privrede Vojvodine a tako i čitave Srbije (2013.), kao i mnoge druge nagrade.

REVIJALNI ČLANAK

Lokalizacioni i lateralizacioni značaj periiktalnih vegetativnih znakova kod fokalnih epilepsija

Autor: Nikola Vojvodić, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd

Uvod

Vegetativni (autonomni) simptomi i znaci se često javljaju tokom fokalnih epileptičkih napada, bilo kao dominantna manifestacija ili kao prateći fenomen motornim i automotornim znacima. Njihovo prepoznavanje i pravilna interpretacija imaju veliki, kako klinički, tako i naučno-istraživački značaj [1]. Prvo, bolje poznavanje i razumevanje vegetativnih fenomena tokom epileptičkog napada može biti od pomoći u razjašnjenju patofizioloških mehanizama nastanka ozbiljnih komplikacija, kao što su iznenadna smrt (SUDEP), iktalne srčane aritmije i neurogeni edem pluća. Drugo, vegetativni fenomeni mogu biti od koristi u boljem razumevanju funkcionalne organizacije autonomnog nervnog sistema (centralna autonomna mreža-CAM). Treće, pojedini vegetativni znaci (iktalno povraćanje, periiktalno pijenje vode, itd.) imaju značaj za lokalizaciju i lateralizaciju epileptogene zone. Četvrto, prosti vegetativni napadi mogu predstavljati diferencijalno-dijagnostički problem u odnosu na neepileptičke krize [2].

Centralna autonomna mreža i epilepsija

Centralna autonomna mreža (CAM) predstavlja integralni deo unutrašnjeg regulacionog sistema putem kojeg mozak kontroliše visceromotorne, neuroendokrine, bolne i bihevioralne odgovore značajne za preživljavanje. Organizacija CAM je veoma kompleksna i karakteriše se multiplim povratnim vezama, paralelnom organizacijom, prilagodljivošću trenutnim potrebama organizma i veoma kompleksnim međusobnim neurohemijskim uticajima [3].

Pojava vegetativnih simptoma i znakova tokom epileptičkog napada rezultat je složene

interakcije između patološke aktivnosti moždane kore, kakva se viđa kod epilepsije i autonomnog nervnog sistema. Abnormalna električna aktivnost neurona, odgovorna za pojavu napada, može zahvatiti pojedine delove CAM tokom inicijalne faze pražnjenja, za vreme propagacije iktalne aktivnosti ili neposredno po završetku napada (periiktalni period) [4]. Iktalno pražnjenje zahvata najpre temporalnu i/ili ekstratemoralnu (npr. frontalnu) koru. Potom, i kod temporalnih i kod frontalnih napada epileptičnim pražnjenjem biva zahvaćena insula, odnosno hipokampus kod temporalnih napada. Dalje se epileptična aktivnost prenosi limbičkim sistemom zahvatajući amigdalnu, hipotalamus i talamus. Ovo za posledicu ima stimulaciju autonomnih jedara u produženoj moždini, uključujući nc. tractus solitarius i nc. ambiguus. Na taj način se generišu i simpatički i parasimpatički eferentni signali [5].

Epigastrična aura

Epigastrična aura (EA) predstavlja najčešći visceralni simptom u populaciji odraslih bolesnika sa epilepsijom. U jednoj studiji na 100 bolesnika sa epigastričnom auroom, ova senzacija je najčešće subjektivno doživljena kao nervoza (16%), mučnina (14%), osećaj stezanja (9%), uvrtanja (9%), golicanja (9%) ili osećaja leptirića u želucu (8%). Senzacija počinje najčešće u epigastrijumu (57%) ili središnjem delu trbuha (25%), ostajući tu lokalizovana (54%) ili poprimajući uzlazni tok ka sredogruđu, grlu, licu i glavi. EA je često udružena sa drugim senzornim, psihičkim, emocionalnim ili autonomnim fenomenima [6]. Neki skoriji radovi ukazuju na to da je u najvećem broju slučajeva epigastrična senzacija posledica širenja epileptične aktivnosti u insulu [6, 7].

Lokalizacioni značaj EA je pokazan u mnogim studijama. Tako je u studiji Henkelove i sr. analizom kod 491 bolesnika sa fokalnom epilepsijom kod kojih su napadi registrovani putem video-EEG telemetrije, a NMR snimanjem mozga lokalizovana epileptogena lezija, utvrđeno da se EA znatno češće javlja kod bolesnika sa epilepsijom temporalnog režnja (TLE) u odnosu na ekstratemoralnu (ETLE) epilepsiju (52% vs. 12%, $p < 0.0001$), ali i češće kod bolesnika sa mezijalnom TLE u odnosu na lateralnu TLE (64% vs. 39%, $p < 0.001$) [8]. Slično, na uzorku od 170 bolesnika sa farmakorezistentnom epilepsijom ispitivanih u Centru za epilepsije, KCS-a, EA je bila zastupljena kod 55% bolesnika sa TLE i samo 11% bolesnika sa ETLE ($p < 0.001$) [1].

S druge strane, studije koje su se bavile lateralizacionim značajem EA su pokazale kontroverzne rezultate. Dok neki autori sugeriraju da se EA javlja značajno češće kod bolesnika sa napadima iz nedominantnog temporalnog režnja, ukazujući na asimetričnu centralnu autonomnu reprezentaciju, druge studije nisu pokazale lateralizacioni značaj EA [1, 9].

Periiktalni vegetativni znaci (PIVZ)

Za razliku od EA, koja predstavlja isključivo subjektivni doživljaj, (peri)iktalni vegetativni znaci (PIVZ) se mogu dokumentovati adekvatnim poligrafskim snimanjem, video registovanjem ili direktnom opservacijom [10]. PIVZ najčešće predstavljaju jednu od pridruženih manifestacija fokalnih napada (5-11%) i javljaju se udruženi sa motornim i automotornim znacima, ali ponekad mogu biti i jedina tj. dominantna manifestacija napada, predstavljajući na taj način diferencijalno-dijagnostički problem u odnosu na neepileptična stanja [11]. Takođe, mogu se javiti u sklopu klinički nemog napada (supklinički napad), kada pacijent uopšte nije svestan same epizode, ali se autonomna disfunkcija može detektovati putem video-EEG monitoringa ili se pak mogu ispoljiti teškim, pa čak i životno ugrožavajućim manifestacijama [12].

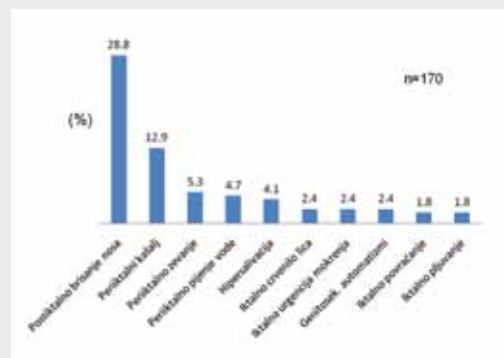
Učestalost i lokalizacioni značaj PIVZ kod fokalnih epilepsija

Pojava PIVZ je u različitim studijama u kojima je korišćena analiza video-EEG zapisa opisana i kod dece i kod odraslih sa fokalnim epilepsijama [13]. U populaciji odraslih bolesnika, PIVZ su po pravilu opisivani u sklopu TLE [11, 14]. Opisan je čitav spektar autonomnih manifestacija sa zahvatanjem kardiovaskularnog (promene u krvnom pritisku, tahikardija, bradiaritmija), respiratornog (hiperventilacija, bradipneja, apneja), gastrointestinalnog (hipersalivacija, povraćanje), kožnog (piloerekcija, znojenje, crvenilo), pupilarnog (midrijaza, mioza) i genito-seksualnog sistema (genitalni i seksualni automatizmi, urgencija mokrenja) [11]. Mnogi autori u PIVZ ubrajaju i epigastričnu auru, kao i postiktalno brisanje nosa [2, 15].

Neki od navedenih PIVZ su relativno česti, kao npr. tahikardija, izmene u krvnom pritisku i midrijaza. S druge strane, učestalost nekih PIVZ, kao npr. iktalnog kašljanja, periiktalnog pijenja vode, iktalnog povraćanja i pljuvanja ili iktalne urgencije mokrenja je znatno manja, pa su od strane nekih autora nazvani „retkih“ [14]. U studiji Janskog i sar. je

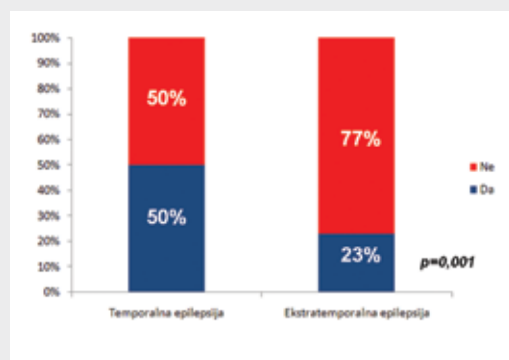
analizom video-EEG snimaka kod 141 bolesnika sa TLE utvrđeno postojanje bar jednog PIVZ kod 85% bolesnika. Najčešći PIVZ koji je uočen analizom video zapisa napada bio je postiktalno brisanje nosa (44%) [11]. Studija koja se bavila analizom učestalosti javljanja tzv. „retkih“ PIVZ kod bolesnika sa TLE je pokazala da se periiktalni kašalj javlja kod oko 25%, a periiktalno pijenje vode kod oko 14% ovih bolesnika. Učestalost ostali „retkih“ PIVZ je iznosila 0-2% [14].

Analizom isključivo video zapisa 1729 napada kod 170 naših bolesnika sa fokalnom epilepsijom (prosečno 10 napada po ispitaniku), uočili smo pojavu nekog (bar jednog) od PIVZ kod 69 (40,6%) ispitanika. Ukupno smo identifikovali 10 različitih PIVZ, od kojih su najčešći bili postiktalno brisanje nosa (28,8%) i periiktalni kašalj (12,9%). Od tzv. „retkih“ PIVZ (do 5% ispitanika), najčešće je registrovano periiktalno pijenje vode (4,7%). Slede hipersalivacija (4,1%) i iktalna urgencija mokrenja (2,4%) (Grafikon 1).



Grafikon 1: Učestalost javljanja pojedinih PIVZ kod bolesnika sa fokalnom epilepsijom (n=170) [1]

Od svih ispitanika sa PIVZ, njih 41 (59%) je imalo samo jedan PIVZ tokom nekog od registrovanih napada, dok je 28 (41%) imalo dva, tri ili najviše četiri različita PIVZ [1]. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju da se PIVZ statistički značajno češće javljaju kod bolesnika sa TLE u odnosu na sve druge fokalne epilepsije zajedno (50,0% vs. 23,2%; $p=0,001$) (Grafikon 2). Analiza pojedinačnih PIVZ je pokazala da statistički najveći lokalizacioni značaj za TLE imaju postiktalno brisanje nosa ($p=0,008$), periiktalno pijenje vode ($p=0,035$) i hipersalivacija ($p=0,048$) (Tabela 1) [1].



Grafikon 2:

Ukupna distribucija PIVZ u odnosu na lokalizaciju epileptogene zone (temporalne vs. ekstratemporalne epilepsije) kod bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom (50% vs. 23%; n=162) [1]

| Pojedinačni PIVZ | TLE (n=106) | ETLE (n=56) | Ukupno (n=162) | p |
|----------------------------|-------------|-------------|----------------|---------------|
| Periiktalno pijenje vode | 8 (7,5%) | 0 | 8 (4,9%) | 0,035* |
| Iktalna urgencija mokrenja | 4 (3,8%) | 0 | 4 (2,5%) | 0,180 |
| Iktalno povraćanje | 3 (2,8%) | 0 | 3 (1,9%) | 0,277 |
| Iktalno pljuvanje | 2 (1,9%) | 1 (1,8%) | 3 (1,9%) | 0,964 |
| Periiktalni kašalj | 17 (16,0%) | 4 (7,1%) | 21 (13,0%) | 0,109 |
| Iktalno crvenilo lica | 2 (1,9%) | 1 (1,8%) | 3 (1,9%) | 0,964 |
| Periiktalno zevanje | 8 (7,5%) | 1 (1,8%) | 9 (5,6%) | 0,119 |
| Genitoseks. automatizmi | 4 (3,8%) | 0 | 4 (2,5%) | 0,180 |
| Hipersalivacija | 7 (6,6%) | 0 | 7 (4,3%) | 0,048* |
| Postiktalno brisanje nosa | 40 (37,7%) | 7 (12,5%) | 47 (29,0%) | 0,008* |

Tabela 1:

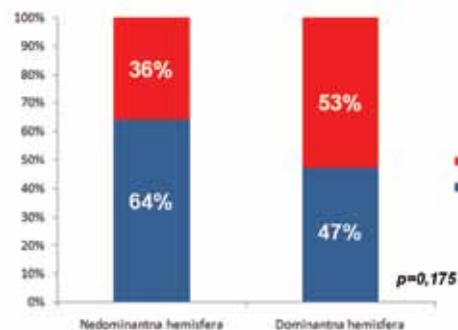
Lokalizacioni značaj pojedinačnih PIVZ (TLE vs. ETLE) kod bolesnika sa farmakorezistentnom fokalnom epilepsijom (n=162).

Naši nalazi predstavljaju kliničku potvrdu činjenice da su pojedine strukture mezijalnih temporalnih regiona, kao npr. hipokampus i amigdala, istovremeno i sastavni deo centralne autonomne mreže i da je pojava PIVZ tokom napada u sklopu TLE posledica zahvaćenosti ovih struktura epileptičnim pražnjenjem. Praktični značaj ovakvih nalaza ogleda se u mogućnosti da se analizom semiologije napada postavi dijagnoza lobarnog epileptičnog sindroma. Drugim rečima, pojava PIVZ tokom fokalnog epileptičnog napada ukazuje na verovatnu TLE [1].

PIVZ kao lateralizacioni znaci za nedominantnu hemisferu

Podaci u literaturi koji se odnose na lateralizujući značaj PIVZ su delimično kontroverzni. Većina radova ističe vezu PIVZ sa nedominantnom hemisferom [14, 16, 17]. S druge strane, pojedine studije isključuju lateralizujući značaj ovih semioloških znako-

va [1, 11]. Tako je npr. za periiktalno pijenje vode (PPV) u više studija pokazana veza ovog vegetativnog znaka sa nedominantnom hemisferom [16, 17]. U studiji Musilove i sar. je pokazano da se PPV javlja kod 79% bolesnika sa TLE iz dominantne hemisfere ($p=0,046$) i kod 87% napada iz nedominantne hemisfere ($p=0,003$). U istoj studiji je pokazano da se kod 9 od 10 bolesnika (90%) sa kombinacijom dva različita PIVZ, napadi javljaju iz nedominantne hemisfere [14]. S druge strane, u studiji Janskog i sar. nije bilo statistički značajne razlike u pojavi PIVZ u odnosu na dominantnost hemisfere. Naime, PIVZ su opservirani kod 40/85 bolesnika sa epilepsijom nedominantnog temporalnog režnja i kod 40/80 bolesnika sa epilepsijom dominantnog temporalnog režnja ($p=0,6$) [11]. U našem istraživanju, analiza lateralizacionog značaja je pokazala da se PIVZ češće javljaju kod napada iz nedominantne hemisfere, ali nije bilo statistički značajne razlike (41,7% vs. 40,8%; $p=0,776$). Ova razlika postaje izraženija ukoliko se analiza svede samo na bolesnike sa „sigurnom“ TLE, ali i dalje ne dostiže statistički značaj (64,3% vs. 47,1%; $p=0,175$) (Grafikon 3).



Grafikon 3:

Distribucija PIVZ u odnosu na lateralizaciju epileptogene zone (nedominantna vs. dominantna hemisfera) kod bolesnika sa „sigurnom“ TLE (64% vs. 47%; n=62) [1]

Takođe, ni udružena pojava PIVZ nije bila statistički značajno češća kod bolesnika sa epilepsijom nedominantne hemisfere. Naime, ukoliko se uzmu u obzir samo bolesnici sa pojavom više od jednog PIVZ kod kojih je bilo moguće odrediti da li se radi o epilepsiji dominantne ili nedominantne hemisfere (26/28), udružena pojava PIVZ je bila prisutna kod 13/76 bolesnika sa epilepsijom iz nedominantne i kod 13/84 bolesnika sa epilepsijom iz dominantne hemisfere ($p=0,8322$) [1].

Analiza pojedinačnih PIVZ kod naših bolesnika sa fokalnom epilepsijom je pokazala da nijedan od 10 analiziranih znakova nije dostigao statistički značajnu razliku, iako je većina (izuzev iktalne urgencije mokrenja) bila zastupljena češće kod napada iz nedominantne hemisfere [1].

Ukoliko se odnos bolesnika sa napadima iz dominantne i nedominantne hemisfere koriguje, tako što se tri bolesnika sa napadima iz dominantne hemisfere kod kojih je registrovan iktalni govor shvate kao bolesnici sa epileptogenom zonom u nedominantnoj hemisferi (d/n=76/84 → d/n=73/87), onda se uočavaju dve stvari. Prvo, razlika u učestalosti javljanja periiktalnog pijenja vode kod napada iz dominantne i nedominantne hemisfere dobija statistički značaj (p=0,0718) u korist nedominantne hemisfere. Drugo, iktalna urgencija mokrenja je češće prisutna kod bolesnika sa napadima iz nedominantne hemisfere, mada razlika nije statistički značajna (p=1,00) (Tabela 2) [1].

| „Retki“ PIVZ | DH (n=73) | NDH (n=87) | Ukupno (n=160) | p |
|----------------------------|-----------|------------|----------------|--------|
| Periiktalno pijenje vode | 1 (1,4%) | 7 (8,1%) | 8 (5%) | 0,0718 |
| Iktalna urgencija mokrenja | 1 (1,4%) | 2 (2,3%) | 3 (1,9%) | 1,00 |
| Iktalno povraćanje | 1 (1,4%) | 2 (2,3%) | 3 (1,9%) | 1,00 |
| Iktalno pljuvanje | 1 (1,4%) | 2 (2,3%) | 3 (1,9%) | 1,00 |

Tabela 2: Lateralizacioni značaj (dominantna-DH vs. nedominantna-NDH hemisfera) „retkih“ PIVZ kod naših bolesnika sa fokalnom epilepsijom, uz korekciju u odnosu na iktalni govor (n=160).

Dakle, PIVZ se češće javljaju kod napada iz nedominantne hemisfere, a odsustvo statistički značajne razlike može da se objasni i relativno malim brojem ispitanika sa pojedinim PIVZ, naročito tzv. „retkim“ vegetativnim znacima, kao što su periiktalno pijenje vode, iktalno pljuvanje, iktalno povraćanje i iktalna urgencija mokrenja.

Zaključak

Kompleksna veza koja postoji između epileptične aktivnosti i CAM za posledicu ima čestu aktivaciju autonomnog nervnog sistema, kako tokom generalizovanih tako i tokom parcijalnih epileptičnih napada. Raznovrsni vegetativni fenomeni koji se tom prilikom javljaju nisu samo puka reakcija na ostale manifestacije epileptičkog napada (npr. motorne), već su posledica direktne aktivacije pojedinih delova CAM. Iako se javljaju sa iznenađujuće visokom učestalošću, naročito u sklopu TLE, ovi znaci često

ostaju neprepoznati, najčešće zbog toga što se lekari prirodno fokusiraju na motorne i automotorne manifestacije napada [2]. Ova činjenica može dovesti do diferencijalno dijagnostičke zabune kada se vegetativni znaci javljaju kao jedina ili dominantna manifestacija epileptičkih napada, što za posledicu ima neadekvatan dalji dijagnostički i terapijski pristup. Na taj način poznavanje, pažljiva analiza i korektna interpretacija ovih znakova ima ogroman značaj ne samo u epileptologiji već i znatno šire [12, 18].

Reference

1. Vojvodić N. Analiza karakteristika periiktalnih vegetativnih znakova za lokalizaciju epileptogene zone kod epilepsija temporalnog režnja. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet, Beograd, 2012.
2. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001; 3:103-116.
3. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988-1001.
4. Devinsky O. Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. *Epilepsy Curr* 2004; 4(2): 43-46.
5. Reeves AL. Autonomic Activity in Epilepsy: Diagnostic Considerations and Implications. *J Epilepsy* 1997; 10: 111-116.
6. Van Buren JM. The abdominal aura: a study of abdominal sensations occurring in epilepsy and produced by depth stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1963; 15: 1-19.
7. Catenoix H, Isnard J, Guenet M, Petit J, Remy C, Mauguire F. The role of the anterior insular cortex in ictal vomiting: a stereotactic electroencephalography study. *Epilepsy Behav* 2008; 13(3): 560-563.
8. Henkel A et al. The Localizing value of the abdominal aura and its evolution: A study in focal epilepsies. *Neurology* 2002; 58: 271-276.
9. Kramer RE, Bracht KA. Abdominal auras. In: Lüders H, Noachtar S (ed). *Epileptic Seizures: Pathophysiology and Clinical Semiology*. Churchill Livingstone 2000: 329-335.
10. Liporace JD, Sperling MR. Simple autonomic seizures. In: Engel Jr J, Pedley TA (eds). *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 549-555.
11. Janszky J, Fogarasi A, Toth V, Magalova V, Gyimesi C, Kovacs N, Schulz R, Ebner A. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 125-129.
12. Freeman R, Schachter SC. Autonomic epilepsy. *Semin Neurol* 1995; 15:158-166.
13. Fogarasi A, Janszky J, Tuxhorn I. Autonomic symptoms during childhood partial seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 584-588.
14. Musilova K, Kuba R, Brazdil M, Tyrlicova I, Rektor I. Occurrence and lateralizing value of rare peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2010; 19: 372-375.
15. Hirsch LJ, Lain AH, Walczak TS. Postictal Nausea and Vomiting: Lateralizing and Localizing to the Ipsilateral Temporal Lobe. *Epilepsia* 1998; 39(9): 991-997.
16. Remillard GM, Andermann F, Gloor P, Olivier A, Martin JB. Waterdrinking as ictal behavior in complex partial seizures. *Neurology* 1982; 31: 117-124.
17. Trinka E, Walscher G, Unterberger I, et al. Peri-ictal water drinking lateralizes seizure onset to the nondominant temporal lobe. *Neurology* 2003; 60: 873-876.
18. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2010; 68:787-796.

IZVEŠTAJI 2013.

Izveštaj sa sastanka **Neurološke sekcije Srpskog lekarskog društva**

Datum: 22.03.2013. godine

Mesto održavanja: Sremska Mitrovica



Prvi sastanak Neurološke sekcije Srbije u 2013. godini održan je u organizaciji Neurološkog odeljenja Opšte bolnice u Sremskoj Mitrovici, 22. marta 2013. godine sa početkom u 12h u Velikoj sali Skupštine grada.

Okupljeni neurolozi imali su priliku da čuju veoma zanimljiva i aktuelna predavanja.

Skup je otvorila prof. dr Stojanka Đurić, predsednica Neurološke sekcije Srbije, a potom se okupljenima obratio zamenik direktora Opšte bolnice Sremske Mitrovice dr Dragan Malobabić, naglasivši da neurološke bolesti predstavljaju sve veću patologiju zahvaljujući razvoju struke, novim saznanjima i dostignućima. Domaćin skupa dr Marina Đurić Budimirović, načelnik službe, prisutne je upozнала sa istorijom grada, istorijom bolnice i neurološke službe.

U stručnom delu sastanka govorili su: dr Sonja Lukić – KCV („Moždani udar i epilepsija“), Prof. dr Evica Dinčić – VMA Beograd („Vitamin D i multipla skleroza“), dr Igor Damjan – Opšta bolnica Zrenjanin („Carpal tunel dijagnostički i terapijski algoritmi“), ispred Goodwill Pharmed dr Vladimir Krstić („Mesto Detrusitola u terapiji urinarne inkontinencije“).

Skup je opravdao očekivanja kako organizatora tako i velikog broja prisutnih neurologa, sa nadom za što skorijim ponovnim susretom. Sastanak je bio akreditovan od strane Zdravstvenog saveta sa 2 boda za slušaoce i 4 boda za predavače.

Sremska Mitrovica, Draginja Petković

PRIKAZ SLUČAJA

Spazam konvergencije: između prave i lažne slabosti okulogira

Autor: Aleksandar Pantović, Danijela Barjaktarević, Smiljana Kostić, Evica Dinčić, Klinika za neurologiju, Vojnomedicinska akademija

Uvod

Spazam konvergencije ili spazam bliske trijade je neurooftalmološki znak koji se karakteriše epizodama trijade: konvergencija, mioza i akomodacija [1]. Znak najčešće ima psihogeno poreklo, retko može biti i posledica organske lezije sa supstratom lokalizovanim u međumozgu [2]. Često povezan sa psihičkom bolešću – znak se pominje uz funkcionalne, histerične, konverzivne ili medicinski neočekivane poremećaje [3]. Kao i konverzivni poremećaji u celini, spazam konvergencije može da zavara i neretko se pogrešno tumači od strane neurologa i neurooftalmologa [4].

Prikaz slučaja

Pacijentkinja stara 52 godine dolazi zbog periodičnih epizoda dvoslika tokom poslednjih mesec dana, periodične potiljačne glavobolje sa širenjem u vrat bez pratećih vegetativnih smetnji i kratkotrajnim smanjenjem tegoba pri upotrebi anksiolitika i analgetika. Tokom poslednjih godina dana imala je epizode intenzivne vrtoglavice u trajanju od pet minuta koje nisu bile praćene mučninom i povraćanjem. Posle prve epizode, koja je trajala nekoliko dana, bila je bolnički lečena mesec dana u lokalnoj bolnici, bez podataka o uzroku. Poslednjih šest meseci subjektivni osećaj zamaranja. Prija joj mir, tišina, ležeći položaj, značajno je smanjila uobičajene dnevne aktivnosti i socijalne kontakte.

U ličnoj anamnezi su podaci u vezi sa degenerativnim reumatizmom i operacije hernijacije vertebralnog diska pre šest godina, bez podataka o vaskularnim ili psihijatrijskim oboljenjima. Iz porodične anamneze saznajemo da su roditelji bili onkološki pacijenti, braća i sestre se leče od degenerativnih promena na kičmenom stubu. Naknadni heteroanamnestički podaci dobijeni

od supruga ukazuju na promenu ponašanja, smanjenje socijalnih kontakata i poremećene odnose sa članovima uže porodice.

Tokom pregleda pacijentkinja je bila normotenzivna, afebrilna, bez znakova srčane i plućne slabosti, gojazna po ginoidnom tipu. U neurološkom nalazu: pacijentkinja svesna, orijentisana, motivisana za lečenje. Pri naredbi da fiksira pogled bilo pravo ispred ili u stranu dolazi do izrazite konvergencije praćene miozom (Figura 1. A,B,C). Očni kapci bez ptoze, jednakih zenica sa simetričnom normalnom reakcijom na svetlost. Posle treptaja bulbosa pacijentkinje se ponovo nalaze u primarnom položaju uz mogućnost voljnog pokretanja bulbosa u svim pravcima pogleda (figura 1. D,E). Očuvana amplituda pokreta očnih jabučica pri manevru za ispitivanje vestibulo-okularnog refleksa (Figura 2). U nalazu se uočavaju i nešto življi tetivni refleksi obostrano, blaga nestabilnost pri izvođenju Rombergove probe zatvorenim očima i negativne probe zamorljivosti.

Tokom hospitalizacije načinjena su laboratorijska ispitivanja krvne slike, biohemijskih parametara krvi, nivoa hormona štitaste žlezde, nivoa tumor markera, prisustva antitela na acetilholinski receptor i antitela na mišićno-specifičnu tirozin kinazu. Izmerene vrednosti za navedene laboratorijske parametre su bile u referentnom opsegu za datu metodu. Pregledom magnetnom rezonancom sa angiografijom nije opisan patološki supstat, ehosonografija krvnih sudova vrata i ehokardiografija pokazuju vijabilan miokard, očuvane funkcije sa urednim protocima odgovarajućih krvnih sudova vrata. Nalazi elektrofizioloških ispitivanja su bili uredni. Prostigminski test nije doveo do redukcije tegoba. Uredan nalaz opisan je kod načinjenih oftalmoloških ispitivanja: pregled ocnog dna, oštine vida, kompjuterizovano vidno polje, polje duplih slika, Lankaster i Bagolini test.

Diskusija

Spazam konvergencije, u literaturi pominjan i kao spazam bliske trijade ili spazam bliskog refleksa, je neurooftalmološki znak koji najčešće predstavlja somatizacionu manifestaciju psihičkog poremećaja, fokalni uzrok se retko nalazi [1]. Kako ne postoji biološki marker kojim bi se ovakvi poremećaji mogli objektivno dokazati i pored verovatnoće nije moguće na osnovu kliničke slike i pregleda jasno razlikovati psihogeni od organskog

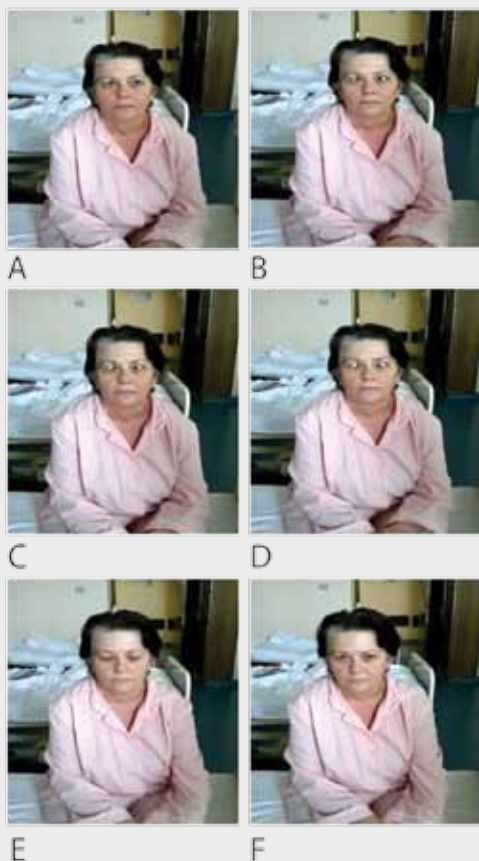


Figura 1: Spazam konvergencije pri fiksaciji pogleda pravo. A-D Faze spazma sa vremenom, E-F Treptaj i ponovna fiksacija pogleda



Figura 2: Puna amplituda adukcije očnih jabučica pri manevru za vestibulo-okularni refleks

uzroka pomenutog znaka. S druge strane, opisani znak je često pogrešno dijagnostikovao kao bilateralna slabost abducensa ili zamor mišića pokretača očnih jabučica u okviru neuromišićnog oboljenja. Kako je bilateralna slabost abducensa po pravilu znak ozbiljnog neurološkog oboljenja, ovi pacijen-

ti su bili podvrgavani opsežnim invazivnim, u prošlosti opasnim neuroradiološkim i neurohirurškim procedurama [4].

U vremenu nedostatka materijalnih sredstava i neprestanog preispitivanja utroška postojećih, poželjna je mera dijagnostike koja će omogućiti uštedu, ali i pravilnu i pravovremenu dijagnozu. Da postavka nije tako jednostavna ukazuju i publikacije u referentnim međunarodnim časopisima u kojima se kao raritetni i posebni opisuju slučajevi spazma konvergencije sa organskom osnovom. Slučaj kompresije međumozga aneurizmom završnog dela karotidne arterije praćena spazmom konvergencije [2] ima neuroanatomsko opravdanje lokacijom centara za konvergenciju i akomodaciju u ovom delu nervnog sistema. Opisani su i slučajevi spazma kod encefalitisa, tabes dorsalis [5], tiroidne bolesti [6], multiple skleroze [7], metaboličke encefalopatije [8], poremećaja akomodacije [9], nedostatka L-amino dekarboksilaze [10].

Medicina zasnovana na dokazima u slučaju spazma konvergencije nije izdašna i ne daje preporuke o dijagnostičkim kriterijumima, značajni epidemiološki podaci ne postoje. Bez pretencioznosti biće pomenut pregled postojećih smernica. Naime, prisustvo ovog znaka treba tumačiti uzevši u obzir odgovarajući klinički kontekst. Tako nalaz spazma kod mlade ženske osobe bez drugih fokalnih znakova ukazuje na psihogeni uzrok. Drugim rečima, vremešnija osoba bez predhodne psihijatrijske istorije bolesti uz prisustvo još jednog fokalnog znaka zahteva neurovizuelizaciju [2]. Spazam konvergencije je pogrešno dijagnostikovao kao obostrana slabost abducensa, međutim, prisustvo mioze ide u prilog psihogenog spazma. Normalna funkcija lateralnog rektusa se može potvrditi i punom amplitudom pokreta očnih jabučica pri manevru kod ispitivanja vestibulo-okularnog refleksa ili optokinetkog testa sa trakom [11]. Dijagnoza spazma konvergencije amital intervjuom i terapija sugestijom su opisani u literaturi [12].

Uzimajući u obzir starosnu dob pacijentkinje, podatke o nepostojanju psihijatrijske istorije bolesti i skorašnjem naglom početku spazma

konvergencije, načinjen je plan dijagnostike. Posle učinjenih dijagnostičkih procedura uz opservaciju i naknadno dobijene heteroanamnestičke podatke pacijentkinja se otpušta sa dijagnozom disocijativnog premećaja F44.4 (MKB-IV) uz ordiniranu terapiju od strane psihijatra. Kontrolnim pregledom nakon mesec dana nije bilo uočeno prisustvo karakteristične trijade, pacijentkinja opisuje glavobolju bizarnih karakteristika uz i dalje subjektivan osećaj zamora i poboljšanje socijalnih kontakata.

Zaključak

Dodatne studije na odgovarajućem uzorku potrebne su zbog određivanja prediktivne vrednosti optimuma dijagnostičkih procedura i kriterijuma kojima bi se poreklo spazma konvergencije kao neurooftalmološkog znaka moglo definisati kao posledica psihičkog poremećaja odnosno organske lezije.

Reference

- Goldstein JH, Schneekloth BB. Spasm of the near reflex: a spectrum of anomalies. *Surv Ophthalmol* 1996;40:269-78.
- Weber KP et al. Convergence spasm associated with midbrain compression by cerebral aneurism. *Neurology* 2008; 70: 49.
- Stone J. Functional symptoms in neurology. *Pract Neurol* 2009;9:179-89.
- Griffin JF et al. Misdiagnosis of spasm of the near reflex. *Neurology* 1976;26:1018-1020.
- Kung FT, Hai CW. Convergence spasm. *Neurology* 1983;33:1636-7.
- Roper-Hall G. The influence of the vergence system on strabismus diagnosis and management. *Strabismus* 2009;17:3
- Postert T, McMonagle U, Buttner T, et al. Paroxysmal convergence spasm in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1996;94:35-7.
- Moster ML, Hoenig MD. Spasm of the near reflex associated with metabolic encephalopathy. *Neurology* 1989;39:150.
- Bagshaw J. Secondary convergence spasm following primary failure of accommodation. *Br Orthopt J* 1963;20:112-13.
- Swoboda KJ, Saul JP, McKenna CE, et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: Overview of clinical features and outcomes. *Ann Neurol* 2003;5:549-55.
- Bodack MI. Evaluation of abduction deficits in pediatric patients. A case report and review of differentials. *J Behav Optom* 2002;13:143-8.
- Schwartz GM, McHenry LC, Proctor RC. Convergence spasm treatment by amygdala interview. A case report. *J Clin Neuroophthalmol* 1983;2:123-5.

OGLAS



Goodwill Pharma, 10 godina sa Vama!

Good health, good life, good will.



Goodwill Pharma je jedna od najbrže rastućih farmaceutskih kompanija u Srbiji. Goodwill Pharma ima kapacitet, sposobnost i iskustvo da ponudi svo-

je usluge u domenu registracije lekova, promocije lekova, uvoza i distribucije. Pre svega ističemo da smo pioniri u outsourcing-u u Srbiji, uz podršku dugogodišnjeg iskustva u outsourcing poslovima u Mađarskoj od strane matične firme – Goodwill Pharma Hungary.

Outsourcing

Danas smo kompanija sa najvećim iskustvom u Srbiji u outsourcing-u u farmaceutskoj industriji. Outsourcing predstavlja zadatak, proces ili posao koji spoljni izvori – stručnjaci i specijalizovane organizacije – mogu obavljati efikasnije i uz manje troškove. Strateški razlozi za outsourcing su: mogućnost koncentracije na glavnu delatnost (core process), podela rizika, efikasnost uz smanjenje troškova.

Outsourcing u farmaciji može shodno gornjoj definiciji biti primenjen u bilo kojoj fazi prometa lekova, od registracije do krajnje prodaje. Naši dosadašnji partneri: Abbott, Servier, Sandoz, Sanofi, Pfizer, Astra Zeneca.

Zastupanje farmaceutskih kompanija

Goodwill Pharma se od osnivanja u Srbiji bavi zastupanjem inostranih farmaceutskih kompanija. Naše poznavanje lokalnih regulativa i stalno praćenje tržišta lekova ali i dijetetskih suplemenata obezbeđuje svim našim sadašnjim i budućim partnerima maksimalnu prisutnost i prepoznatljivost brendova u stručnim krugovima kao i u opštoj javnosti.



Istraživanje i razvoj tržišta proizvoda

Usmerenost ka potrebama domaćeg tržišta je jedna od osnovnih pokretačkih snaga naše kompanije. Iskusni menadžment tim, koji je u stalnoj komunikaciji sa stručnom javnošću (lekari različitih specijalnosti i apoteke), prati savremene terapijske protokole u različitim granama medicine, analizira podatke iz svih dostupnih izvora i donosi odluke o novim proizvodima kojima proširuje listu lekova i dijetetskih suplemenata kojima se tim stručnih saradnika bavi u svakodnevnom radu na teritoriji cele zemlje.

Širok portfolio - Pouzdani partneri

Od svog osnivanja 2003. godine do danas, Goodwill Pharma je saradivala sa mnogim renomiranim farmaceutskim proizvođačima i zastupnicima širom sveta. Trenutno se u našoj paleti proizvoda mogu naći lekovi mađarskih kompanija Egis Pharmaceuticals, Biopharma i Bereš, švajcarske kompanije Sandoz, francuske kompanije Servier, italijanske kompanije Rottapharm, letonske kompanije Grindex, austrijske kompanije Lenus Pharma i poljske kompanije Polfa Lodz. Naš portfolio čine lekovi dokazane terapijske efikasnosti i visokog nivoa sigurnosti.

Naše poslovanje se pored profesionalizma odlikuje i karakterističnom dobrom voljom (good will) celog kolektiva kompanije, koja trenutno broji preko sto zaposlenih.

Goodwill Pharma doo

Sedište: Subotica, Matije Gupca 14

Tel: 024/554-498, 024/670-265

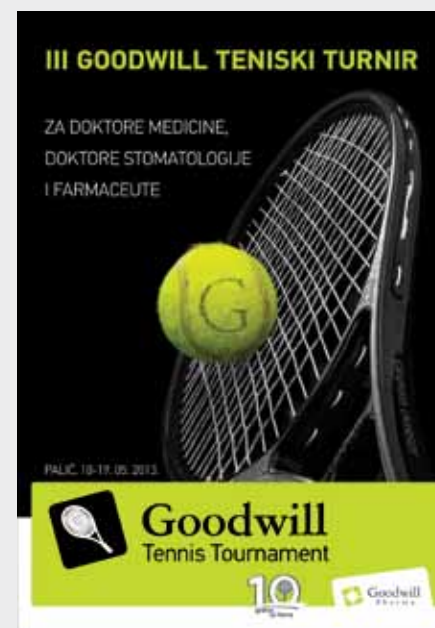
Faks: 024/602-063

www.goodwillpharma.rs

Goodwill humanitarni teniski turnir za doktore medicine, doktore stomatologije i farmaceute

U želji da svojim poslovanjem doprinesemo poboljšanju zdravlja i kvaliteta života našeg društva, ostvarujući pritom pozitivan uticaj na unapređenje naše lokalne zajednice, 2009. godine organizovali smo prvi teniski turnir humanitarnog karaktera namenjen predstavnicima zdravstva. Vođeni zadovoljstvom i pozitivnim utiscima svih učesnika, odlučili smo da ovaj „turnir dobre volje“ postane lepa tradicija koju ćemo rado negovati.

Goodwill Pharma tim daje sve od sebe da ova tradicija ostane u lepom sećanju svim učesnicima. Naša ideja je da u prijatnom ambijentu Paličkog jezera bar na kratko zaboravite na užurbanu svakodnevnicu, upoznate nove ljude ili obnovite stara poznanstva i, pre svega kroz zajedničko druženje ispunjeno sportskim duhom, doprinesete promovisanju zdravog života i pružite pomoć onima kojima je to najpotrebnije. Sigurni smo da će boravak na Paliću biti ugodan i da ćete uživati u raznovrsnim sadržajima koje nudi ova turistička atrakcija pomešanim sa mirisima i ukusima tradicionalne vojvođanske kuhinje, šarolikom muzikom i poznatim vojvođanskim gostoprimstvom.



Čekamo Vas i na IV Goodwill teniskom turniru!
www.goodwillpharma.rs/gtt



Apoteka koja daruje!

Šireći oblasti i polja naših delatnosti, 2008. godine otvorili smo prvu Goodwill Apoteku. Jedinstven i prepoznatljiv vizuelni identitet, opredeljenost za vrhunsku uslugu, prijatna atmosfera i iznad svega širok spektar proizvoda, uz stručnu prodaju



i savete, ubrzo su Goodwill Apoteke izdvojili od konkurencije. Danas na tržištu Srbije postoji 21 Goodwill Apoteka koje konstantno unapređuju sve aspekte svog poslovanja, a u ovoj godini planiramo i dalje širenje naše mreže apoteka.

„Apoteka koja daruje“ nije samo naš slogan – to je i naše strateško opredeljenje da nagrađujući poverenje naših pacijenata negujemo dugoročnu saradnju i prijateljstvo!



Upravo zato smo osmislili koncept Goodwill Apoteka klub kartice, koja beleži vernost naših stalnih potrošača, sakuplja poene i prilikom svake naredne kupovine nagrađuje popustima.

STRUČNI RAD

Senzorski sistem za detekciju i klasifikaciju *freezing* epizoda kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti

Autor: Dr Milica Đurić-Jovičić, dipl. inž. elektrotehnike, Inovacioni centar Elektrotehničkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Uvod

Epizoda kratkotrajnog odsustva inicijacije pokreta hoda ili redukovan pokret uprkos pacijentovoj nameri da normalno hoda, iznenadna nemogućnost da se započne ili nastavi hod naziva se „frizing“ (*freezing of gait*) [1]. Obično se javlja kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću (PB), afektira skoro polovinu pacijenata u uznapredovalim stadijumima bolesti i često je rezistentan na terapiju [2]. Javlja se posebno tokom okreta ili u stresnim, vremenski ograničenim situacijama [3]. Obično traje kraće od 10 sekundi, mada je opseg od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, posebno prilikom pokušaja odizanja noge sa poda. Patofiziologija „frizinga“ nije razjašnjena. Nekoliko studija je pokazalo da postoji smanjenje dužine koraka i povećanje varijabilnosti trajanja koraka koji prethode „frizing“ epizodama [1]. Takođe, smatra se i da je smanjena mogućnost da se istovremeno obavlja nekoliko kompleksnih zadataka (motornih, kognitivnih ili kombinovanih) odgovorna za pojavu „frizinga“ [5]. Nutt i kolege sugerišu da je „frizing“ karakterisan jednom ili više sledećih osobina: 1) inkrementalno smanjenje dužine koraka, 2) smanjenje uglova u zglobovima kuka, kolena i skočnih zglobova, 3) poremećena vremenska kontrola ciklusa hoda i 4) naizmenični pokreti segmenata nogu visokim frekvencijama nalik podrhtavanju [1]. „Frizing“ se može manifestovati na nekoliko načina – pacijenti mogu imati kompletno zamrzavanje hoda (motorna blokada), podrhtavanje nogu, hod veoma kratkim koracima ili koračanje u mestu [6]. Tipični scenariji za „fri-zing“ su: oklevanje tokom starta, tokom okretanja, usled nailaska na uzani prostor i tokom prolaska kroz uzan prostor kao što su vrata ili slično ili oklevanje usled prilaska odredištu [7].

„Frizing“ je čest uzročnik padova i posledičnih povreda kod pacijenata sa PB, što ističe značaj njegove

kliničke procene [8]. Međutim, procena „frizinga“ se uglavnom zasniva na subjektivnim izveštajima pacijenata ili na upitnicima [9]. Štaviše, čak i iskusni kliničari, čiji je zadatak da identifikuju i klasifikuju tip „frizinga“ koji se javlja, pokazuju neslaganje po pitanju klasifikacije nekih karakterističnih koraka [10-11]. Morris i kolege su uporedili procene hoda i „frizinga“ koje se primenjuju u različitim kliničkim centrima [11]. Velika varijabilnost između kliničara sugerise da se poređenju rezultata između različitih centara mora pristupati sa oprezom. U svakom slučaju, u kliničkoj praksi nedostaje objektivna metoda pomoću koje se može identifikovati „frizing“ epizoda, uključujući njegov podtip, trajanje i intenzitet poremećaja kojim se manifestuje.

Bilo je različitih pokušaja implementacije mernih sistema za objektivni prikaz poremećaja hoda. Caripinella i kolege koristili su optoelektronski sistem za analizu kretanja pacijenata sa PB, uz dodatak platforme za merenje sile, a uz to su vršili i merenje mišićne aktivnosti koja se javlja tokom hoda [12]. Ovakav sistem je sveobuhvatan ali nepraktičan za kliničku upotrebu, vremenski zahtevan za postavljanje senzora, posebno za obradu podataka, ali i ekonomski nepristupačan većini klinika. Povrh svega, zahteva namenski opremljenu prostoriju i prostorno ograničene i kontrolisane uslove za sprovođenje merenja, što za pojavu „frizinga“ najčešće nije slučaj.

Sa druge strane, senzorski sistemi koji bi se postavili na ekstremitete ispitanika (*wearable sensor systems*), pružaju više mogućnosti za objektivnu analizu hoda jer se lako postavljaju, mogu se nositi bilo gde i može se snimiti neograničen broj načinjenih koraka [13]. Inercijalni senzori (akcelerometri, žiroskopi, magnetometri) koji se postavljaju na segmente nogu ispitanika omogućavaju snimanje neograničenog broja koraka u bilo kojem prostoru (na klinici, kod kuće, u prirodi). Kako bi se ovakvi sistemi optimalno koristili (uz tačnost izračunavanja parametara hoda i vrste informacija koje pružaju), razvijeni su brojni algoritmi koji ih prate [8],[10],[14-20]. „Frizing“ epizode je često teško isprovocirati tokom kliničkog pregleda. Međutim, objektivnu procenu obrasca hoda je moguće dobiti pomoću ovakvih sistema koji se mogu koristi-

ti i kod kuće, i kao holter sistemi. Zahvaljujući njihovoj maloj veličini i težini, kao i malo potrošnji energije, inercijalni senzori su već bili testirani za 24-časovnu procenu motornog obrasca u različitim formama holter monitora [21-26]. Lo i kolege su koristili bežične inercijalne senzore za praćenje prestanka dejstva terapije i registrovanje različitih obrazaca kretanja koji se javljaju [27]. Druga bitna primena pouzdane detekcije „frizinga“ je za korišćenje asistivnih uređaja koji šalju ritmične audio ili vizuelne signale koji mogu uticati na prestanak „frizing“ epizoda [28-30].

Studije su se bavile i analizom prikupljenih podataka o tome šta pacijenti žele kada se radi o asistivnim uređajima ili uređajima koji se koriste za praćenje parametara njihovog hoda van kliničkog okruženja [31]. Od pacijenata se tražilo da ocene od 1 do 10 važnost pojedinih karakteristika nosivih medicinskih uređaja za njih. Karakteristike sa najvećim ocenama su bile udobnost, kompaktnost (male dimenzije i težina), mogućnost da budu diskretno sakriveni ispod odeće, te jednostavnost za korišćenje i održavanje.

Vođeni ovim preporukama, razvijen je sistem za analizu hoda koji omogućava i prepoznavanje i klasifikaciju poremećaja hoda uključujući „frizing“ epizode kod pacijenata sa PB [32]. Sistem je pogodan za postavljanje i nošenje i sadrži lagane i kompaktne bežične inercijalne jedinice koje se postavljaju na segmente nogu i pružaju kompletnu sliku o obrascu hoda pacijenta. Mogu se koristiti u kliničkom okruženju, kao i van ili kod kuće. Podaci sa senzora se šalju bežičnim putem centralnoj jedinici koja je priključena na računar na kom se signali mogu i prikazivati i čuvati. Hardver se može jednostavno prepraviti da snima i sačuva podatke u internu memoriju (npr. u mikro SD karticu), tako da se sistem može koristiti kao svojevrsni holter monitor. Razvijeni algoritmi pružaju informaciju o poremećajima hoda, daju pojedinačnu analizu koraka i klasifikuju ih prema sledećoj podeli: normalni koraci, kratki, koraci u mestu, „frizing“ sa podrhtavanjem noge, te „frizing“ sa potpunom blokadom.

Prednosti ovakvog sistema su njegovo jednostavno postavljanje, automatski algoritmi koji ne zahteva kliničku ekspertizu za rukovanje i klasifikacija koraka i različitih

poremećaja hoda tipičnih za pacijente sa PB.

Metoda

Instrumentacija – Bežični senzorski sistem za analizu hoda (SENSY)

Senzorski sistem je dizajniran i razvijen na Elektrotehničkom fakultetu Univerziteta u Beogradu u saradnji sa istraživačkim centrom „Tecnalia“ iz San Sebastijana u Španiji [32]. SENSY hardver sadrži šest perifernih inercijalnih jedinica, po jednu za svaki segment leve i desne noge, i centralnu jedinicu za komunikaciju između senzorskih jedinica i računara, povezanu preko USB-a sa računarom na kom se signali posmatraju i čuvaju. Senzorski sistem koji je postavljen na pacijenta prikazan je na Slici 1. Senzorske jedinice koje se postavljaju na stopalo sadrže i dodatne elektronske komponente i konektore za povezivanje sa sensorima za detekciju sile razvijene tokom hoda. Umesto korišćenja pojedinačnih senzora sile, za potrebe analize hoda su posebno dizajnirani senzorski ulošci sa integrisanim sensorima sile koji se nalaze ispod pete, metatarzala i palca. Senzorske jedinice sadrže troosne senzore ubrzanja i ugaone brzine (akcelerometre i žiroskope).

Razvijeni sistem je lagan i kompaktan (težine od samo 30g), jednostavan za postavljanje na ispitanika, udoban za nošenje, kao i za instalaciju i snimanje, i time predstavlja pouzdani sistem koji pruža senzorske podatke visokog kvaliteta. Softver za akviziciju (dizajniran kroz LabWindows CVI, National Instruments, SAD) omogućava *online* monitoring i automatsko čuvanje snimljenih podataka. Dalja obrada podataka se radi u Matlab programskom paketu (MathWorks Inc, SAD).

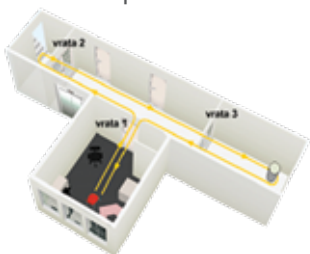


Slika 1: Senzorski sistem postavljen na pacijenta.

Levo: shema senzorskog sistema sa inercijalnim sensorima postavljenim na segmente nogu i senzorskim uloškom za obuću. Srednja i desna slika: fotografije sistema na pacijentu, posmatrano napred i sa strane.

Snimanje hoda i protokol za provokaciju „frizinga“

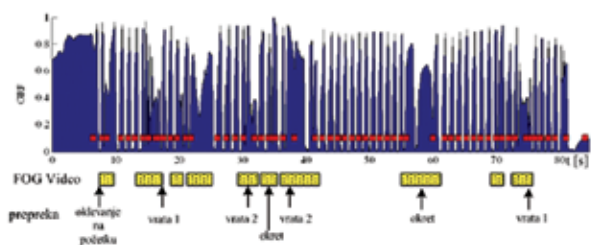
Kako bi se isprovocirale „frizing“ epizode kod pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti, kreirana je složena putanja, prikazana na Slici 2. Kretanje pacijenta tom putanjom obuhvata ustajanje sa stolice i kretanje kroz prostorije sa različitim bojama podloge, prolaska kroz vrata različite širine, skretanja ulevo/udesno i okretanja za 180° i povratak nazad do stolice. Ove sesije se ponavljaju četiri puta, sa petominutnim pauzama između prolazaka.



Slika 2: Plan prostorija sa ucrtanom putanjom tokom koje se vrši evaluacija hoda pacijenta.

Analiza podataka

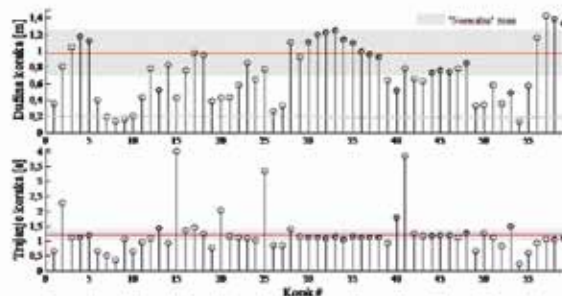
Primer razvijene sile na jednom pacijentu sa PB i kliničkom istorijom „frizinga“ prikazan je na Slici 3. Segmentacija koraka je označena crvenim markerom. Uporedo sa senzorskim sistemom, hod pacijenta je snimljen i video kamerom, na osnovu čega lekar može identifikovati poremećaje u obrascu hoda (jako kratke korake, koračanje u mestu i „frizing“ epizode), što je i obeleženo žutim trakama na dnu Slike 3.



Slika 3: Sila reakcije podloge (plavi signal) i segmentacija koraka (crveni marker = korak) dobijenih na osnovu senzora sile iz uložaka u obući. Horizontalne žute trake označavaju „frizing“ epizode i druge poremećaje obrasca hoda koji su identifikovani sa video zapisa.

Prostorno-vremenski parametri hoda

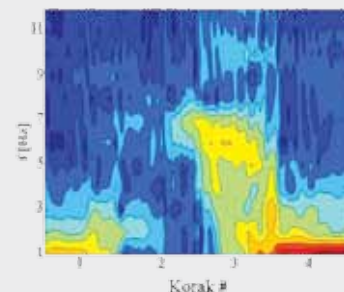
Dužina i trajanje koraka i frekvencije pokreta mogu se smatrati najznačajnijim parametrima za praćenje i klasifikaciju koraka kod pacijenata sa PB. Primer varijabilnosti ovih parametara kod jednog pacijenta sa PB i kliničkom istorijom „frizing“ epizoda prikazan je na Slici 4 i Slici 6.



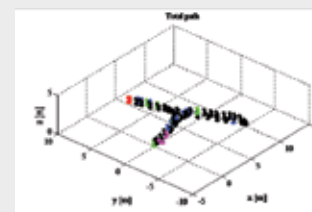
Slika 4: Varijabilnost dužine i trajanja koraka tokom pređene putanje definisane na slici 2.

Frekvencijska analiza korišćenjem spektrograma

Pacijenti sa PB mogu imati promene i u frekvencijama pokreta. Normalan hod se tipično karakteriše frekvencijama od 0.5Hz do 3Hz (kada se posmatraju pokreti snimljeni akcelerometrom sa potkolenice, u vertikalnom pravcu), dok se „frizing“ tipično manifestuje podrhtavanjem nogu sa tremorom u opsegu od 3Hz to 8Hz. Takođe, moguć je „frizing“ hoda sa potpunom motornom blokadom pri kojoj pacijent određeno vreme ne uspeva da napravi nikakav pokret. Zbog toga je posebno vredno prikazati spektralnu analizu u funkciji vremena, odnosno omogućiti lekarima da posmatraju i uoče promenu frekvencija tokom hoda te ih korelisati sa preprekama na putanji, izmeriti njihovo trajanje i intenzitet poremećaja. Veoma intuitivna vizuelna alatka koja to omogućava je spektrogram, koji se računa na osnovu kratkotrajne Furijeove transformacije signala u vremenu i koja se sprovodi pojedinačno za svaki načinjeni korak. Za procenu hoda pacijenata sa PB, spektrogram se koristi kao dijagram čija horizontalna osa prikazuje broj koraka, a vertikalna osa frekvencije prisutne u tom koraku. Intenzitet boje koji se prikazuje u svakoj tački dijagrama pruža informaciju o amplitudi određene frekvencije u određenom trenutku, u ovom slučaju koraku. Na slikama prikazanim u ovoj softverskoj aplikaciji, male amplitude su predstavljene hladnim tonovima (počevši od plave boje) i sa porastom amplitude kreću se kroz nijanse plave prema toplijim tonovima i završavaju jarkom crvenom bojom za visoke amplitude na odgovarajućim frekvencijama (Slika 5).



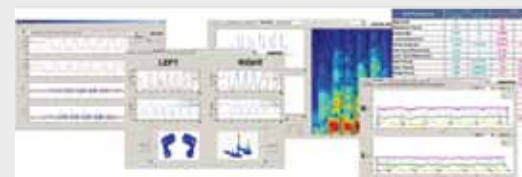
Slika 5: Primer interpretacije „frizinga“ pomoću spektrograma. „Frizing“ je prvo počeo kao motorna blokada (korak #2, samo plava boja), a zatim je pacijent imao „frizing“ sa tremorom pri frekvencijama između 5Hz i 7Hz (korak #3). Nakon toga pacijent je nastavio svojim normalnim hodom (korak #4) sa frekvencijom od 1Hz.



Slika 6: Ilustracija 3D trajektorije pacijenta sa prepoznatim i klasifikovanim poremećajima obrasca hoda i „frizing“ epizodama. Svaki poremećaj je kodiran bojom prema sledećem pravilu: crna – normalan korak, plava – kratki korak, zelena – koračanje u mestu ili šafing (shuffling), crvena – frizing sa pojavom tremora, roze – potpuni „frizing“ (motorna blokada).

Softver za analizu hoda

Na osnovu razvijenih algoritama razvijen je softver za analizu hoda koji pruža informacije o kinematici i kinetici u toku hoda, dok animirani grafički prikaz prikazuje pacijentov hod, spektralnu analizu, kao i vremensko-prostorne parametre. Karakteristike i mogućnosti softvera odgovaraju drugim naprednim i komercijalnim softverima za analizu hoda. Ovaj softver ne zahteva nikakve dodatne instalacije niti posebne konfiguracije računara, a pored detaljnog prikaza analize obrasca hoda omogućava jednostavan izvoz obrađenih podataka u uobičajene računarske pakete poput Word-a ili Excel-a, radi daljeg čuvanja u bazi ili kao prilog kartonu pacijenta. Prikaz grafičkog interfejsa dat je na Slici 7.



Slika 7: Prikaz interfejsa softvera za analizu hoda, sa leva na desno: sirovi signali, kinetička analiza (profil sila reakcije podloge na stopalo), frekvencijska analiza sa spektrogramom, trajektorija hoda (prikaz u sagitalnoj ravni sa uglovima u zglobovima) i izračunati parametri hoda (statistika ili prikaz za pojedinačne korake).

Reference

1. J. G. Nutt, B. R. Bloem, N. Giladi, M. Hallett, F. B. Horak and A. Nieuwboer, "Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon," *Lancet Neurol*, vol. 10, no. 8, p. 73, 2011.
2. N. Giladi, T. A. Treves, E. S. Simon, H. Shabtai, Y. Orlov, B. Kandinov, D. Paleacu and A. D. Korczyn, "Freezing of gait in patients with advanced Parkinson's disease," *J Neural Transm*, vol. 108, no. 1, pp. 53-61, 2001.
3. Y. Okuma and N. Yanagisawa, "The clinical spectrum of freezing of gait in Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 23, Suppl 2:426-430, 2008.
4. R. Iansek, F. Huxham and J. McGinley, "The sequence effect and gait festination in Parkinson's disease: contributors to freezing of gait?" *MovDisord*, vol. 21, no. 9, pp. 1419-1424, 2006.
5. S. J. G. Lewis and R. A. Barker, "Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: insights into disease heterogeneity," *J Clin Neurosci*, vol. 16, no. 5, pp. 620-625, 2009.
6. J. M. Hausdorff, Y. Balash and N. Giladi, "Time series analysis of leg movements during freezing of gait in Parkinson's disease: rhyme or reason?" *Physica A: Stat Mechanics & App*, vol. 321, pp. 565-570, 2003.
7. J. D. Schaafsma, Y. Balash, T. Gurevich, A. L. Bartels, J. M. Hausdorff and N. Giladi, "Characterization of freezing of gait subtypes and the response of each to levodopa in Parkinson's disease," *Eur J Neurol*, vol. 10, no. 4, pp. 391-398, 2003.
8. S. T. Moore, H. G. MacDougall and W. G. Ondo, "Ambulatory monitoring of freezing of gait in Parkinson's disease," *J Neurosci Methods*, vol. 167, no. 2, pp. 340-348, 2008.
9. N. Giladi, H. Shabtai, E. S. Simon, S. Biran, J. Tal and A. D. Korczyn, "Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 6, no. 3, pp. 165-170, 2000.
10. A. Delval, A. H. Snijders, V. Weerdestry, J. E. Duysens, L. Defebre, N. Giladi and B. R. Bloem, "Objective detection of subtle freezing of gait episodes in Parkinson's disease," *Mov Disord*, vol. 25, no. 11, pp. 1684-1693, 2010.
11. T. R. Morris, C. Cho, V. Dilda, J. M. Shine, S. L. Naismith, S. J. G. Lewis, S. T. Moore, "A comparison of clinical and objective measures of freezing of gait in Parkinson's disease," *Parkinsonism Relat Disord*, vol. 18, no. 5, pp. 572-577, 2012.
12. I. Carpinella, P. Crenna, E. Calabrese, M. Rabuffetti, P. Mazzoleni, R. Nemni and M. Ferrarin, "Locomotor function in the early stage of Parkinson's disease," *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, vol. 15, no. 4, pp. 543-551, 2007.
13. S. Patel, K. Lorincz, R. Hughes, N. Huggins, J. Growdon, D. Standaert, M. Akay, J. Dy, M. Welsh and P. Bonato, "Monitoring motor fluctuations in patients with Parkinson's disease using wearable sensors," *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 13, no. 6, pp. 864-873, 2009.
14. J. H. Han, W. J. Lee, T. B. Ahn, B. S. Jeon and K. S. Park, "Gait analysis for freezing detection in patients with movement disorder Using three dimensional acceleration system," *Proc. of the 25th EMBS Conference, Cancun, Mexico, Sept. 2003*, vol. 2, pp. 17-21.
15. M. Djuric-Jovicic, N. S. Jovicic, I. Milovanovic, S. Radovanovic, N. Kresojevic and M. B. Popovic, "Classification of walking patterns in Parkinson's disease patients based on inertial sensor data," *Proc 10th Symp Neural network applications in electrical engineering Neurel 2010, Belgrade, Serbia, 2010*, pp. 3-6.
16. M. B. Popovic, M. Djuric-Jovicic, S. Radovanovic, I. Petrovic and V. Kostic, "A simple method to assess freezing of gait in Parkinson's disease patients," *Braz J Med Biol Res*, vol. 43, no. 9, pp. 883-889, 2010.
17. H. Zabaleta, T. Keller and J. F. Marti Maso, "Power spectral distribution for detection of freezing of gait in patients with Parkinson's disease," *IFMBE Proc*, vol. 22, no. 16, pp. 2089-2092, 2009.
18. H. Utsumi, H. Terashi, Y. Ishimura, T. Takazawa, A. Hayashi, H. Mochizuki, Y. Okuma, S. Orimo, K. Takahashi, M. Yoneyama and H. Mitoma, "Quantitative assessment of gait bradykinesia in Parkinson's disease using a portable gait rhythmogram," *Acta Med Okayama*, vol. 66, no. 1, pp. 31-40, 2012.
19. D. Zwartjes, T. Heida, J. van Vugt, J. Geelen and P. Veltink, "Ambulatory monitoring of activities and motor symptoms in Parkinson's disease," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 57, no. 11, pp. 2778-2786, 2010.
20. B. Mariani, M. C. Jimenez, F. J. G. Vingerhoets and K. Aminian, "On-shoe wearable sensors for gait and turning assessment of patients with Parkinson's disease," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 60, no. 1, pp. 155-158, 2013.
21. A. Weiss, S. Sharifi, M. Plotnik, J. P. van Vugt, N. Giladi and J. M. Hausdorff, "Toward automated, at-home assessment of mobility among patients with Parkinson disease, using a body-worn accelerometer," *Neurorehabil Neural Repair*, vol. 25, no. 9, pp. 810-818, 2011.
22. L. Cunningham, S. Mason, C. Nugent, G. Moore, D. Finlay and D. Craig, "Home-Based Monitoring and Assessment of Parkinson's Disease," *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 15, no. 1, pp. 47-53, 2011.
23. A. Salarian, H. Russmann, F. J. G. Vingerhoets, C. Dehollain, Y. Blanc, P. R. Burkhard and K. Aminian, "Gait assessment in Parkinson's disease: toward an ambulatory system for long-term monitoring," *IEEE Trans Biomed Eng*, vol. 51, no. 8, pp. 1434-1443, 2004.
24. S. T. Moore, V. Dilda, B. Hakim and H. G. MacDougall, "Validation of 24-hour ambulatory gait assessment in Parkinson's disease with simultaneous video observation," *Biomed Eng Online*, vol. 10, p. 82, 2011.
25. S. T. Moore, H. G. MacDougall, J. M. Gracies, H. S. Cohen and W. G. Ondo, "Long-term monitoring of gait in Parkinson's disease," *Gait Posture*, vol. 26, no. 2, pp. 200-207, 2007.
26. H. Mitoma, M. Yoneyama and S. Orimo, "24-hour recording of parkinsonian gait using a portable gait rhythmogram," *Internal Med*, vol. 49, no. 22, pp. 2401-2408, 2010.
27. G. Lo, A. R. Suresh, L. Stocco, S. Gonzalez-Valenzuela and V. C. M. Leung, "A Wireless Sensor System for Motion Analysis of Parkinson's Disease Patients," *IEEE Int Conf Pervasive Comp Communications (PerCom 2011)*, Seattle, USA, 2011, pp. 372-375.
28. E. Jovanov, E. Wang, L. Verhagen, M. Fredrickson, R. Fratangelo, "deFOG – a Real Time System for detection and unfreezing of Gait of Parkinson's Patients," *Proc. of the 31th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Minneapolis, USA, September 2-6, 2009*, pp. 5151-5154.
29. M. Bachlin, M. Plotnik, D. Roggen, I. Maidan, J. M. Hausdorff, N. Giladi and G. Troster, "Wearable assistant for Parkinson's disease patients with the freezing of gait symptom," *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, vol. 14, no. 2, pp. 436-446, 2010.
30. A. M. Willems, A. Nieuwboer, F. Chavret, K. Desloovere, R. Dom, L. Rochester, D. Jones, G. Kwakkel and E. Van Wegen, "The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients with Parkinson's disease, the differential effect for freezers and nonfreezers, an exploratory study," *Disabil Rehabil*, vol. 28, no. 11, pp. 721-728, 2006.
31. J. Bergmann, V. Chandaria and A. McGregor, "Wearable and implantable sensors: the patients perspective," *Sensors*, vol. 12, no. 12, pp. 16695-16709, 2012.
32. M. Djuric-Jovicic, "Inertial sensors signal processing methods for gait analysis of patients with impaired gait pattern [dissertation]. School of Electrical Engineering, University of Belgrade, Serbia, 2012.

IZVEŠTAJI 2013.

Izveštaj sa sastanka

„Škola hirurgije epilepsije“**Datum:** 18-21.04.2013. godine**Mesto održavanja:** Mećavnik, Srbija

Rukovodioci Škole: dr Imad M. Nadžim (Epileptološki centar Klinike u Klivlendu, Klivlend, Ohajo, SAD), prof. dr Dragoslav Sokić (Klinika za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd, Srbija), asist. dr Aleksandar J. Ristić (Klinika za neurologiju Kliničkog Centra Srbije, Beograd, Srbija)

Zadovoljstvo mi je da Vas izvestim o Školi hirurgije epilepsije koja je, zahvaljujući zajedničkom naporu Epileptološkog centra Klinike u Klivlendu, Ohajo, SAD, Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu i Društva neurologa Srbije održana od 18. do 21. aprila 2013. godine.

Škola je organizovana u rustičnom ambijentu „Drvenograda“ u mokrogorskom prirodnom parku u trajanju od tri dana u toku kojih su, uz diskusiju i međusobnu razmenu iskustava, sagledani svi aspekti hirurgije epilepsije, počevši od osnovnih principa pa sve do aktuelnih kontroverzi na ovom polju.

Na vrlo atraktivnoj listi predavača bili su svetski poznati eksperti iz jednog od najvećih centara za hirurgiju epilepsije u SAD, pripadnici takozvane „severnoameričke škole hirurgije epilepsije“ – Klinike u Klivlendu, ali i velikih evropskih centara kakvi su Neurološka klinika u Grenoblu, Klaudio Munari centar u Milanu, Univerzitetska bolnica u Bonu i mnogih drugih. Među njima su se našli i najprominentniji članovi srpske epileptološke zajednice, koji kvalitetom predavanja nisu zaostajali za velikim svetskim imenima hirurgije epilepsije.

Rad u okviru Škole je koncipiran tako da podstiče razmenu ideja i debatu između zastupnika različitih stavova, ali i između predavača i polaznika kursa, koji su ohrabrivani da aktivno participiraju i iznose svoja shvatanja, kao i dileme i nedoumice.

Početak 18. aprila bio je obeležen sveobuhvatnim predavanjima prof. dr Dragoslava Sokića, dr Imada Nadžima, kao i prof. dr Nebojše Jovića sa Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu o osnovama prehirurške evaluacije, neophodnostima za njeno uspešno sprovođenje, kao i racionalnom pristupu pacijentu sa farmakorezistentnom epilepsijom, čime je Škola zvanično otvorena.

Prepodne narednog dana bilo je posvećeno osnovnim principima hirurgije epilepsije sa posebnim osvrtom na značaj neurovizuelizacionih tehnika, naročito magnetne rezonancije i njenom centralnom mestu u prehirurškoj evaluaciji pacijenata sa epilepsijom. Posebno je bilo zapaženo predavanje dr Nadije Kolombo iz Milana, koja je na jednostavan i razumljiv način iznela svoja saznanja o korelaciji kliničkog, neuroradiološkog i patohistološkog nalaza kod najčešćih izazivača fokalne epilepsije – hipokampalne skleroze, tumora i malformacija kortikalnog razvoja. Potom su slušaoci upoznati sa principijelnim razlikama u prehirurškom pristupu lezionim i nelezionim epilepsijama, možda najznačajnijoj dihotomiji u modernoj hirurškoj epileptologiji. Verovatno i najinteresantnije od svega je bilo to što su suprotstavljeni stavovi bili izneti od strane predstavnika različitih epileptoloških škola – dr Dilipa Naira iz Klivlenda i dr Filipa Kana iz Grenobla.

U toku popodneva istog dana data je prilika svim polaznicima, a najviše najmlađima među nama, da iskažemo svoje stavove i da se istaknemo svojim razmišljanjima u okviru radionica posvećenih pristupu različitim sindromima fokalne epilepsije. Sesije su, u cilju redukovanja broja učesnika, čime bi se obezbedila kvalitetna radna atmosfera, bile podeljene u tri grupe imenovane po velikim srpskim rekama – Sava, Drina i Morava. U opuštenoj i kreativnoj atmosferi prikazani su različiti slučajevi – od onih jednostavnih, kod kojih su učesnici bez mnogo poteškoća dolazili do pravog rešenja, do komplikovanih, kod kojih su i eksperti bili u nedoumici o pravilnom postupku.



Poslednjeg dana dat je pregled najaktuelnijih kontroverzi u hirurgiji epilepsije. Publika je imala priliku da sluša razmišljanja velikog broja eksperata koji su pristalice različitih koncepcija i pripadnici različitih škola, čime je jasno predočeno da u polju moderne epileptologije ne postoje tačni i netačni odgovori. Kontroverze o interpretaciji iktalne semiologije i njenom mestu u definisanju hirurške hipoteze su privukle veliku pažnju i predstavljene su na dva potpuno različita, ali jednako izvanredna predavanja, održana od strane dr Andreasa Aleksopolosa iz Klivlenda i dr Filipa Kana iz Grenobla. Slično tome, zapažena su bila predavanja o odabiru metode invazivnog ispitivanja, održana od strane dr Imada Nadžima i dr Dilipa Naira iz Klivlenda i dr Stefana Francionea iz Milana, kao i o odabiru hirurške tehnike, održana od strane dr Horhea Gonzales-Martineza iz Klivlenda i dr Hansa Klusmana iz Ahena. Predavanja koja prikazuju dijametralno suprotne stavove su izlagana uzastopno, čime je potpirivana diskusija među ekspertima-neistomišljenicima, dok su učesnici sa velikim uživanjem pratili žustru razmenu stavova i koristili svaku priliku da iznesu sopstvena razmišljanja i traže razjašnjenje svojih nedoumica.

Poslednje predavanje održano od strane dr Imada Nadžima i posvećeno biohemijskim mehanizmima epileptogeneze i njihovoj ulo-

zi u tumačenju postoperativnog toka bolesti, iako održano u večernjim satima nakon vrlo napornog dana, izazvalo je možda najveće interesovanje i dalo naznake o možda potpuno novoj eri epileptologije zasnovane na biološkim markerima epilepsije.

Tokom čitavog trajanja trodnevnog kursa energija auditorijuma nije jenjavala, najviše među njegovim najmlađim članovima, koji su u neosiromašenom broju ispratili veoma bogat stručni program skupa. Pažljivo odabrane i prikladno grupisane teme, kao i interaktivan pristup savladavanju problema je među mlađim polaznicima uneo jednu veliku dozu radoznalosti i entuzijazma za novim saznanjima u ovom, i dalje nedovoljno jasnom, polju.

Naravno, neizostavan deo svakog skupa, pa tako i ovog, bili su druženje i razonoda za koje su, uprkos vrlo gustom rasporedu predavanja, svi učesnici, ali i svi predavači, našli energije i vremena. Strani gosti su jednako uživali u rustičnom ambijentu tradicionalnog srpskog naselja koliko i u domaćoj hrani obogaćenoj regionalnim specijalitetima. Kraj uspešno obavljenog posla proslavljen je svečanom večerom u veseloj atmosferi uz živu muziku Tanje Jovičević i Rich Bitch benda.

Od svih polaznika škole su se mogle čuti pohvale na račun izvanredne organizacije i veoma bogatog sadržaja, kako u stručnom domenu tako i u domenu razonode, u veoma osvežavajućem i neuobičajenom ambijentu za održavanje ovakvih skupova.

Zadovoljstvo i obaveza mi je da se zahvalim našim prijateljima, bez kojih organizacija ovakvog događaja ne bi bila moguća – farmaceutskim kućama: Medis, PharmaSwiss, GlaxoSmithKline, Alkaloid, Pfizer i Eupharm, ali i kolegama koje su na Klinici za neurologiju preuzele na sebe dodatni teret svakodnevnih obaveza i dežurstava kako bi što većem broju svojih kolega omogućili učešće u ovom skupu.

Na kraju bih samo rekla da su zaostali utisci tu da nam daju novo nadahnuće u daljem unapređenju rada u epileptologiji u Srbiji, sa nadom da ćemo vrlo uskoro moći da se sretnemo na sličan način sa novim idejama, stavovima i rezultatima.

Beograd, Maša Kovačević

REVIJALNI ČLANAK

Miotonična distrofija tip 1

Stogodišnje iskustvo

Autor: Stojan Perić, Klinika za neurologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

Miotonična distrofija tip 1 (MD1) ili Steinertova bolest je autozomno-dominantno nasledno, sporo progresivno multisistemsko oboljenje, koje se klinički manifestuje hipotrofijom i slabošću mišića, miotonijom, kataraktom, poremećajima srčanog sprovođenja i ritma, endokrinopatijom, poremećajima gastrointestinalnog i respiratornog trakta, kao i zahvatanjem perifernog i centralnog nervnog sistema (Harper 2001).

Hans Gustav Wilhelm Steinert (1875-1911), internista i profesor na



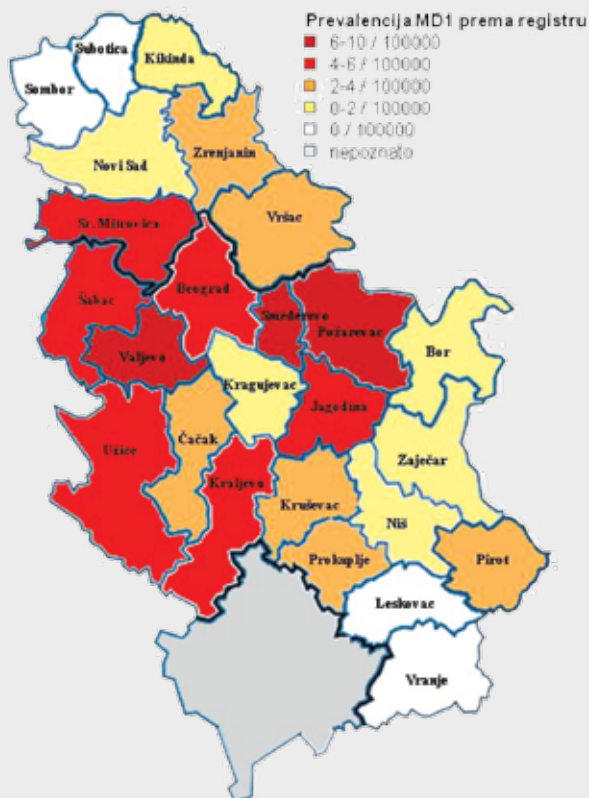
Univerzitetu u Lajpcigu, objavio je 1909. godine rad pod nazivom „O kliničkom i anatomskom ispoljavanju mišićne atrofije kod bolesnika sa miotonijom“ (Wagner 2008). Ovu novu bolest je nazvao miotonična distro-

fija. Bolest je 1912. godine po prvi put nazvana Steinertova bolest u publikaciji objavljenoj od strane Hansa Curschmanna.

Slika 1: Hans Gustav Wilhelm Steinert

Epidemiologija miotonične distrofije tip 1

MD1 je najčešća forma mišićne distrofije kod odraslih osoba (Harper 2001) sa prevalencijom od 1 do 20 obolelih na 100000 stanovnika u populaciji bele rase (Harper 2001). Sirova prevalencija MD1 u Beogradu na dan 31. decembra 2002. godine bila je 5,3 obolelih na 100000 stanovnika (Mladenovic 2006).



Slika 2: Prevalencija MD1 u Srbiji prema registru

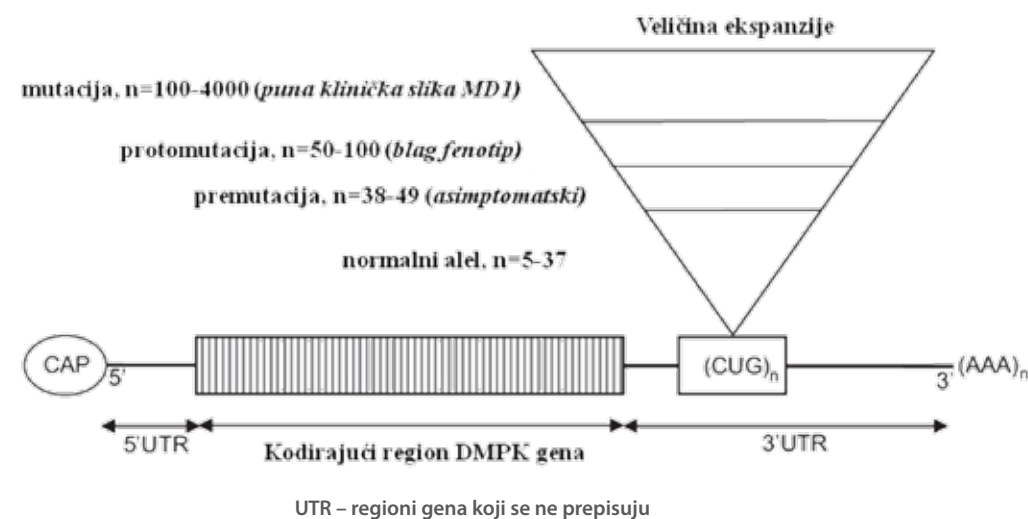
Srpski registar za miotonične distrofije formiran je na Klinici za neurologiju KCS 2008. godine (prof. V. Rakočević-Stojanović) i za sada uključuje 333 bolesnika. Ovaj registar deo je evropske mreže TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/DM-national-registries/>), čiji je cilj dijagnostikovanje i registrovanje svih bolesnika sa MD1, MD2 i drugim neuromišićnim bolestima, radi pravovremenog uključivanja u kliničke trajale i što ranije primene genske i ostale najsavremenije terapije.

Na karti Srbije prikazana je prevalencija bolesnika prema registru po okruzima. Uočava se manji broj registrovanih pacijenata u blizini velikih akademskih centara (Novi Sad, Niš, Kragujevac), što ukazuje na to da se određeni broj ovih bolesnika dijagnostikuje i prati u navedenim centrima.

Apelujemo na kolege da svi pacijenti sa miotoničnim distrofijama treba da budu deo jednog nacionalnog registra zbog opšteg interesa.

Za sva dodatna pitanja oko registra možete koristiti mejl

stojanperic@gmail.com.



Slika 3: Odnos fenotipa i broja CUG ponovaka u preinformacionoj RNK prepisanoj sa DMPK gena

Etiopatogeneza MD1

Bolest se nasleđuje autozomno-dominantno, a nastaje usled ekspanzije trinukleotidnih CTG ponovaka na hromozomskom lokusu 19q13.3 u 3' nekodirajućoj sekvenci DMPK (dystrophia myotonica protein kinase) gena (Brook 1992). Zdrave osobe imaju 5 do 37 CTG ponovaka u DMPK genu, dok se kod obolelih od MD1 broj ovih ponovaka kreće od 50 do 4000 (Ashizawa 2011) (Slika 3). Veći broj CTG ponovaka povezan je sa težom kliničkom slikom (Ashizawa 2011) i ranijim početkom bolesti (Udd 2012, Savic 2002).

Molekularno-genetski mehanizmi u MD1

Smatra se da je osnovni mehanizam odgovoran za nastanak bolesti formiranje toksične RNK koja utiče na obradu različitih preinformacionih RNK molekula, a da manji uticaj može imati smanjena ekspresija samog DMPK gena i susjednih gena poput SIX5 i DMWD. Usled povećanog broja CTG ponovaka u DMPK genu, transkripcijom nastaje mutirana RNK (de Haro 2006). Mutirana RNK sadrži veliki broj CUG ponovaka i akumulira se u jedru u tzv. ribonukleinskim fokusima (Taneja 1995), što posledično utiče na RNK vezujuće proteine iz grupe transkripcionih faktora i regulatora splajsinga (splicing), prvenstveno na CUGBP1 i MBNL1 (Osborne 2006). Dakle, patološka RNK svojim deponovanjem dovodi do efekta toksičnog pojačanja funkcije (toxic

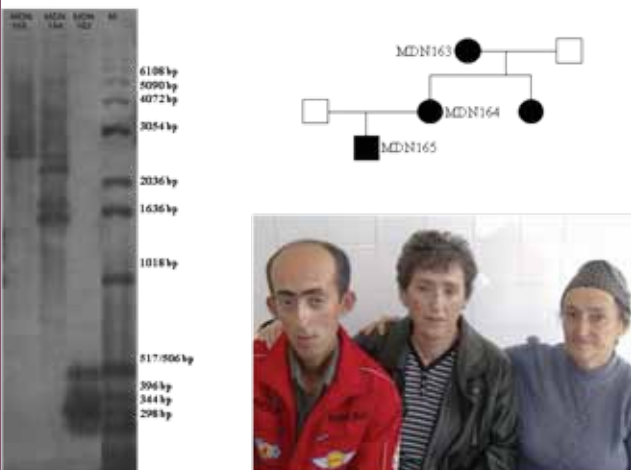
gain-of-function) (Day 2005).

Sekvestracija MBNL1 proteina u ribonukleinske fokuse dovodi do smanjenja njegove aktivnosti u jedru (Mankodi 2003). Sa druge strane je kod pacijenata sa MD1 dokazan povišen nivo stabilnog oblika CUGBP1 proteina usled njegove hiperfosforilacije pomoću različitih kinaza (de Haro 2006). Smanjena aktivnost MBNL1 i povećana aktivnost CUGBP1 u MD1 vodi predominaciji embrionalnih formi različitih proteina. Kako je do sada kod MD1 identifikovano više od 30 gena kod kojih je oštećen splajsing (de Haro 2006), MD1 se danas smatra splajsoptijom (Botta 2007). Ovakav način nasleđivanja kod koga mutacija u nekodirajućim sekvencama jednog gena dovodi do oštećenja proteina kodiranih od strane drugih gena poznat je kao trans dominantno nasleđivanje i njime se može objasniti multisistemski karakter MD1 (Osborne 2006).

Oštećen splajsing preinformacione RNK za CLCN1 protein dovodi do pojave nefunkcionalnih transkripta hlornog kanala čime se jasno može objasniti miotonija (Charlet-B 2002). Oštećen splajsing za insulinski receptor se povezuje sa pojavom insulinske rezistencije (Savkur 2001). Srčani troponin (TNT) kod bolesnika sa MD1 je fetalnog tipa, što može biti uzrok aritmogene kardiopatije (Philips 1998). Izmenjeni tau protein, beta amiloid i NMDA receptor mogu delom objasniti kognitivne promene (Jiang 2004).

Kako niz CTG ponovaka u okviru DMPK gena ima stalnu tendenciju da se ekspanduje, mutacija koja dovodi do MD1 se ubraja u grupu dinamičkih mutacija. Usled mitotičke nestabilnosti dolazi do somatskog mozaicizma, što se manifestuje heterogenom veličinom alela u različitim tipovima ćelija i tkiva (Martorell 1998). Pored toga, broj CTG ponovaka se po pravilu povećava u svakoj narednoj generaciji, što se označava kao fenomen genetske anticipacije i najizraženiji je upravo kod MD1 (Rakocevic Stojanovic 2005) (Slika 4). Sa povećavanjem broja ponovaka, bolest se manifestuje u sve ranijem životnom dobu i sa sve težom kliničkom slikom (Rakocevic Stojanovic 2005). Ovaj fenomen je najvećim delom posledica mejotičke nestabilnosti ekspandiranih CTG ponovaka u germinativnim ćelijama (Ashizawa 2011).

MD1 se sa približno podjednakom učestalošću nasleđuje od oba roditelja, sa izuzetkom kongenitalne forme bolesti, koja se nasleđuje skoro isključivo po maternalnom obrascu i odraz je polnih razlika u nestabilnosti ponovaka u germinativnim ćelijama (Martorell 2004).



Slika 4: Fenomen anticipacije

Fenomen anticipacije podrazumeva povećanje broja CTG ponovaka u DMPK genu pri prenošenju bolesti na potomstvo, uz sve težu kliničku sliku i ranije javljanje bolesti kod potomaka.

MDN163 – žena iz prve generacije sa oko 90 CTG ponovaka na Southern blotu, kao jedini simptom MD1 u sedmoj deceniji ima kataraktu;

MDN164 – ćerka bolesnice MDN163, ima oko 800 CTG ponovaka, simptomi su se javili sa 25 godina života;

MDN165 – sin bolesnice MDN164, ima oko 1000 ponovaka i juvenilnu formu MD1 sa početkom u sedmoj godini života i redukovanom inteligencijom

Klinička slika MD1

Uzimajući u obzir uzrast osobe na početku bolesti kao i broj CTG ponovaka, MD1 se klasifikuje u 4 forme: kongenitalna MD1, dečija/juvenilna MD1, adultna (klasična) MD1 i kasna adultna (oligosimptomatska) MD1 (Arsenault 2006).

Kongenitalna MD1 (kMD1) je najteža forma bolesti (Udd 2012). Ova deca imaju preko 1000 CTG ponovaka (Udd 2012). Prvi simptomi se javljaju još prenatalno u vidu redukovanih fetalnih pokreta, polihidramniona i različitih deformiteta (Ashizawa 2011). Obolela deca već na rođenju imaju izraženu generalizovanu hipotoniju (floppy baby) (Harper 2001, Ashizawa 2011), a veliki broj njih umire u prvoj godini života zbog slabosti disajne muskulature sa posledičnom respiratornom insuficijencijom (Harper 2001, Ashizawa 2011). Kod preživelih osoba javlja se različit stepen mentalne retardacije, sa značajnim kašnjenjem u mentalnim i fizičkim miljojkazima (Udd 2012, Harper 2001, Ashizawa 2011). U drugoj ili trećoj deceniji života nastaju i progresivno napreduju simptomi slični adultnoj MD1 (aMD1) (Johnson 2012). Ako se izuzmu preminuli u prvoj godini života, životni vek ovih pacijenata iznosi u proseku oko 45 godina (Turner 2010).

Kod dečije/juvenilne forme MD1 (jMD1) prvi klinički znaci bolesti nastaju između prve i dvadesete godine života, a obolelo dete ima između 50 i 1000 CTG ponovaka. Simptomi u početku nisu karakteristični za mišićnu distrofiju, već se primarno javljaju problemi u školi (Angeard 2011, Johnson 2012), a razvoj progresivnih simptoma sličnih aMD1 nastaje u drugoj ili trećoj deceniji života (Johnson 2012). Mišićne slabosti dovode do fizičke onesposobljenosti kao kod teške adultne forme bolesti (Angeard 2011).

Adultna MD1 (aMD1) je najčešća forma bolesti (Udd 2012). Počinje u periodu između dvadesete i četrdesete godine života, a oboleli imaju od 50 do 1000 CTG ponovaka. Prosečan životni vek ovih osoba iznosi 48 do 60 godina (Turner 2010). Tri kardinalna simptoma su mišićna slabost, miotonija i katarakta (Udd 2012). Pored toga se javljaju i srčani poremećaji, afekcija centralnog nervnog sistema, gastroenterološki i endokrinološki poremećaji, kao i kožne promene (Udd 2012).

Kasna adultna, oligosimptomatska MD1 (oMD1) se manifestuje u kasnijem životnom dobu, obično nakon četrdesete godine života. Obolele osobe imaju između 50 i 200 CTG ponovaka. Osobe sa 50-99 CTG ponovaka su u većini slučajeva asimptomatske, a kod 38% može biti prisutna samo katarakta (Turner 2010). Osobe sa 100-200 CTG ponovaka često imaju jasnu miotoniju, mišićne slabosti i hipersomniju (Turner 2010). Bolesnici sa oMD1 žive u proseku nešto preko 60 godina ili imaju normalan životni vek (Turner 2010).

Mišićne manifestacije MD1

Ključni mišićni simptomi u MD1 su miotonija i distalna miopatija sa sporo progresivnom slabošću i hipotrofijom mišića (Harper 2001). Miotonija predstavlja produženu relaksaciju mišića nakon voljne kontrakcije (aktivna miotonična reakcija) ili perkusije neurološkim

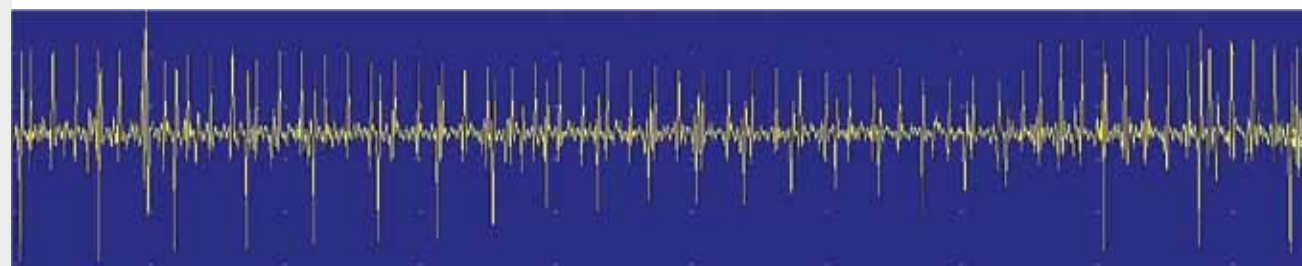
čekićem (perkutorna miotonična reakcija) (Slika 5), a može se registrovati i elektromiografskim pregledom (električna miotonija) (Miller 2008). Kod pacijenata sa MD1 je sa ponovljenom aktivacijom mišića karakteristično smanjenje ili čak potpuno odsustvo miotoničnih fenomena, što je poznato kao fenomenom zagrevanja (Logigian 2005).

Električna miotonija se javlja u stanju relaksacije mišića, usled hronične depolarizacije ćelijske membrane, i karakteriše se visokofrekventnim repetitivnim potencijalima frekvencije od 20 do 80 Hz (Slika 6) (Miller 2008). Amplituda i frekvencija ovih potencijala naglo raste postizući svoj maksimum, da bi na kraju prolongirano opadala (krešendo-dekrešendo tok), dajući karakterističan zvučni efekat bombardera u obrušavanju (Miller 2008).



Gornji niz slika – aktivna miotonična reakcija šake predstavlja otežanu relaksaciju nakon stiska šake; donji niz slika – perkutorna miotonična reakcija šake predstavlja produženu adukciju i relaksaciju palca sa produženom relaksacijom nakon perkusije neurološkim čekićem po tenaru

Slika 5: Aktivna i perkutorna miotonična reakcija šake



Električna miotonija se sastoji od ponavljanih akcionih potencijala mišićnih vlakana frekvencije 20-80Hz koji postepeno menjaju amplitudu i frekvenciju

Slika 6: Električna miotonija registrovana kod bolesnika sa MD1 u m. digitorum profundus

U tipičnoj kliničkoj slici MD1 prisutna je hipotrofija mišića lica, vrata i distalne muskulature ekstremiteta. Zbog slabosti i hipotrofije mišića podizača kapaka, mastikatorne i mimične muskulature, prisutan je tzv. facies myopathica (Slika 5) (Turner 2010). Usled zahvaćenosti mišića faringealne i laringealne muskulature kao i mišića jezika, kod ovih bolesnika su česti rinolalija, disfagija i dizartrija. Jedna od prepoznatljivih kliničkih karakteristika ove bolesti je i hipotrofija i slabost mišića vrata, više m. sternocleidomastoidea nego m. trapeziusa, što kod ovih pacijenata daje karakterističan izgled labudovog vrata (Slika 7), a što je najčešće prisutno već od samog početka bolesti. U ovom periodu postoji i slabost i hipotrofija distalne muskulature ekstremiteta, da bi sa napredovanjem bolesti ona zahvatila i proksimalne mišiće.



Slika 7: Miopatski izgled lica, alopecija i labudov vrat kod bolesnika sa MD1

Oftalmološke manifestacije u MD1

Jedan od najčešćih poremećaja kod obolelih od MD1 je katarakta, koja ponekad može biti i jedina manifestacija bolesti (Romeo 2012). U početnom stadijumu se javljaju presenilna prašinstva polihromatska zamućenja koja su obično lokalizovana supkapsularno na zadnjem polu sočiva (Christmas tree cataract) (Romeo 2012, Harper 2001), dok se u daljem toku bolesti stvaraju konfluentna zamućenja koja polako zahvataju čitavo sočivo.

Otološke manifestacije u MD1

Preвременa sensorineuralna gluvoća blagog do umerenog stepena nalazi se kod preko 60% bolesnika sa MD1 (Pisani 2011).

Kardiološki poremećaji u MD1

Kod obolelih od MD1 najčešće se javljaju poremećaji srčanog sprovođenja, a potom aritmije (Groh 2008, McNally 2011), dok se kardiomiopatija, valvulopatije i ishemijska bolest srca (McNally 2011) sreću znatno ređe.

Poremećaji srčanog sprovođenja se sreću kod 30-75% obolelih od MD1 (Groh 2008, McNally



Platna francuskog slikara Kloda Monea (1840-1926) su već u njegovoj trećoj deceniji života postala zamućena, sa objektima nejasnih ivica i iskrivljenih boja, uz veliki udeo žute i crvene, što je dovelo do rađanja impresionizma. Uzrok ovome bila je slikareva katarakta. Devedesetih godina prošlog veka molekularno-genetska analiza potvrdila je dijagnozu MD1 kod praunuka Klodovog rođenog brata. Ovaj nalaz je upućivao na činjenicu da je veliki slikar verovatno imao blagu, oligosimptomatsku formu MD1, koja se klinički manifestovala isključivo kataraktom (Lane 1997).

Slika 8: Klod Mone

2011). Među njima su najčešći AV blok prvog stepena, prednji levi hemiblok, blok leve ili desne grane Hisovog snopa i produžen QT interval (Groh 2008, McNally 2011), što vremenom može progredirati do kompletnog AV bloka sa fatalnim ishodom bolesti (Groh 2008). Češće se javljaju supraventrikularne nego ventrikularne aritmije, ali su ventrikularna tahikardija i fibrilacija mnogo ozbiljnije i mogu ugroziti život bolesnika (Groh 2008). Strukturne promene na srcu uočavaju se kod oko 20% bolesnika sa MD1 (hipertrofija leve komore, dilatacija leve komore i pretkomore, regionalni poremećaj motiliteta srčanog mišića), dok je srčana insuficijencija prisutna kod samo 2% obolelih (Bhakta 2004). Učestalost prolapsa mitralne valvule se u različitim studijama kreće od 13% do 40% (Bhakta 2004).

Bolesnici sa MD1 obično imaju snižen krvni pritisak (Rakocevic 2007).

Srčani poremećaji čine više od trećine svih uzroka smrti kod obolelih od MD1 (Groh 2008, Bhakta 2010)!

Respiratorne komplikacije u MD1

Respiratorne komplikacije u MD1 se javljaju zbog kombinacije perifernih i centralnih poremećaja (Romeo 2012). U periferne faktore ubrajaju se teška hipotrofija, slabost i miotonija mišića grudnog koša, faringealnih mišića i dijafragme, kao i skeletne abnormalnosti (Romeo 2012). Usled slabosti mišića ždrela i jednjaka, sa poremećenim aktom gutanja, kod bolesnika sa MD1 česta je i aspiraciona pneumonija koja može dovesti čak i do smrtnog ishoda (Romeo 2012). Centralni faktori, poput disfunkcije moždanog stabla, hipotalamusa i hipofize, mogu dovesti do alveolarne hipoventilacije, hiperkapnije, hipoksemije, sleep apneje i prekomerne dnevne pospanosti (Romeo 2012).

Endokrinološki poremećaji u MD1

Najčešći endokrinološki poremećaji u MD1 su insulinska rezistencija i gonadalna disfunkcija, dok se u literaturi inkonzistentno opisuje i zahvaćenost tireoidne i paratireoidne žlezde, hipofize i nadbubrežnih žlezda (Romeo 2012). Pojedine studije nalaze četiri puta povećan rizik obolevanja od dijabetesa u odnosu na zdrave kontrole (Romeo 2012). Veoma je često prisustvo insulinske rezistencije i/ili glukozne intolerancije (Romeo 2012).

Kod 60-80% muškaraca obolelih od MD1 dolazi do progresivne testikularne atrofije sa oligospermijom (Antonini 2011). Kod skoro polovine bolesnika se nalazi kompenzovani hipogonadizam ili primarni hipogonadizam (Antonini 2011). Tubularna (spermatogena) disfunkcija sa povišenim nivoom folikulostimulirajućeg hormona (FSH) javlja se kod 60% obolelih muškaraca (Antonini 2011), a imotencija kod oko dve trećine bolesnika (Antonini 2011).

Kod žena sa MD1 poremećaji reproduktivne funkcije su manje specifični i javljaju se kod svega 15-20% bolesnica (43). Vrlo često dolazi do poremećaja menstrualnog ciklusa i prerane menopauze (Marinković 1990). Komplikacije povezane sa graviditetom i porođajem znatno su češće nego u opštoj populaciji.

Gastroenterološki poremećaji u MD1

Gastrointestinalni poremećaji u MD1 nastaju

usled zahvaćenosti poprečno-prugaste i glatke muskulature gastrointestinalnog trakta. Tegobe se mogu manifestovati u vidu disfagije, regurgitacije, piroze, povraćanja, osećaja rane sitosti, usporenog pražnjenja želuca, nadutosti, abdominalnog bola, opstipacije, pseudoopstrukcije, dijareje, fekalne inkontinencije, kao i sklonosti ka nastanku bilijarne kalkuloze (Bellini 2006). Kod 28% bolesnika sa MD1 gastrointestinalne smetnje se javljaju pre postavljanja dijagnoze mišićne bolesti, a čak četvrtina bolesnika navodi da su najteži simptomi bolesti upravo povezani sa crevnim traktom (Turner 2010).

Poremećaji urinarnog trakta u MD1

Kod obolelih od MD1 su opisane brojne smetnje od strane urinarnog trakta, a najčešće u vidu učestalog mokrenja, urgencije mikcije, urinarne inkontinencije ili stres inkontinencije. Svi simptomi se objašnjavaju promenama u poprečno-prugastim i glatkim mišićima urinarnog trakta (Romeo 2012).

Poremećaji koštano-zglobnog sistema u MD1

Kod obolelih od MD1 opisuju se različiti poremećaji koštano-zglobnog sistema, a najčešći su hiperostoza kostiju lobanje, proširenje paranazalnih šupljina, izmenjena kraniofacijalna morfologija, anomalije sellae turcicae, prognacija i pectus excavatum (Portelli 2009, Miaux 1997).

Kožne manifestacije u MD1

Kod muškaraca obolelih od MD1 često se javlja frontalna alopecija (Turner 2010). Pored toga, i kod muškaraca i kod žena mogu se javiti pilomatriksom, naročito u predelu kože glave (Geh 1999).

Kancerogeneza u MD1

Ustanovljeno je da bolesnici sa MD1 imaju dvostruko veći relativni rizik za razvoj maligniteta u odnosu na opštu populaciju (Gadalla 2011). Relativni rizik je za malignitete endometrijuma, ovarijuma, mozga i kolona čak sedam puta veći nego u zdravoj populaciji (Gadalla 2011).

Rizik od anestezije kod bolesnika sa MD1

Kod obolelih od MD1 treba da postoji poseban oprez kod primene opšte anestezije zbog mogućih komplikacija. Iako kod ovih pacijenata nikada nije jasno potvrđena povezanost između primene anestezika i pojave maligne hipertermije, pouzdano se zna da primena depolarišućih miorelaksan-

ata može dovesti do miotoničnih spazama (Argov 2009). Preosetljivost na anestetike povećava rizik od respiratorne insuficijencije (Argov 2009), a pored toga, bolesnici sa MD1 su pod povećanim rizikom za razvoj naprasnih aritmija i hipotenzije nakon primene anestetika i opioda (Harper 2001).

Periferna neuropatija u MD1

Veliki broj studija pokazuje prisustvo elektrofizioloških poremećaja perifernih nerava kod 14% do 54% obolelih od MD1 (Rakočević 2002, Peric 2012).

Zahvaćenost centralnog nervnog sistema u MD1

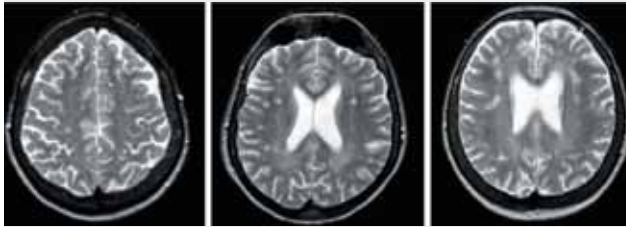
Poremećaji centralnog nervnog sistema navode se još u najranijim opisima MD1. Oni podrazumevaju neuropsihološke, bihevioralne i psihijatrijske izmene (Meola 2007).

Post mortem patohistološki preparati tkiva mozga bolesnika sa MD1 pokazuju gubitak ćelija u jedrima moždanog stabla, kao i u korteksu i supkortikalnim jedrima (Ono 1998, Mizukami 1999). Pored toga, pronađene su eozinofilne intranuklearne inkluzije u talamusu, supstanciji nigri i kaudatusu (Ono 1989, Oyamada 2006, Maurage 2005). Prisustvo neurofibrilarne klubadi dokazano je u hipokampusu, entorinalnom i temporalnom korteksu, supkortikalnim jedrima, ali i infratentorijalno (Oyamada 2006).

Na T2 sekvenci MR mozga kod bolesnika sa MD1 prikazuju se hiperintenzne lezije bele mase (HLBM) koje su najčešće difuzne i prisutne u obe hemisfere, a ređe se opserviraju infratentorijalno i u bazalnim ganglijama (Antonini 2004, Weber 2010, Romeo 2010, Minnerop 2011).

Morfometrija zasnovana na pojedinačnom vokselu (voxel-based morphometry, VBM) pokazuje redukciju i sive i bele mase mozga (Antonini 2004, Giorgio 2006, Minnerop 2011). Regionalni gubitak sive mase prvenstveno se opisuje u frontalnim i parijetalnim režnjevima (Antonini 2004, Weber 2010, Minnerop 2011).

Difuzioni tenzorski imidžing (diffusion tensor imaging, DTI) pokazuje smanjenje frakcione anizotropije u asocijativnim, komisuralnim i projekcionim putevima, što svrstava MD1 u grupu bolesti sa moždanom diskonekcijom (brain disconnection disorder) (Minnerop 2011).



Bolesnica stara 28 godina (A) sa tačkastim HLBM u frontalnom i parijetalnom režnju; bolesnica stara 44 godine (D) sa velikim pojedinačnim i delimično slivenim HLBM u frontalnom i parijetalnom režnju; bolesnica stara 59 godina (F) sa slivenim HLBM frontalno i parijetalno

Slika 9: Nalaz na T2 sekvenci MR mozga kod bolesnika sa MD1

Još od prvih opisa kMD1 je zapaženo da bolesnici sa ovom formom MD imaju mentalnu retardaciju (Udd 2012, Harper 2001, Ashizawa 2011). Takođe, kod bolesnika sa jMD1 i aMD1 rezultati na kognitivnim skrining testovima i testovima inteligencije pokazuju niže skorove u poređenju sa zdravim mečovanim kontrolama, ali su još uvek u opsegu ili lako ispod normalnih vrednosti (Harper 2001, Winblad 2006, Meola 2007, Modoni 2004, Douniol 2012). Jedan od najznačajnijih neuropsiholoških nalaza kod bolesnika sa aMD1 jeste prisustvo dizegzekutivnog sindroma i vizuokonstrukcione disfunkcije (Meola 2003, Sistiaga 2010, Gaul 2006, Winblad 2006, Minnerop 2011, Modoni 2004, Douniol 2012), a opisuju se i deficit pažnje, aritmetičkih sposobnosti i jezičkih funkcija (Modoni 2004, Winblad 2006).

Pojedini autori pronalaze prisustvo blage depresije i značajne anksioznosti kod oko polovine bolesnika sa MD1 (Antonini 2006, Peric 2010, Winblad 2010) i pokazuju značaj ovih poremećaja za kvalitet života obolelih (Peric 2013). Drugi smatraju da nalazi depresije odgovaraju brizi o somatskom zdravlju i da nisu direktna ekspresija bolesti (Meola 2003). U poslednjih tridesetak godina objavljeno je nekoliko istraživanja u kojima se kod bolesnika sa MD1 opisuje predominacija različitih crta ličnosti, uključujući izbegavajući, zavisni, depresivni, hipohondrični, opsesivno-kompulsivni, pasivno-agresivni i agresivno-sadistički obrazac, a nalaze se i bolesnici sa paranoidnim, shizotipičnim i shizoidnim crtama ličnosti (Delaporte 1998, Meola 2003, Sistiaga 2010).

Bolesnici sa MD1 često imaju prekomernu dnevnu pospanost (PDP) koju obično navode članovi porodice, dok je sami pacijenti negiraju (Laberge 2004, Minnerop 2011). Zamor je češći kod bolesnika sa MD1 nego kod bolesnika sa naslednim neuromišićnim bolestima bez kognitivnog deficita (Kalkman 2005). Step zamora prevazilazi ograničenje usled objektivne mišićne slabosti (Meola 2007).

Dijagnostika MD1

Dijagnoza MD1 se postavlja na osnovu tipične kliničke slike i elektromiografskog nalaza (EMG) uz molekularno-genetsku potvrdu dijagnoze kod samog bolesnika ili njegovog rođaka prvog stepena (Prior 2009).

Dijagnoza MD1 se uglavnom postavlja nakon više godina pa i decenija od pojave prvih smetnji, pre svega zbog sporo progresivnog toka bolesti, kao i zbog lošeg uvida bolesnika u svoje zdravstveno stanje (Harper 2001).

Diferencijalna dijagnoza MD1

Ako je negativan rezultat molekularno-genetske analize u DMPK genu, radi se genetska analiza na mutaciju u zinc finger protein 9 genu (ZNF9), jer 1-2% bolesnika sa kliničkom slikom karakterističnom za MD1 može imati mutaciju tipičnu za MD2 (Turner 2010).

U obzir treba uzeti i druge nasledne bolesti povezane sa miotonijom, tzv. nedistrofične miotonije, uključujući kongenitalnu miotoniju sa mutacijom u genu za hlorni kanal, kao i kongenitalnu paramiotoniju i hiperkalijemijsku periodičnu paralizu sa mutacijom u genu za natrijumski kanal (Turner 2010). Schwartz-Jumpelov sindrom (hondrodistrofična miotonija) je retka bolest koju karakterišu izražena miotonija, nizak rast, mišićne hipertrofije, difuzna bolest kostiju i kontrakture u zglobovima, a uzrokovana je mutacijom u genu za perlekan, protein bazalne membrane. Što se tiče stečenih bolesti, poznato je da hipotireoza može biti udružena sa miotoničnim fenomenima, što se označava kao Hoffmanov sindrom. Dijagnostiku dodatno komplikuje i činjenica da hipotireoza može dati i drugi kardinalni elektrofiziološki znak miotonične distrofije – miopatiiju.

Prenatalna dijagnostika i genetsko savetovanje kod MD1

Uzimajući u obzir autozomno-dominantni način nasleđivanja i veoma izražen fenomen anticipacije, prenatalna dijagnostika MD1 je od izuzetnog značaja. Uglavnom se sprovodi molekularno-genetska dijagnostika u uzorku biopsije horionskih čupica u prvom trimestru trudnoće (Martorell 2007).

Pitanje presimptomatskog genetskog testiranja u MD1 je komplikovano, jer postoji velika varijabilnost u kliničkoj slici i godinama početka bolesti, te je prognoza neizvesna (Fokstuen 2001). Sa druge strane, nosioci mutacije sa manje od 100 CTG ponovaka mogu biti potpuno asimptomatski, iako postoji značajan rizik da bolest prenesu na svoje potomstvo (Fokstuen 2001). Presimptomatsko testiranje zdrave dece se ne preporučuje dok osoba ne postane dovoljno zrela da samostalno da informisani pristanak, za šta se adekvatnim smatra uzrast od 16 godina (Fokstuen 2001).

Terapijski pristup u MD1

U iščekivanju efikasne i bezbedne genske terapije, danas se tretman bolesnika sa MD1 svodi na simptomatsku terapiju i skrining kritičnih simptoma.

Simptomatska terapija i skrining

Za lečenje izražene miotonije lek izbora je meksiletin u dozi tri puta 150 mg ili 3 puta 200 mg dnevno (Logigian 2010). Efikasnost meksiletina dokazana je u dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji (Logigian 2010).

Prema Cochrane-ovom preglednom radu, kod obolelih od mišićnih distrofija znatno poboljšanje mišićne snage i funkcionalnosti može se postići primenom kreatin monohidrata u dozi od 5 do 10 g dnevno u periodu od dva do šest meseci, i to bez značajnih neželjenih efekata (Kley 2011). Cochrane-ov pregledni rad ističe da vežbe snage i aerobik kod bolesnika sa mišićnim bolestima ne samo da nisu štetni, već mogu blago poboljšati mišićnu snagu, kao što je to pokazano kod bolesnika sa facioskapulohumeralnom mišićnom distrofijom (Voet 2010). Slično ovome, zapaženo je da aerobik blagog intenziteta može usloviti da se oboleli od MD1 osećaju bolje i da imaju bolju iskorišćenost kiseonika. Sa druge strane, jedna studija je pokazala značajna negativna dejstva ekstremnog vežbanja kod obolelih od mišićne distrofije, ali su za definitivni zaključak svakako neophodna dodatna ispitivanja (Kilmer 1994).

Nošenje dubokih cipela, kao i propisivanje ortoza za stopala može biti od koristi kod pacijenata sa peronealnim hodom i visećim stopalima (Johnson 2012). Kod uznapredovalih stadijuma bolesti potrebno je korišćenje šetalice, a kasnije i invalidskih kolica (Johnson 2012).

Najmanje jednom godišnje, a po potrebi i češće, treba obaviti elektrokardiografsko, ehokardiografsko, oftalmološko i spirometrijsko ispitivanje!

Kod svih bolesnika sa MD1 se savetuje pregled očnog sočiva jednom godišnje, a kod simptomatskih bolesnika i češće (Johnson 2012). Lečenje zrele katarakte podrazumeva operativnu zamenu sočiva.

Savetuju se EKG i ehokardiografski pregled jednom godišnje, a po potrebi i 24-časovni EKG holter monitoring (Turner 2010). Intrakardijalna elektrofiziološka analiza sprovodnog sistema srca (hisografija) razmatra se kod bolesnika koji imaju presinkope, povremene gubitke svesti, vrtoglavice i palpitacije, kao i kod onih koji imaju pozitivnu porodičnu anamnezu za naprasnu smrt (McNally 2011). Ugradnja trajnog pejsmejera se preporučuje kod bolesnika koji imaju HV (Hiss-ventrikular) interval duži od 100 ms ili AV blok bilo kog stepena, bez obzira na prisustvo ili odsustvo simptoma (Epstein 2008). Kardioverter defibrilator koristi se kao terapija izbora kod bolesnika sa ventrikularnim tahiaritmijama (Sovari 2007).

U ovoj grupi pacijenata je od velikog značaja praćenje disajne funkcije u ležećem položaju kako bi se otkrili rani znaci respiratorne insuficijencije (Johnson 2012). Respiratorne infekcije treba agresivno lečiti antibioticima, a savetuje se i primena vakcina (Gagnon 2010).

Kod bolesnika sa insulinskom rezistencijom, glukoznom intolerancijom i dijabetesom, treba savetovati fizičku aktivnost i odgovarajuću ishranu, a potom i metforminske preparate i u krajnjoj liniji insulin (Romeo 2012).

U terapiji hiperlipidemije kod obolelih od MD1 se ne preporučuju statini, jer mogu dovesti do rabdmiolize, bolova i slabosti u mišićima, što dodatno komplikuje osnovnu bolest (Bird 1999).

Gonadalna disfunkcija se, kada je to potrebno, leči supstitucionom enzimskom terapijom (Udd 2012). Pre razmatranja terapije erektilne disfunkci-

je, posebno u slučajevima sniženih vrednosti testosterona, treba pokušati sa supstitucijom ovog hormona (Udd 2012). Kao druga opcija primenjuje se sildenafil (Gagnon 2010).

Neophodno je striktno praćenje gastrointestinalnih smetnji u cilju sprečavanja najtežih komplikacija poput aspiracije i akutne pseudostrukcije kolona. Bolesnici sa teškom disfagijom i čestim aspiracijama mogu se razmatrati kao kandidati za plasiranje perkutane gastrostome (Johnson 2012).

Prilikom primene generalizovane anestezije, savetuje se izbegavanje antiholinesteraznih lekova, depolarizujućih miorelaksanata i inhalacionih anestetika (www.myotonic.org, Sinclair 2009)!

Bolesnika pri svakom pregledu treba testirati na prisustvo dnevne pospanosti i zamora, kako bi se u slučaju prisustva ovih poremećaja pacijent uputio na polisomnografiju (Johnson 2012). Modafinil u dozi od 200 do 400 mg na dan pokazao se kao dobra opcija za lečenje pospanosti u MD1 (Hilton-Jones 2012).

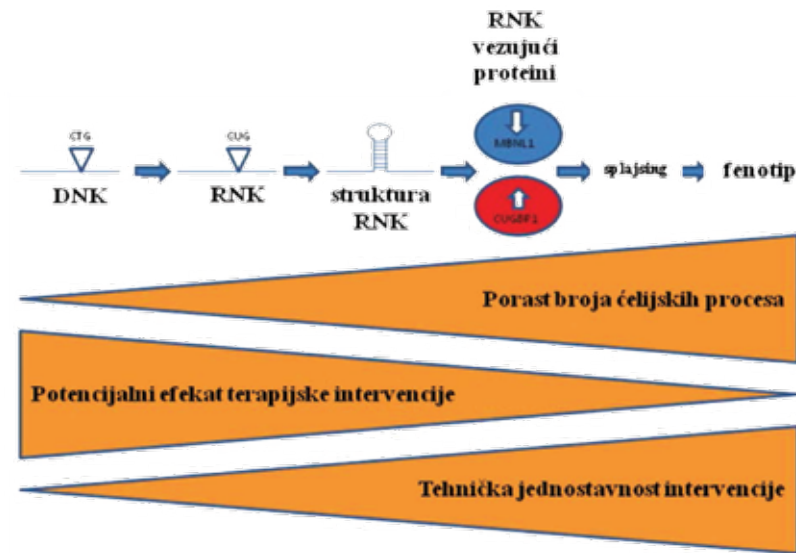
Genska terapija

Istraživanja vezana za efikasnost i bezbednost genske terapije kod MD1 su do sada vršena samo u kulturi ćelija i na eksperimentalnim modelima.

Potencijalna ciljna mesta dejstva genske terapije su sama mutirana DNK, toksična RNK, RNK vezujući proteini, kao i preinformaciona RNK koja daje krajnje proteinske produkte (Slika 10) (Foff 2011). Najveća terapijska korist bi se postigla potencijalnim delovanjem na ekspanzirane ponovke na samoj DNK, ali je to tehnički teško izvodljivo i za sada ostaje u okvirima teoretskih mogućnosti (Mulders 2010). Sa druge strane, tehnički je najjednostavnije delovati na pojedinačne produkte oštećenog splajsinga, ali bi se time mogao očekivati efekat samo na pojedine simptome ovog multisistemskog oboljenja (Foff 2011).

Prognoza kod bolesnika sa MD1

Smrtnost dece sa kMD1 dostiže 25% kod onih kojima je neophodna ventilatorna podrška duže od tri meseca (Campbell 2004),



Patogenetski mehanizam najjednostavniji je na nivou mutirane DNK. Intervencija na ovom nivou bila bi od najveće koristi, ali je tehnički najteže izvodljiva. Prilagođeno prema Foffu i saradnicima (2011)

Slika 10: Konceptualni pristup genskoj terapiji u MD1

dok je prosečan životni vek kod bolesnika sa kMD1 koji prežive prvu godinu života oko 45 godina (Turner 2010). Za razliku od ovoga, nema preciznijih podataka o prognozi jMD1 (Turner 2010). Prosečan životni vek bolesnika sa aMD1 je skraćen u odnosu na opštu populaciju i iznosi između 48 i 60 godina (Turner 2010, Mathieu 1999). Bolesnici sa oMD1 u proseku žive duže od 60 godina, dostižući životni vek opšte populacije (Turner 2010).

Uopšteno posmatrano, kod bolesnika sa MD1 stopa smrtnosti je povećana sedam puta u odnosu na opštu populaciju istog pola i starosti (Mathieu 1990). Kao glavni uzrok smrti navode se respiratorna insuficijencija i kardiološki poremećaji (Mathieu 1990, Groh 2008). Prosečno preživljavanje bolesnika sa MD1 na teritoriji grada Beograda u periodu od 1983. do 2002. godine iznosilo je 52 godine za muškarce i 60 godina za žene (57 godina za oba pola) (Mladenovic 2006). Stopa mortaliteta bolesnika sa MD1 u poređenju sa opštom populacijom bila je uvećana više od 5 puta (Mladenovic 2006), a glavni uzroci smrti su bili pneumonija (kod 27% bolesnika) i poremećaji srčanog sprovođenja i ritma (kod 20% obolelih) (Mladenovic 2006).

Prema novijoj studiji koja je retrospektivno uključila sve pacijente hospitalizovane na Klinici za neurologiju KCS u Beogradu u periodu od 1990. do 2009. godine, prosečno preživljavanje iznosilo je 56 godina, a najčešći uzroci smrti su bili naprasna smrt (42%) i

respiratorna insuficijencija (29%) (Rakocevic Stojanovic 2012).

Reference

1. Angeard N, Jacquette A, Gargiulo M, Radvanyi H, Moutier S, Eymard B, Héron D. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011;21(7):468-76.
2. Antonini G, Clemenzi A, Buccì E, De Marco E, Morino S, Di Pasquale A, Latino P, Ruga G, Lenzi A, Vanacore N, Radicioni AF. Hypogonadism in DM1 and its relationship to erectile dysfunction. *J Neurol* 2011;258(7):1247-53.
3. Antonini G, Mainero C, Romano A, Giubilei F, Ceschin V, Gragnani F, Morino S, Fiorelli M, Soscia F, Di Pasquale A, Caramia F. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1611-3.
4. Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F, Morino S, Ruberto A, Tatarrelli R. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 2006;38(3):181-5.
5. Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2009;19(10):675-9.
6. Arsenaute ME, Prévost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology* 2006;66(8):1248-50.
7. Ashizawa T, Sarkar PS. Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handb Clin Neurol* 2011;101:193-237.
8. Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Marchi S. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J Gastroenterol* 2006;12(12):1821-8.
9. Bhakta D, Groh MR, Shen C, Pascuzzi RM, Groh WJ. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J* 2010;160(6):1137-41, 1141.e1.
10. Bhakta D, Lowe MR, Groh WJ. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J* 2004;147(2):224-7.
11. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-1999.
12. Botta A, Vallo L, Rinaldi F, Bonifazi E, Amati F, Biancolella M, Gambardella S, Mancinelli E, Angelini C, Meola G, Novelli G. Gene expression analysis in myotonic dystrophy: indications for a common molecular pathogenic pathway in DM1 and DM2. *Gene Expr* 2007;13(6):339-51.
13. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvenon V, Johnson K, Harper PS, Shaw DJ, Housman DE. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;68:799-808.
14. Campbell C, Sherlock R, Jacob P, Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. *Pediatrics* 2004;113(4):811-6.
15. Charlet-B N, Savkur RS, Singh G, Phillips AV, Grice EA, Cooper TA. Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing. *Mol Cell* 2002;10(1):45-53.
16. Day JW, Ranum LP. RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2005;15(1):5-16.
17. de Haro M, Al-Ramahi I, De Gouyon B, Ukani L, Rosa A, Faustino NA, Ashizawa T, Cooper TA, Botas J. MBNL1 and CUGBP1 modify expanded CUG-induced toxicity in a Drosophila model of myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2006;15(13):2138-45.
18. Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1998;55(5):635-40.
19. Doumou M, Jacquette A, Cohen D, Bodeau N, Rachidi L, Angeard N, Cuisset JM, Vallée L, Eymard B, Plaza M, Héron D, Guille JM. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(10):905-11.

20. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Heart Rhythm* 2008;5(6):e1-62.

21. Foff EP, Mahadevan MS. Therapeutics development in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2011;44(2):160-9.

22. Fokstuen S, Myring J, Evans C, Harper PS. Presymptomatic testing in myotonic dystrophy: genetic counselling approaches. *J Med Genet* 2001;38(12):846-50.

23. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, Görtz S, Mueller CM, Moxley RT 3rd, Kristinsson SY, Björkholm M, Shebl FM, Hilbert JE, Landgren O, Wohlfahrt J, Melbye M, Greene MH. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *JAMA* 2011;306(22):2480-6.

24. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Veillette S, Bégin P, Bretton R, Jean S, Brisson D, Gaudet D, Mathieu J, DMI Expert Panel. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2010;20(12):847-51.

25. Gaul C, Schmidt T, Windisch G, Wieser T, Müller T, Vielhaber S, Zierz S, Leplow B. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). *Neurology* 2006;67(2):350-2.

26. Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatixomata and myotonic dystrophy: a familial association. *Br J Plast Surg* 1999;52(2):143-5.

27. Giorgio A, Dotti MT, Battaglioli M, Marino S, Mortilla M, Stromillo ML, Bramanti P, Orrico A, Federica A, De Stefano N. Cortical damage in brains of patients with adult form of myotonic dystrophy type 1 and no or minimal MRI abnormalities. *J Neurol* 2006;253(11):1471-7.

28. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Cialfoni E, Pourmand R, Otten RF, Bhakta D, Nair GV, Marashdeh MM, Zipes DP, Pascuzzi RM. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358(25):2688-97.

29. Harper PS. Myotonic dystrophy, 3rd edn. London: Saunders, 2001.

30. Hilton-Jones D, Bowler M, Lochmuller H, Longman C, Petty R, Roberts M, Rogers M, Turner C, Wilcox D. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1—the patients' perspective. *Neuromuscul Disord* 2012;22(7):597-603.

31. Jiang H, Mankodi A, Swanson MS, Moxley RT, Thornton CA. Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons. *Hum Mol Genet* 2004;13(24):3079-88.

32. Johnson NE, Heatwole CR. Myotonic dystrophy: from bench to bedside. *Semin Neurol* 2012;32(3):246-54.

33. Kalkman JS, Schilling ML, van der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(10):1406-9.

34. Kilmer DD, McCrory MA, Wright NC, Aitkens SG, Bernauer EM. The effect of a high resistance exercise program in slowly progressive neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75(5):560-3.

35. Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD004760.

36. Laberge L, Bégin P, Montplaisir J, Mathieu J. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J Sleep Res* 2004;13(1):95-100.

37. Lane R, Carey N, Orrell R, Moxley RT 3rd. Claude Monet's vision. *Lancet* 1997;349(9053):734.

38. Logigian EL, Blood CL, Dilek N, Martens WB, Moxley RT 4th, Wiegner AW, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2005;32(1):35-42.

39. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT 4th, McDermott MP, Dilek N, Wiegner AW, Pearson AT, Barbieri CA, Annis CL, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2010;74(18):1441-8.

40. Mankodi A, Teng-Ummuay P, Krym M, Henderson D, Swanson M, Thornton CA. Ribonuclear inclusions in skeletal muscle in myotonic dystrophies types 1 and 2. *Ann Neurol* 2003;54(6):760-8.

41. Marinković Z, Prelević G, Würzburger M, Nogić S. Gonadal dysfunction in patients with myotonic dystrophy. *Exp Clin Endocrinol* 1990;96(1):37-44.

42. Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naudó M, Poza JJ, Parra J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn* 2007;27(1):68-72.

43. Martorell L, Gámez J, Cayuela ML, Gould FK, McAbney JP, Ashizawa T, Monckton DG, Baiget M. Gemline mutational dynamics in myotonic dystrophy type 1 males: allele length and age effects. *Neurology* 2004;62(2):269-74.

44. Martorell L, Monckton DG, Gámez J, Johnson KJ, Gich I, Lopez de Munain A, Baiget M. Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients. *Hum Mol Genet* 1998;7(2):307-12.

45. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52(8):1658-62.

46. Maura CA, Udd B, Ruchoux MM, Vermeersch P, Kalimo H, Krahe R, Delacourte A, Sergeant N. Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease. *Neurology* 2005;65(10):1636-8.

47. McNally EM, Sparano D. Mechanisms and management of the heart in myotonic dystrophy. *Heart* 2011;97(13):1094-100.

48. Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S, Dragoni C, Cattaneo E, Cotelli M, Gobbo C, Fazio F, Siciliano G, Mancuso M, Vitelli E, Zhang S, Krahe R, Moxley RT. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord* 2003;13(10):813-21.

49. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2007;36(3):294-306.

50. Miaux Y, Chiras J, Eymard B, Lauriot-Prevost MC, Radvanyi H, Martin-Duverneuil N, Delaporte C. Cranial MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1997;39(3):166-70.

51. Miller TM. Differential diagnosis of myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2008;37(3):293-9.

52. Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake JC, Roese S, Mirbach S, Anspach C, Schneider-Gold C, Betz RC, Helmstaedter C, Tittgemeyer M, Klockgether T, Kornblum C. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain* 2011;134(Pt 12):3530-46.

53. Mizukami K, Sasaki M, Baba A, Suzuki T, Shiraiishi H. An autopsy case of myotonic dystrophy with mental disorders and various neuropathologic features. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999;53(1):51-5.

54. Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, Rakocevic-Stojanovic V, Savic D, Romac S, Apostolski S. Epidemiology of myotonic dystrophy type 1 (Steinert disease) in Belgrade (Serbia). *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108(8):757-60.

55. Mulders SA, van Engelen BG, Wieringa B, Wansink DG. Molecular therapy in myotonic dystrophy: focus on RNA gain-of-function. *Hum Mol Genet* 2010;19(R1):R90-7.

56. Ono S, Takahashi K, Jinna K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Yamano T, Nagao K. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. *Neurology* 1998;50(2):535-8.

57. Osborne RJ, Thornton CA. RNA-dominant diseases. *Hum Mol Genet* 2006;15(Spec No 2):R162-9.

58. Oyamada R, Hayashi M, Katoh Y, Tsuchiya K, Mizutani T, Tomimaga I, Kashima H. Neurofibrillary tangles and deposition of oxidative products in the brain in cases of myotonic dystrophy. *Neuropathology* 2006;26(2):107-14.

59. Peric S, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Basta I, Pavlovic S, Vujanac V, Marjanovic L, Lavrnica D. Health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1 and amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2010;110(1):71-7.

60. Peric S, Stojanovic VR, Basta I, Peric M, Milicev M, Pavlovic S, Lavrnica D. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(3):270-5.

61. Peric S, Stojanovic VR, Nikolic A, Kacar A, Basta I, Pavlovic S, Lavrnica D. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Res* 2013;35(4):331-5.

62. Philips AV, Timchenko LT, Cooper TA. Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science* 1998;280(5364):737-41.

63. Pisani V, Tirabasso A, Mazonne S, Terracciano C, Botta A, Novelli G, Bernardi G, Massa R, Di Girolamo S. Early subclinical cochlear dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2011;18(12):1412-6.

64. Portelli M, Matarese G, Militi A, Nucera R, Triolo G, Cordasco G. Myotonic dystrophy and craniofacial morphology: clinical and instrumental study. *Eur J Paediatr Dent* 2009;10(1):19-22.

65. Prior TW; American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines for myotonic dystrophy type 1 testing. *Genet Med* 2009;11(7):552-5.

66. Rakocevic-Stojanovic V, Pavlovic S, Lavrnica D, Trikic R, Savic D, Romac S, Dovic S, Apostolski S. Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy. *Acta Myol* 2002;21:36-7.

67. Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Paunic T, Pavlovic S, Cvitan E, Basta I, Peric M, Milicev M, Lavrnica D. Cardiac predictors of sudden death in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Clin Neurosci* 2012; dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.09.014.

68. Rakocevic-Stojanovic V, Milovanovic B, Ivić N, Ille T, Marjanovic I, Stevic Z, Pavlovic S, Lavrnica D. Cardiac autonomic nervous system in patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Myol* 2007;26(2):112-4.

69. Rakocevic-Stojanovic V, Savic D, Pavlovic S, Lavrnica D, Stevic Z, Basta I, Romac S, Apostolski S. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2005;12(3):236-7.

70. Romeo V, Pegoraro E, Ferrati C, Squarzanti F, Sorarù G, Palmieri A, Zucchetta P, Antunovic L, Bonifazi E, Novelli G, Trevisan CP, Ermani M, Manara R, Angelini C. Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2. *J Neurol* 2010;257(8):1246-55.

71. Romeo V. Myotonic Dystrophy Type 1 or Steinert's disease. *Adv Exp Med Biol* 2012;724:239-57.

72. Savic D, Rakocevic-Stojanovic V, Keckarevic D, Culjkovic B, Stojkovic O, Mladenovic J, Todorovic S, Apostolski S, Romac S. 250 CTG repeats in DMPK is a threshold for correlation of expansion size and age at onset of juvenile-adult DM1. *Hum Mutat* 2002;19(2):131-9.

73. Savkur RS, Phillips AV, Cooper TA. Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 2001;29(1):40-7.

74. Sinclair JL, Reed PW. Risk factors for perioperative adverse events in children with myotonic dystrophy. *Paediatr Anaesth* 2009;19(8):740-7.

75. Sistiaga A, Urreta I, Jodar M, Cobo AM, Empanaza J, Otaegui D, Poza JJ, Merino JJ, Imaz H, Marti-Massó JF, López de Munain A. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1. *Psychol Med* 2010;40(3):487-95.

76. Sovari AA, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. *Cardiol Rev* 2007;15(4):191-4.

77. Taneja KL, McCurrach M, Schalling M, Housman D, Singer RH. Foci of trinucleotide repeat transcripts in nuclei of myotonic dystrophy cells and tissues. *J Cell Biol* 1995;128(6):995-1002.

78. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(4):358-67.

79. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(10):891-905.

80. Voet NB, van der Kooij EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts Ach. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD003907.

81. Wagner A, Steinberg H. Hans Steinert (1875–1911). *J Neurol* 2008;255:1607-8.

82. Weber YG, Roebeling R, Kassubek J, Hoffmann S, Rosenbohm A, Wolf M, Steinbach P, Jurkat-Rott K, Walter H, Reske SN, Lehmann-Horn F, Mottaghy FM, Lerche H. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010;74(14):1108-17.

83. Winblad S, Jensen C, Månsson JE, Samuelsson L, Lindberg C. Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates. *Behav Brain Funct* 2010;6:25.

84. Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behav Brain Funct* 2006;2:16.

85. www.myotonic.org

IZVEŠTAJI 2013.

Izveštaj sa sastanka „Adriatic Neurology Forum“

Datum: 24-28.04.2013. godine
Mesto održavanja: Hotel „Valamar President“, Dubrovnik

Adriatic Neurology Forum, u organizaciji Univerzitetske bolnice „Dubrava“, je i ove godine bio održan u Dubrovniku sa fokusom na epilepsije, bolesti poremećaja pokreta, demijelinizacije bolesti i demencije. Uživali smo u predavanjima eminentnih svjetskih i domaćih stručnjaka u navedenim oblastima neurologije. Akcenat je stavljen na dijagnostičke i terapijske izazove i mogućnosti, uz aktivno učešće slušalaca za vreme diskusija. Izdvojio bih izvanredna izlaganja autora iz Srbije: prof. dr Vladimira Kostića, prof. dr Jelene Drulović, prof. dr Elke Stefanove, prof. dr Dragoslava Sokića, prof. dr Ranka Raičevića, prof. dr Evice Dinčić, asist. dr Irene Dujmović Bašuroski i asist. dr Aleksandra Ristića. Tokom prvog dana je održan, i veoma zapažen i posećen, Forum mladih neurologa, gde su i članovi Društva mladih neurologa Srbije prezentovali svoj istraživački rad i interesantne slučajeve iz kliničke prakse:

- Maša Kovačević: Characteristics of generalized or nonclassified epilepsies referred for presurgical evaluation as focal epilepsy;
- Maja Stefanović Budimkić: Intravenous thrombolysis in the treatment of ischemic stroke due to spontaneous artery dissection;
- Nikola Kresojević: Characteristics of Parkinson's disease associated with GBA mutations;
- Stojan Perić: CSF biomarkers of neurodegeneration in patients with myotonic dystrophy type 1;
- Edin Hodžić: Extensive lesions of cerebral parenchyma of unknown etiology;
- Viktor Pasovski: Primary CNS lymphoma;
- Vuk Milošević: Seasonal variation of intracerebral hemorrhage onset: a stochastic;
- Željko Živanović: Efficacy and safety of intravenous thrombolysis in patients with acute



ischemic stroke and internal carotid artery occlusion - A Serbian Experience with Thrombolysis in Ischemic Stroke (SETIS);
 - Milutin Petrović: Hashimoto's encephalopathy-case report.

I pored veoma sadržajnog programa ostalo je dovoljno vremena za razgledanje tradicijom bogatog Dubrovnika kao i za druženje u neformalnoj atmosferi gala večere.

Učešće mladih neurologa iz Srbije omogućeno je uz pomoć Društva neurologa Srbije, Društva mladih neurologa Srbije i farmaceutskih kompanija Actavis i Boehringer Ingelheim.

Beograd, Milutin Petrović

NAJAVA

DRUGA ŠKOLA DMNS

Prva škola cerebrovaskularnih bolesti

Datum: 04-05.10.2013.**Mesto održavanja:** Palić

Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

Škola cerebrovaskularnih bolesti zamišljena je kao dinamična serija edukativnih kurseva, prikaza slučajeva i produktivnih diskusija posvećenih najvažnijim temama iz ove oblasti (glavni uzroci i principi lečenja ishemijskog moždanog udara) ali i nekim i dalje kontroverznim pitanjima (postoji li moždani udar u razvoju, kako se nositi sa ranim recidivima, možemo li i kako produžiti terapijski prozor za lečenje akutnog moždanog udara itd). Specijalnu sesiju u kojoj će glavnu reč voditi mladi neurolozi posvećujemo velikom problemu u svakodnevnoj praksi: kako prepoznati imitatore moždanog udara i tranzitornog ishemijskog ataka. Posebnu draž kursu daće brojni dobro dokumentovani i prezentovani slučajevi bolesnika sa cerebrovaskularnim bolestima, koji imaju za cilj da podstaknu na razmišljanje i diskusiju. Naročito atraktivna biće sesija o postulatima i problemima sekundarne prevencije moždanog udara koja je osmišljena po principu pro et contra diskusije, a koju će voditi kolege iz Društva mladih neurologa Srbije. Njome se i okončava naše dvodnevno druženje na koje vas srdačno poziva Organizacioni odbor Škole.

Asist. dr sc. med. Aleksandra Pavlović

Program:**1. dan****I – Uzrok akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU)**

Moderatori: N. Čovičković-Šternić i Lj. Beslać Bumbaširević

10.00 – 10.15 Uvodne reči

N. Čovičković-Šternić i Lj. Beslać Bumbaširević

10.15 – 10.40 – Klasifikacija AIMU

Ljiljana Beslać Bumbaširević

10.40 – 11.05 – Ateroskleroza velikih krvnih sudova

Nadežda Čovičković-Šternić

11.05 – 11.20 Kafe pauza

11.20 – 11.45 – Bolest malih krvnih sudova

Aleksandra Pavlović

11.45 – 12.10 – Kardioembolizacije

Marija Žarkov

12.10 – 12.35 – Drugi uzroci AIMU

Dejana Jovanović

12.35 – 13.00 – Venski infarkti

Milija Mijajlović

13.00 – 13.15 Pauza

13.15 – 14.15 PRIKAZI SLUČAJEVA

Moderatori: Nenad Milošević,

Tija Apostolović

Slučajevi:**CADASIL:** Tamara Švabić Međedović, Nenad Milošević**Marantički moždani udar:** Žarko Petrović, Višnja Pađen**Moždani udar i patentni foramen ovale:**

Jasmina Vraštanović, Nikola Veselinović

Arterijske disekcije: Jelena Perović, Maja Budimkić Stefanović**Top of the basilar syndrome:** Gordana Jovanović, Predrag Stanarčević

14.15 – 15.15 Ručak

II – Da li je moždani udar? – PRO et CONTRA

Moderatori: Zagorka Jovanović,

Milija Mijajlović

15.15 - 15.30 – Najčešći imitatori: Uvodna reč moderatora Zagorka Jovanović**15.30 – 16.00 – TGA – da li je reč o vaskularnoj bolesti?**

Tamara Švabić Međedović i Nenad Komatina (koordiniše Aleksandra Pavlović)

16.00 – 16.30 – Izolovane diplopije – šta sve to može biti?

Olivera Stojiljković, Milutin Petrović (koordiniše Ljiljana Beslać Bumbaširević)

16.30 – 17.00 – Izolovana afazija – vaskularna bolest?

Nemanja Popović, Jelena Nikolić (koordiniše Milija Mijajlović)

17.00 – 18.00**III – Obrazloženje i zahtev za formiranje Jedinica za moždani udar u Srbiji upućeno nacionalnim zdravstvenim institucijama****Grupe:**

1. Predrag Stanarčević koordinator grupe, Ljiljana Beslać Bumbaširević moderator
2. Željko Živanović koordinator grupe, Marija Žarkov moderator
3. Srđan Ljubisavljević koordinator grupe, Miroslava Živković moderator

Obrazloženja će u formi prezentacija biti prikazana tokom večere i ceo auditorijum će glasati za najbolje.

20.00 – 22.00 Večera

2. dan**IV – Vreme i razvoj AIMU**

Moderatori: Marija Žarkov i Aleksandra Pavlović

9.00 – 9.25 – TIA

Marija Žarkov

9.25 – 9.50 – Moždani udar u progresiji - da li to postoji?

Nadežda Čovičković Šternić

9.50 – 10.15 – Rani recidivi AIMU

Ljiljana Beslać Bumbaširević

10.15 – 10.40 – Kasni recidivi i sekvele IMU

Aleksandra Pavlović

10.40 – 11.00 Kafe pauza

V – Vreme i lečenje AIMU

Moderator: Dejana Jovanović

11.00 – 11.25 – Terapijski prozor-možemo li ga videti?

Tanja Stošić Opinčal

11.25 – 11.50 – Terapijski prozor 3 ili 4,5 ili 6 sati?

Miroslava Živković

11.50 – 12.15 – Šta posle ovog terapijskog prozora?

Dejana Jovanović

12.15 – 12.30 Pauza

VI – Sekundarna prevencija AIMU – PRO et CONTRA

Moderatori: Nadežda Čovičković Šternić i Ljiljana Beslać Bumbaširević

12.30 – 13.00 – Šta osim aspirina?

Biljana Ribeiro, Nikola Veselinović (koordiniše Aleksandra Pavlović)

13.00 – 13.30 – Antikoagulantna terapija – kada i kome?

Tija Apostolović, Jelena Savić (koordiniše Dejana Jovanović)

13.30 – 14.00 – Hirurško lečenje ekstra i intrakranijalnih stenoza?

Violeta Golubović, Jelena Stojković (koordiniše Nadežda Čovičković Šternić)

14.00 – 15.00 Ručak



NAJAVA

IX/XV KONGRES NEUROLOGA SRBIJE

sa međunarodnim učešćem

Datum: 14-16.11.2013.**Mesto održavanja:** Beograd

Drage kolegice i kolege,
Sa velikim zadovoljstvom Vas obavestavamo da će se IX/XV KONGRES NEUROLOGA SRBIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM održati u Beogradu 14-16. novembra 2013. godine.

Glavni organizator kongresa je Društvo neurologa Srbije, a domaćini ovogodišnjeg skupa su Klinike za neurologiju Kliničkog centra Srbije i Vojno-medicinske akademije.

Glavne teme ovog Kongresa neurologa su cerebrovaskularne bolesti, neuromišićna oboljenja, neurološke bolesti kod dece i savremena neurološka dijagnostika. Svaka od ovih tema biće obrađena kroz plenarna predavanja i više mini simpozijuma u okviru kojih će biti izneti najsavremeniji stavovi i dosadašnja iskustva u dijagnostici i lečenju ovih bolesti.

Na dan otvaranja Kongresa planira se i više edukativnih kurseva iz različitih oblasti neurologije.

Veoma važnim aspektom Kongresa neurologa smatramo iznošenje sopstvenih iskustava, pa Vas pozivamo da uzmete aktivno učešće na skupu u okviru poster sesija.

Biće nam drago da podelimo sa Vama nova saznanja i razmenimo iskustva iz navedenih, ali i svih drugih neuroloških oblasti, a posebno zadovoljstvo će nam biti da Vas ugostimo i družimo se sa Vama.

Srdačan pozdrav,
Akademik Vladimir S. Kostić
Predsednik Društva neurologa Srbije

Organizacioni odbor

Akad. Vladimir S. Kostić, predsednik
Ljiljana Beslač Bumbaširević, Nadežda Čovičković Šternić, Vladimir Čukuranović, Livija Despenić, Jelena Drulović, Marina Đurić Budimirović, Miloš Đurović, Mira Gavrić Kezić, Tihomir Ilić, Sanja Jevđić,

Nebojša Jović, Milovan Krivokapić, Dragana Lavrnić, Toplica Lepić, Denis Mehonić, Dragan Milošević, Rozmaring Mirkov, Rade Panić, Ranko Raičević, Milan Savić, Dragoslav Sokić, Mirjana Spasić, Vera Srećković, Janoš Šamu, Zoran Tomić, Gordana Tončev, Emil Vlajić, Marija Žarkov, Miroslava Živković

Lokalni organizacioni odbor

Dejana Jovanović, predsednik, Šarlota Mesaroš, sekretar, Aleksandra M. Pavlović, sekretar, Aleksandar Ristić, sekretar, Ivana Basta, Milan Borković, Jelena Dačković, Valerija Dobričić, Irena Dujmović, Aleksandra Kačar, Željko Krsmanović, Marko Ercegovac, Ivan Marjanović, Milija Mijajlović, Vedrana Milić Rašić, Ivana Novaković, Igor Petrović, Predrag Stanarčević, Zorica Stević, Olivera Stojiljković

Naučni odbor

Akad. Vladimir S. Kostić, predsednik
Slobodan Apostolski, Ljiljana Beslač Bumbaširević, Ksenija Božić, Milan Cvijanović, Nadežda Čovičković Šternić, Evica Dinčić, Ivana Divjak, Jelena Drulović, Slobodan Gvozdenović, Tihomir Ilić, Zagorka Jovanović, Nebojša Jović, Mirjana Jovičević, Dragana Lavrnić, Vedrana Milić Rašić, Čongor Nađ, Dragana Obradović, Dragan Pavlović, Zoran Perić, Novica Petrović, Jagoda Potić, Ranko Raičević, Vidosava Rakočević Stojanović, Petar Slankamenac, Dragoslav Sokić, Mirjana Spasić, Elka Stefanova, Zorica Stević, Marina Svetel, Gordana Tončev, Slobodan Vojinović, Marija Žarkov, Miroslava Živković

Počasni odbor

Akad. Vladimir Bumbaširević, rektor Univerziteta u Beogradu, akad. Nebojša Lalić, dekan Medicinskog fakulteta u Beogradu, Slavica Đukić Dejanović, ministar zdravlja Republike Srbije, Miljko Ristić, direktor Kliničkog centra Srbije, akad. Ljubiša Rakić, potpredsednik Srpske akademije nauka i umetnosti, Stojanka Đurić, Dragoslav Ercegovac, Jelena Gospavić, Aco Jovičić, Vera Lukić, Žarko Martinović, Jelena Mihaljev Martinov, Valerija Nađ, Dragan Nikodijević, Gordana Očić, Mihailo Pantović, Borivoje Radojčić, Slobodanka Todorović, Dragoljub Vojinović, Dušan Vranješević, Milorad Žikić

Preliminarni program

1. dan – 15.11.2013.

| Amfiteatar | Sala 2/0 | Sala 3/0 | Pres centar |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Registracija 8.00 – 9.00 | | | |
| 9.00 – 10.30 Cerebrovaskularne bolesti 1 Bolesti malih krvnih sudova i drugo | 9.00 – 10.30 Bolesti perifernih nerava i mišića 1 Novine u dijagnostici i terapiji neuropatija | 9.00 – 10.30 Neurološke bolesti kod dece 1 Paroksizmalni neepileptički poremećaji u razvojnog dobu | |
| Kafe pauza 10.30 – 10.45 | | | |
| 10.45 – 11.45 Plenarno predavanje – M. Filippi , Milano, Italija | | | |
| Pauza 11.45 – 12.00 | | | |
| 12.00 – 13.00 Sponzorisan simpozijum Boehringer Ingelheim Dabigatran u kliničkoj praksi M. Grund , Zigen, Nemačka | 12.00 – 13.00 Sponzorisan simpozijum Pfizer Terapija demencija Socio-ekonomski aspekti neuropatskog bola | | 12.00 – 14.00 Poster sesija |
| | | | 13.00 – 14.00 Ručak (lanč paket) |
| 14.00 – 15.30 Sponzorisan simpozijum Lundbeck Terapija neurodegenerativnih bolesti - efikasnost i doziranje kao faktor u odabiru terapije Depresija kao komorbiditet u neurološkim bolestima – odabir pravog SSRI | | | |
| Kafe pauza 15.30 – 15.45 | | | |
| 15.45 – 16.45 Sponzorisan simpozijum Novartis Novi pristup u terapiji multiple skleroze. Lečenje Alchajmerove demencije – novi standard Murat Emre , Istanbul, Turska | 15.45 – 16.45 Sponzorisan simpozijum PharmaSwiss Holistički pristup neurološkom bolesniku | | |
| Pauza 16.45 – 17.00 | | | |
| 17.00 – 18.30 Cerebrovaskularne bolesti 2 O moždanom udaru | 17.00 – 18.30 Savremena neurološka dijagnostika 1 Čelijska terapija u neurološkim oboljenjima | 17.00 – 18.30 Neurološke bolesti kod dece 2 Bioelektrični status u spavanju – dijagnostički i terapijski izazov | |

Preliminarni program 2. dan – 16.11.2013.

| Amfiteatar | Sala 2/0 | Sala 3/0 | Pres centar |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 8.30 – 10.00 Cerebrovaskularne bolesti 3 Bolesti velikih krvnih sudova – kako lečiti | 8.30 – 10.00 Bolesti perifernih nerava i mišića 2 Sindromi oštećenja neuromišićne transmisije i mišića | 8.30 – 10.00 Savremena neurološka dijagnostika 2 Novine u neurofiziologiji | |
| Kafe pauza 10.00 – 10.15 | | | |
| 10.15 – 10.45 Sponzorisani simpozijum Teva Terapija MS: pogled u budućnost | 10.15 – 10.45 Sponzorisani simpozijum Evropalek Amantadin: stare i nove uloge | 10.15 – 10.45 Sponzorisani simpozijum Abbott Dijagnostika i izazovi u lečenju vertiga | |
| Pauza 10.45 – 11.00 | | | |
| 11.00 – 12.00 Sponzorisani simpozijum Bayer Xarelto® (rivaroxaban) W. Hacke , Hajdelberg, Nemačka | 11.00 – 12.00 Sponzorisani simpozijum Merck Heterogenost MS: terapijske implikacije-prikazi slučajeva | | |
| Pauza 12.00 – 12.15 | | | |
| 12.15 – 12.45 Sponzorisani simpozijum Medis Keppra u centru, lečenje spirale epilepsije | 12.15 – 12.45 Sponzorisani simpozijum Novonordisk Okrugli sto: Neadekvatna glikoregulacija i neurološki poremećaji | 12.15 – 12.45 Sponzorisani simpozijum Roche I posle svega Madopar | 12.00 – 14.00 Poster sesija |
| 13.00 – 14.00 | | | |
| 14.00 – 15.00 Sponzorisani simpozijum Hemofarm Demencija u fokusu | 14.00 – 15.00 Sponzorisani simpozijum Richter Gedeon Vinpocetin i bolest malih krvnih sudova Tolperison kao simptomatska terapija spasticiteta kod pacijenta posle moždanog udara | 14.00 – 15.30 Mladi neurolozi | Ručak (lanč paket) |
| Pauza 15.00 – 15.15 | | | |
| 15.15 – 16.15 Sponzorisani simpozijum GSK Farmakološki izazov rezistentnim epilepsijama – Retigabin Ante Portas | 15.15 – 15.45 Sponzorisani simpozijum Actavis Kako sprečiti prvi i ponovni moždani udar | | |
| 16.00 – 16.30 | | | |
| | Sponzorisani simpozijum Berlin Chemie Da li je dijabetesna polineuropatija endokrinološki ili neurološki problem? | | |
| Kafe pauza 16.15 – 17.00 – Dodela nagrade «Zvonimir Lević» za najbolju poster prezentaciju kongresa – Pres centar | | | |
| 17.00 – 18.30 Bolesti perifernih nerava i mišića 3 Značaj rane dijagnostike bolesti motoneurona | 17.00 – 18.30 Savremena neurološka dijagnostika 3 Novine u neurogenetici | 17.00 – 18.30 Neurološke bolesti kod dece 3 Dijagnostičke i terapijske teškoće u neurologiji razvojnog doba | |

Vreme održavanja: 14-16. novembar 2013.
Mesto održavanja: Sava Centar, Beograd, Milentija Popovića 9

Organizator sastanka: Društvo neurologa Srbije, www.drustvoneurologasrbije.org
Kontakt sa Lokalnim organizacionim odborom kongresa: dns.beograd2013@gmail.com
Kotizacija (u dinarskoj protivvrednosti na dan uplate)

Rana registracija (pre 01.08.2013.) – 125 €
Kasna registracija (posle 01.08.2013.) – 150 €
Za članove DNS sa ostvarenim članstvom do 30.06.2013. – 100 €

Za članove DMNS – 50€

Plaćena kotizacija obezbeđuje: prisustvo predavanjima, sertifikat Zdravstvenog saveta Srbije o učešću na kongresu, 2 lanč paketa i kafe pauze, prisustvo Svečanom otvaranju Kongresa i koktelu u Pres centru Sava Centra, prisustvo Svečanoj večeri, torba sa kongresnim materijalom uključujući turistički i reklamni, štampani program sa opštim informacijama, USB sa programom i apstraktima predavanja.

Informaciju kako se postaje član DNS/DMNS možete naći na sajtu www.drustvoneurologasrbije.org/prijava.html

Registracija

Registracija učesnika sprovodi se *online* (www.astratravel.rs/neurologija.php) ili na licu mesta na Registracionom pultu 14-16.11.2013.

| Naziv EK | Mesto održavanja | Vreme održavanja | Broj polaznika |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|----------------|
| Škola elektromiografije | Klinika za neurologiju KCS | 9-18h | do 40 |
| Praktični problemi savremene neurosonologije | VMA | 14 – 18h | do 50 |
| Novine u terapijskom pristupu multiploj sklerozi | VMA | 14 – 18h | do 50 |
| Hronične glavobolje – dijagnostički i terapijski izazovi | VMA | 14 – 18h | do 50 |
| Terapijske novine u dečjoj neurologiji | Klinika za neurologiju dece i omladine | 14 – 18h | do 50 |

Edukativni kursevi

Vreme održavanja: 14.11.2013.
Svaki od kurseva će biti akreditovan od strane Zdravstvenog saveta Srbije, nezavisno od akreditacije kongresa. Cena kursa: 40 € u dinarskoj protivvrednosti na dan uplate. U cenu je uračunato: prisustvo kursu, sertifikat Zdravstvenog saveta Srbije o učešću na kursu, koktel ručak, CD sa prezentacijama predavača, prevoz do Sava Centra na kraju

kursa 14.11.2013. Detaljan program i prijava za učešće na edukativnim kursovima nalaze se na sajtu www.astratravel.rs/neurologija.php. Broj učesnika u edukativnim kursovima je ograničen i prvenstvo će imati oni koji se ranije prijave i svoje učešće potvrde uplatom.

Prijava apstrakata za poster prezentacije

Prijava apstrakata vršiče se isključivo *online* putem sajta www.astratravel.rs/abstract.php. Krajnji rok za prijavu i slanje apstrakta je 1. jul 2013. Apstrakt mora biti napisan na srpskom jeziku, a za učesnike iz drugih zemalja može biti i na engleskom jeziku. Skraćenice se ne smeju koristiti u naslovu rada, a sve skraćenice koje se koriste u apstraktu moraju biti pojašnjene pri njihovom uvođenju u tekst. Apstrakt ne treba da sadrži komercijalne nazive lekova. Apstrakt treba da bude strukturisan na sledeći način: Uvod, Cilj, Materijal i metode, Rezultati, Zaključak. Maksimalna dužina apstrakta je 250 reči – bez naslova, autora i afilijacija. Tabele, grafikoni ili fotografije nisu dozvoljeni u apstraktu, kao ni složene matematičke formule. Za eksponente koristiti umetanje (^) npr. 10 ^ 6 umesto 106. Izbegavajte grčka slova i simbole. Na primer, umesto "IFN-β" upotrebite "IFN-beta". Najbolji poster svake od poster sesija biće nagrađen. Pored toga, od ovog kongresa DNS je ustanovilo Nagradu za najbolji poster Kongresa neurologa Srbije „Zvonimir Lević“, koja će obezbediti sredstva za učešće na evropskom kongresu po izboru nagrađenog kandidata.

Društveni program

Svečano otvaranje Kongresa je 14.11.2013. u 19h u sali „Amfiteatar“ Sava Centra. Posle otvaranja kongresa predviđen je koktel u Pres centru Sava Centra. Svečana večera 15.11.2013. u 20.30h „Top of the Hub“, Poslovni centar „Ušće“, 25. sprat.

Tehnički organizator sastanaka:

Astra Travel, Svetozara Markovića 4, Beograd
Tel: 011 2622 104, 2622 105; fax: 011 2626 450
E-mail: astrainfo@sbb.rs, astraoffice@sbb.rs
www.astratravel.rs/neurologija.php

IX/XV KONGRES NEUROLOGA SRBIJE
sa međunarodnim učešćem

GENERALNI SPONZOR



Srebrni sponzori



Bayer HealthCare



Bronzani sponzori



Sponzori



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>

