



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS



Proleće/leto 2015.
13-14. broj

Studije genetske osnove
primarnih distonija u
populaciji Srbije

Matične ćelije u terapiji
neuroloških bolesti

Klinička i biološka heterogenost
amiotrofične lateralne skleroze

Imunizacija protiv pertusisa i
neurološke bolesti

Polineuropatija i miopatija
kritično obolelog

Neurolog na čelu Srpske akade-
mije nauka i umetnosti – Intervju
za *Politiku*



SINAPSA

SADRŽAJ

- 4 Neurolog na čelu Srpske akademije nauka i umetnosti**
INTERVJU ZA POLITIKU
- 8 Servisna informacija**
Istorija medicine
IZGUBLJENA BITKA DR DRAGE LJOČIĆ
- 15 Klinički asistent ukazuje**
MULTIPLA SKLEROZA ILI NEUROMIJELITIS OPTIKA: KAKO DO TAČNE DIJAGNOZE?
- 19 Neurološke komplikacije sistemskih bolesti**
POLINEUROPATIJA I MIOPATIJA KRITIČNO OBOLELOG
- 28 Doktorska disertacija**
STUDIJA GENETSKE OŠNOVE PRIMARNIH DISTONIJA U POPULACIJI SRBIJE
- 32 Neurologija i umetnost**
NEUROMIŠIĆNE BOLESTI U VIZUELNIM UMETNOSTIMA – SERIJA SLUČAJEVA
- 36 Prikaz slučaja**
SELEKTIVNA AMIGDALOHIPOKAMPEKTOMIJA KOD PACIJENTICE SA FARMAKOREZISTENTNOM EPILEPSIJOM I HIPOKAMPALNOM SKLEROZOM
- 40 Revijalni rad**
KLINIČKA I BIOLOŠKA HETEROGENOST AMIOTROFIČNE LATERALNE SKLEROZE
- 46 GBSerbia**
KLINIČKE I EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE AKUTNOG POLIRADIKULONEURITISA NA PROSTORU ZAPADNOG BALKANA
- 50 Obaveštenje o dobitniku nagrade**
NAGRADA BRUS ŠENBERG
- 51 Doktorska disertacija**
EFEKTI PRIMENE INTRAVENSKNE TROMBOLITIČKE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA MOŽDANIM UDAROM IZAZVANIM ATRIJALNOM FIBRILACIJOM
- 56 Izveštaj sa usavršavanja**
MEĐUODELJENSKA RAZMENA EVROPSKE NEUROLOŠKE AKADEMIJE
- 57 Revijalni rad**
MATIČNE ČELIJE U TERAPIJI NEUROLOŠKIH BOLESTI
- 66 Oglas**
FARMACEUTSKA KUĆA ACTAVIS
- 67 Granična oblast**
IMUNIZACIJA PROTIV PERTUSISA I NEUROLOŠKE BOLESTI
- 70 Studentski rad**
ZNAČAJ KONTINUIRANE EDUKACIJE ZA KLINIČKU EPISTEMOLOGIJU: LEČENJE EPILEPSIJA VOĐENO ETIOLOGIJOM
- 77 Izveštaj 2014.**
IZVEŠTAJ SA TREĆE ŠKOLE DISTONIJE
- 78 Gost iz inostranstva**
PSYCHOGENIC FACIAL MOVEMENT DISORDERS: A REPORT OF TWO CASES AND A REVIEW OF THE LITERATURE
- 81 DNS YouTube kanal – 15 000 prikaza**
PRIPREMA VIDEO MATERIJALA ZA DNS KANAL
- 82 Međuodeljenska razmena**
- 83 Edukacije**
U susret IV školi Društva mladih neurologa Srbije
- 84 Najava**
ŠKOLA ZA MLADE NEUROLOGE: DIJAGNOSTIČKI IZAZOVI U MULTIPLOJ SKLEROZI
- 86 Najava**
FUNKCIONALNI NEUROLOŠKI POREMEĆAJI
- 87 Najava**
XXVI KONGRES NEUROLOGA SRBIJE



DRUŠTVO MLADIH NEUROLOGA SRBIJE
SOCIETY OF YOUNG SERBIAN NEUROLOGISTS

Izdavač Uredništvo

Društvo neurologa Srbije
Olivera Tamaš, Opšta bolnica Subotica
Jelena Stanarčević, Specijalna bolnica „Sveti Sava“, Beograd
Nikola Kresojević, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Davor Batinić, Klinika za neurologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar
Lorand Sakalaš, Klinika za neurologiju, KCV, Novi Sad
Aleksandar Stojanov, Klinika za neurologiju, KC Niš
Balša Vujović, Klinika za neurologiju, KC Crne Gore, Podgorica
Ljiljana Popović, Klinika za neurologiju, KC Banja Luka
Danijela Barjaktarević, Klinika za neurologiju, VMA, Beograd
Dejan Rakić, Opšta bolnica Užice
Stojan Perić, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Tanja Stojković, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Ana Kosać, Klinika za dečiju neurologiju i psihijatriju, Beograd
Tamara Švabić Mededović, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Ana Podgorac, Institut za mentalno zdravlje, Beograd

Recenzenti broja

Akad. Vladimir Kostić, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Prof. dr Ranko Raičević, Klinika za neurologiju, VMA, Beograd
Prof. dr Dragoslav Sokić, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Prof. dr Marina Svetel, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Prof. dr Nebojša Jović, Klinika za dečiju neurologiju i psihijatriju, Beograd
Prof. dr Dragana Lavrnjić, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Asist. dr Igor Petrović, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
Prof. dr Marija Žarkov, Klinika za neurologiju KCV, Novi Sad

Kontakt

Odbor za medije Društva mladih neurologa Srbije; e-mail: medij@društveneurologasrbije.org
Aleksandra Mešter Trajković
Anjko Olah Lošonc
Čikoš štampa doo, Subotica
700
Besplatan časopis
Putem medicinskih predstavnika farmaceutskih kompanija

Lektor
Grafički dizajn
Štampa
Tiraž
Pretplata
Distribucija

CIP - Katalogizacija u publikaciji
Narodna biblioteka Srbije, Beograd 64
ISSN 2217-9879

Sinapsa izlazi dva puta godišnje. Sva prava su zaštićena.



REČ RECENZENTA

Svaki put kada pomislim da Vaš i naš časopis nema prostora za bitnija poboljšanja jer je već dostigao najviše standarde, novi broj me iznova demantuje.

Sada, nakon ovog broja, mogu sa zadovoljstvom da primijetim da je inventivnost i kreativnost uredništva neograničena. Tehnički, sadržajem, izgledom, aktuelnošću postizemo najznačajnije ciljeve ovakvih publikacija.

Ovaj časopis na najbolji način demonstrira ispravno opredjeljenje u nastojanju promovisanja mladih neurologa. Sa velikim zadovoljstvom ističem da srpska neurologija već sada ima generaciju mladih ljekara koji garantuju svijetlu budućnost neurologije na ovim prostorima. Samo tako nastavite.

Iskreno Vas pozdravljam!

Ranko Raičević

REČ RECENZENTA



Sedmi broj *Sinapse* u žuto-zele-nim bojama proleća i leta donosi zanimljive priloge. I iz teorije i iz iskustva znamo da je lako vinuti se u visine, ali da je teško tamo ostati. Slučaj Novaka Đokovića najbolje pokazuje da je stalno napredovanje skoro nemoguće. Njemu to uspeva, što znači da je on ispunio normu slučajne greške i nama potrošio svaku šansu da isto postignemo. U svakom slučaju, *Sinapsa* održava svoj zasluženost dostignut kvalitet. Iako se u tekstu o vizuelnim umetnostima estetski poredi Mona Liza i Bela Lugoši (verovatno prema aspiracijama autora), u ostalim tekstovima autori više pripovedaju o stručnim pitanjima, a manje o estetici. Koristi od kvalitetnih tekstova se suprotstavlja nešto manja konciznost istih, ali vinjete iz istorije medicine i servisne vesti unose potrebnu živopisnost. Već osećam da mi sledeći, još bolji broj *Sinapse*, nedostaje.

Dragoslav Sokić



REČ PREDSEDNIKA DRUŠTVA MLADIH NEUROLOGA SRBIJE

Drage kolege!

Iza nas je uspešno realizovana i nagrađena studija *GBSerbia*, prva multicentrična studija tercijarnih ustanova, u kojoj su učestvovali kolege članovi DMNS iz regiona. Posle temeljnih priprema za samo nekoliko nedelja kreće nova studija, *PRIMUS* – Prvi ishemijski moždani udar kod mladih osoba u Srbiji, koja će uključiti pored tercijarnih gotovo sve sekundarne zdravstvene ustanove u Srbiji. Već sada osmišljava se i naredna studija, balkanskih razmera čiji je cilj izučavanje komorbiditeta multiple skleroze i epilepsije.

Ove godine, na nacionalnom kongresu, po drugi put imaćemo priliku da u okviru svoje sesije prikažemo rezultate originalnih istraživanja, a po prvi put imaćemo gosta, predstavnika ESO, koji će nas upoznati sa aktuelnim tokovima endovaskularnih procedura. Pozivamo vas da svi zajedno budemo radoznali domaćini.

Društvo mladih neurologa Srbije i dalje nastoji da uspešno realizuje sve svoje ideje. Priključite nam se u kreiranju novih ideja kao i u njihovoj realizaciji.

Olivera Tamaš

REČ PREDSEDNIKA ODBORA ZA MEDIJE



Na naše veliko zadovoljstvo, *Sinapsa* je upisana u Registar javnih glasila Narodne biblioteke Srbije (serijske publikacije) i obezbeđen je slobodan pristup časopisu. Ovim putem smo pokušali da pridemo širem krugu potencijalnih čitalaca, bez ograničenja koja je postavljao dosadašnji način distribucije. Imajući tu činjenicu na umu, pripremili smo raznovrstan sadržaj.

Pozivam Vas da se upoznate sa načinom genetskih ispitivanja primarnih distonija u našoj populaciji. Podsetite se kliničkih smernica u razlikovanju MS i NMO i sagledajte neuromišićne bolesti iz dve potpuno drugačije perspektive. Saznajte više o ALS i gde smo stigli u ispitivanju mogućnosti primene matičnih ćelija u lečenju ove i drugih neuroloških bolesti. U ovom broju donosimo drugu deo važne priče o odnosu imunizacije i neuroloških oboljenja. I još dosta toga...

Brojni događaji su nam privlačili pažnju proteklih meseci, neke od njih smo ispratili sa posebnim ponosom i deo toga pokušali da prenesemo i na našim stranama.

Namera nam je da Vam ovih vrelih letnjih dana pružimo svež i zanimljiv sadržaj. Jesmo li uspeeli? Pišite nam na: mediji@drustvoneurologasrbije.org.

Jelena Stanarčević

NEUROLOG NA ČELU SRPSKE AKADEMIJE NAUKA I UMETNOSTI

Intervju za **Politiku**

Autor: Olivera Popović



„Reći nekome ko ima 62 godine da je mlad spada u domen cinizma. Ja sam, sem mog oca, koji je izuzetak, najstariji Kostić u dobrih 10 generacija. U tom smislu sam metuzalem prema onome što mi je genetika dozvolila.“

Novi predsednik Srpske akademije nauka i umetnosti (SANU) Vladimir S. Kostić duhovito, u prvom intervjuu *Politici*, odgovara na pitanje da li mu je to što je predstavnik mlađe struje u SANU pomoglo da na nedavnim izborima za ovu funkciju pobedi ostale kandidate, znatno starije od sebe.

Za mnoge u Srbiji je SANU prvo politička, pa naučna institucija. Šta mislite, da li ste došli na čelo naučne i kulturne ili političke institucije?

Oni koji pretpostavljaju da je SANU politička institucija zapravo greše. Akademija je primarno naučna i umetnička institucija. Čak naslovi osam odeljenja ne dozvoljavaju preterani izlet ni u šta drugo sem u nauku i umetnost. Na tome počiva identitet i dignitet Akademije. Ljudi ne shvataju da SANU nije horsko društvo, nego skup pojedinaca, od kojih je svaki biran zbog svojih postignuća u nekoj oblasti. U Akademiji se nalaze ljudi koji imaju svoje stavove i ponekad ih vrlo jasno, racionalno, a ponekad i agresivno ispoljavaju. Niko ih ne može naterati da misle na jedan način.

Da li ovo meni govorite kao alibi zašto se glas Akademije češće ne čuje? SANU se često optužuje za ćutanje ili šaputanje u prilikama kada je njen glas trebalo da se čuje. Nema alibija, to je jednostavno tako! SANU ne šapuće. Šta god ja sada kažem, zbog izvesnih hipoteka koje SANU ima, vi ćete reći da je samoodbrana, ali nije to u pitanju. Godišnje se ovde održi na desetine simpozijuma, sastanaka, izložbi, koncerata. Odbor za selo održao je pre dva dana važan simpozijum o revitalizaciji sela. Usud i život SANU nije samo „velika politika“ nego i male stvari koje čine mozaik tog života.

Mislite li da se predlozi sa simpozijuma Akademije dovoljno čuju među političarima i onima koji odlučuju?

Ne, ali takav celokupni politički koncept u Srbiji traje jako dugo: mnogo glasova se ne čuje. Umesto na pojedinačnoj odgovornosti, oglašavanju o malim stvarima, mi neprekidno ponavljamo naše neuroze i konflikte o velikim i strašnim problemima. Prihvatam da se Akademija nije na dovoljan način oglašavala: možda je potrebno da uzme i megafon! Pokušaćemo i to da uradimo.

Koje su to društvene, političke, ekonomske, naučne, vanredne ili redovne okolnosti u kojima SANU treba da se oglasi, izda proglas ili da se umeša?

Pretpostavljam da među članovima Akademije postoji stav da Srbija treba da bude demokratska zemlja, u kojoj će postojati izgrađene i definisane institucije, a ne moć pojedinaca, Srbija u kojoj će se prihvatati osnovni građanski postulati evropskog društva, zemlja odgovorne socijalne pravde. Ako dođe do narušavanja tih bitnih elemenata, koji narušavaju vitalnost i istorijski kontinuitet ovog naroda, Akademija će svakako umeti o tome da progovori.

Da li do ovog časa, po vama, ta vitalnost nije bila ugrožena, s obzirom na teške materijalne prilike u kojima živimo, pa ste zato ćutali?

Da progovorimo o čemu? Protiv siromaštva u društvu? Da u javnost izađemo sa velikim parolama: želimo da budemo bogato



društvo srećnih ljudi, koje će svi poštovati. Ali, kakva korist od toga? Pokušaćemo da u mozaiku malih stvari definišemo puteve koji će nam omogućiti da jednog dana nehotice i neprimetno postanemo bogato društvo, da obezbedimo male ključeve za možda velika vrata, koja će nam dati odgovore u kom pravcu treba da idemo.

Da li je slučaj *Memorandum SANU* ostavila iza sebe?

Nesumnjivo da je *Memorandum* ostavio jednu ozbiljnu i tešku senku nad svima nama. Ali, da li je to biblijski greh, pa treba sedam generacija akademika da izumre, da neko ne bi postavljao takva pitanja? Zna li javnost šta je uopšte *Memorandum*? To je otuđeni ili ukradeni dokument, koji Akademija nikada zvanično nije prihvatila, dokument koji je trebalo da ilustruje da ta konzervativna i tradicionalna deseteračka elita zapravo ne zaslužuje nikakvo poštovanje, jer je sa rukama u krvi. Pri tome se zaboravlja da su prve institucije demokratskog otpora u Srbiji decenijama bili upravo članovi SANU.

Kako komentarišete otvoreno pismo kompozitorke, akademika Isidore Žebeljan, da u SANU postoji politički žongleraj u službi dnevne politike i da su često uvaženi

članovi SANU pod pritiskom da u svoje redove prime i one koji po svojim stručnim i moralnim kvalitetima ne zaslužuju da postanu članovi SANU? Da li ste vi osetili takve pritiske?

Iskreno, lobiranje postoji, ali se članovi biraju tajnim glasanjem, a mi se informišemo pojedinačno. Nisam čuo za dnevno-političko žongliranje, ali sam osetio da postoje neprincipijelni pritisci, kojih se svi zvanično odričemo i gadimo. Akademija je promenila statut, što je malo poznata činjenica, pa su plodovi lobiranja mnogo teži. U tome učestvuju i mediji, naručuju se intervjui, a onda se glasno postavljaju pitanja zašto neko nije izabran, a ne postavlja se pitanje traženih kvaliteta. Za akademika nije izabran jedan Crnjanski, a biće izabrani ljudi koji su o njemu pisali eseje. Da li je to greh Akademije? Da! Biće i drugih grehova Akademije, ali moramo da uvodimo mehanizme da tih grehova bude što manje.

Dakle, Isidora Žebeljan je bila u pravu?

Ona je žena visokih moralnih vrednosti, prepoznata u svetu, uvek ću se lično zamisliti nad njenom svakom izgovorenim reči. Ono što je rekla nije besmislica, ali upozoravam da Akademija nije skup manipulanata, kako nekad pokušavaju da nas predstave. Naprotiv, to su u većini odgovorni i ozbiljni ljudi, koji znaju da je svaki predsednik buzerang koji se vraća.

Prihvatajući se mesta predsednika SANU, izjavili ste da je vršenje dužnosti danas „monumentalni mazohizam“, kao i da imate mnogobrojne strepnje i strah kako ćete voditi ovu instituciju. Čemu strahovi? Zašto mazohizam?

Javna funkcija u Srbiji povezana je sa jednim stalnim osporavanjem, falsifikatima, podmetanjima, čak i lažima. Ogovaraju se porodica, deca, izmišljaju se političke veze... Počnete da sumnjate da li je moguće korektno i odgovorno vršiti neku javnu funkciju. Naravno, prvo sam rekao da sam se uplašio sopstvene pretencioznosti da baš ja mogu da budem na čelu SANU, ali sam smatrao da sam došao u godine kada više nemam prava da odbijam javne funkcije. Godinama sam trpeo primedbe da sam egoistično gledao svoje interese baveći se isključivo naukom, sabirajući papire i citate. Danas sam ponudio svoj socijalni angažman.

Šta mislite o odlivu mozgova i generacijama najobrazovanijih mladih ljudi koji odlaze iz Srbije?

Užasnut sam time i smatram da je to jedan od najvećih poraza našeg društva. U Srbiji se uporno gradi atmosfera u kojoj se deca vaspitavaju sa porukom da je život negde drugde. To nije tačno. Sa svojom porodicom i decom sam živio u inostranstvu i vratio sam se ne iz patriotskih razloga, nego sam napravio životni bilans i shvatio da ću neke stvari uraditi lakše ovde. Svet o kojem razmišljamo nije ono što vidimo kroz televizijske serije. Ljudi ne znaju da se u Americi, posle Japana, radi najveći broj radnih časova nedeljno. Nije lako mladima, njihov odlazak se ne može osuđivati i, tražeći svoj put, oni na to imaju pravo. Ali, naša obaveza je da im napravimo „mesto pod suncem“. Voleo bih da mogu da im kažem: ne idite u svet, hajde da zajedno svet dovedemo ovde!

Kako ste prihvatili činjenicu da smo dve godine zaredom rangirani kao zdravstveni sistem na poslednjem mestu u Evropi?

Ne verujem da smo poslednje zdravstvo u Evropi. Entuzijazam lekara daleko nadmašuje uslove u kojima se radi. Slažem se da postoje ogromni problemi. To što veliki deo stanovništva nema zdravstveno osiguranje i knjižicu opterećuje medicinu, ali ne određuje kvalitet. To je političko pitanje.

Kao neuropsihijatar, kako ocenjujete mentalno zdravlje naše nacije?

Držim se floskule: sačuvaj me, bože, generali-

zacije. Ali, iskreno, u pojedinim razdobljima u ambulantomama, u razgovorima sa pacijentima, tačno se može osetiti neko zgušnjavanje energije, ili ljutnje i unutrašnjeg besa. To je moj intuitivan osećaj, zbog kojeg će neko reći: izabrali su vrača za predsednika Akademije. Ovo društvo nema strah od stresa, jer su šokovi sudbina ovog naroda. Postali smo otporni na stres, ali smo izgubili poverenje u institucije i lidere. Čini mi se da sada postoji i neka egzistencijalna anksioznost, jer vreme i okolnosti više niko ne razume. Bio sam Titov pionir: verovao sam da živim u najboljem od svih svetova. Imali smo tu iluziju, a sada rastu generacije koje takvih iluzija više nemaju. Gubitak tih iluzija će, nadam se, napraviti sposobnije i pragmatičnije generacije.

I, za kraj, da li ćete sada, kao predsednik SANU, nabaviti mobilni telefon? Imate li razloge da ga i dalje ne koristite?

Nabavio sam ga. Umberto Eko u svom eseju kaže da mobilni telefon treba da nosi samo tipični „jes, men“ današnjice koji mora da se javi kada ga neko zove. On duhovito navodi grupe koje moraju da ga nose, na primer članovi transplantacionih timova ili zavodnici, da bi koordinisali svoje aktivnosti. Pošto nisam ni jedno ni drugo, moje odbijanje je bilo plod uverenja da su trenuci samoće lekoviti i infantilne potrebe da se sakrijem da niko ne zna gde sam (kao deca ispod stola). Izgleda da su ti dani sreće bespovratno izgubljeni.

U intervjuu za *Politiku* koji sam dao 21. aprila, tumačeći moju izjavu o *Memorandumu*, jedan broj dobronamernih čitalaca je shvatio da sam, misleći na pisce *Memoranduma* upotrebio floskulu „konzervativna i tradicionalna deseteračka elita zapravo ne zaslužuje nikakvo poštovanje, jer je sa rukama u krvi“. Takvo tumačenje je potpuni kontrapunkt ostalom delu odgovora: moj cilj je bio da ukažem da je instrumentalizacija jednog nedovršenog dokumenta korišćena kao osnov da se ta elita (a pre svih članovi SANU) lažno predstavi kao „konzervativna.. deseteračka... sa rukama u krvi“.

Objavljeno u dnevnom listu *Politika*, 22.04.2015.

IX INTERNACIONALNI KONGRES O
VASKULARNOJ DEMENCIJI

ICVD 2015



16–18. oktobar 2015. • Ljubljana, Slovenija
www.comtecmed.com/ICVD

KONTROVERZE U NEUROLOGIJI



16–20. mart 2016. • Lisabon, Portugalija
www.comtecmed.com/cony

SERVISNA INFORMACIJA



Poštovane kolege, članovi Društva neurologa Srbije i Društva mladih neurologa Srbije!

Obaveštavamo Vas da će od 2015. godine uplata godišnjih i polugodišnjih članarina DNS/DMNS biti moguća samo u definisanom vremenskom roku, i to:

- za kolege koji plaćaju godišnju članarinu rok za uplatu je 31. januar 2015. godine;
- za kolege koji plaćaju polugodišnju članarinu rok za uplatu je 31. januar 2015. za prvi deo i 31. jul za drugi deo.

Svi tehnički detalji oko uplate članarine su istaknuti na sajtu Društva neurologa Srbije.

Rokovi se ne odnose na potencijalne nove članove DNS/DMNS, koji će pristup i dalje moći da ostvare tokom cele godine, niti za plaćanje putem administrativne zabrane.

Podsećamo Vas da je 2015. godina Nacionalnog kongresa neurologa Srbije sa međunarodnim učesćem, te će beneficije za redukovane kotizacije na kongresu imati samo članovi DNS/DMNS koji su uplatili svoju članarinu na vreme.

Aleksandar Ristić,
Maja Stefanović Budimkić

ISTORIJA MEDICINE

Izgubljena bitka dr Drage Ljočić

Autor: Snežana Veljković
Sekcija za istoriju medicine Srpskog lekarskog društva

U decembru 2009. godine u Srbiji, donet je Zakon o ravnopravnosti polova, koji određuje da su svi dužni da poštuju ravnopravno učešće žena i muškaraca u svim oblastima javnog i privatnog sektora, u skladu sa opšteprihvaćenim pravilima međunarodnog prava, potvrđenim međunarodnim ugovorima, Ustavom Republike Srbije i zakonima.

A kako je bilo pre 120 godina u Kraljevini Srbiji? Pre 120 godina, 1889. u Beogradu, postoji samo jedna jedina žena diplomirani lekar, koja radi kao sekundarni lekar u Opšte državnoj bolnici.



Slika 1 – Dr Draga Ljočić

To je dr Draga Ljočić. Godine 1889. ona ima 34 godine (rođena je 1855. u Šapcu), udata je i ima najmanje dvoje od ukupno petoro dece koje će izroditi. Njen muž, novinar Arandjel Milošević, jedan od osnivača Srpske radikalne stranke, kao učesnik u Timočk-

koj buni uhapšen je nekoliko dana po rođenju prve ćerke i pobrzom postupku osuđen na smrt. Sutradan je pomilovan, kazna je preinačena na desetogodišnju robiju. Posle poraza na Slivnici 1885, osuđeni radikali su pušteni na slobodu. Sledeće godine Draga je rodila drugu ćerku, buduću lekarku Radmilu Milošević.

Godinu dana ranije, 29. novembra 1888. godine, dr Draga Ljočić pisala je kralju Milanu:



Slika 2 – Pismo dr Drage Ljočić kralju Milanu

Njegovom Veličanstvu Kralju Milanu I.

Veličanstvo će mi oprostiti, što Mu ma i trenutak Njegovog dragocenog vremena oduzimam mojom molbom. Morala sam da se rešim, na ovaj po mene prijatan posao, utoliko pre, što ni na kojoj strani nisam mogla zadovoljenja naći.

Veličanstvo, molba moja sastoji se u ovome. Šest godina sam lekar u opštoj državnoj bolnici. Prema sanitetskom zakonu, ja bi kao lekar trebala da dobijem periodsku povišicu, ali ne samo da nisam tu povišicu dobila, nego su mi za šefa postavili lekara mlađeg i po godinama i po službi. I ovo sve zbog toga što sam ženska, tako veli načelnik saniteta, ne mogu da dobijem ukaz, pa prema tome ne mogu dobiti ni periodsku povišicu. (...)

Veličanstvo, svoju molbu svodim na ovo. Da se uvedem u sva prava lekara, da me ukazom utvrde u položaju u kome sam, da mi se prema provedenim godinama službe da periodska povišica ... Molim Veličanstvo da mi i ovom prilikom ukaže svoju poznatu darežljivost.

*Prepokorna Njegovog Veličanstva
Dr Draga Ljočić*

Na poleđini njenog pisma, ispod dekorativnog pečata Ministarstva unutrašnjih dela, zapisano je da je pismo primljeno 3. decembra 1888, a 17. decembra doneto je rešenje No 7800 – *U akta!*

Te 1888. Srbija je već šest godina kraljevina. Najveći problem kralja Milana bila je kraljica Natalija. Oktobra iste godine mitropolit Teodosije blagoslovom je razrešio i razveo

kraljevski brak. Februara sledeće godine, 1889, kralj Milan je abdicirao u korist maloletnog sina Aleksandra.

Godine 1889. ministar prosvete i crkvenih poslova je dr Vladan Đorđević, predsednik Ministarskog saveta i ministar unutrašnjih dela Nikola Hristić, predsednik Državnog saveta Đorđe D. Cenić, načelnik Sanitetskog odeljenja dr Laza Stevanović, inspektor Sanitetskog zavoda dr Đorđe Dimitrijević, upravnik Opšte državne bolnice dr Kazimir Gonsiorovski, a šef Odeljenja za unutrašnje bolesti dr Laza K. Lazarević. Svi oni će učestvovati u profesionalnoj karijeri dr Drage Ljočić.

Njeno postavljenje u Opšte državnoj bolnici je išlo sledećim tokom:

- Kad je diplomirala medicinu u Cirihi, obratila se 26. februara 1879. ministru unutrašnjih dela da joj da dozvolu da u Beogradu radi kao privatni lekar (MUD/S, 1879, F II, 123).
- Ministar je 5. aprila 1879. doneo rešenje da *gđica Draga izađe pred lekarsku komisiju ... da je ispitaju teoretičko i praktičko iz cele medicine i hirurgije, te da se uvere sami da li ona ima potrebno znanje i sposobnosti da se njoj dozvoli lekarska prakтика u Srbiji* (SNo 637).



Slika 3 – Izveštaj Komisije o položenom državnom ispitu dr Drage Ljočić

- Ispit je održan sledećeg dana, 6. aprila, u Varoškoj okružnoj bolnici, pred komisijom koju su činili dr Mladen Janković, dr Vladan Đorđević i dr Kazimir Gonsiorski. O ispitu je sačinjen protokol (navedena su 12 pitanja sa 12 odgovora) i Komisija izjavljuje *da se gospođici Dr Dragi Ljočićevoj može dopustiti lekarska i hirurška prakтика u Srbiji* (SNo 637).
- Dr Draga Ljočić je podnela molbu za posao u bolnici (No 3042). Ministar unutrašnjih dela Milutin Garašanin postavio je 1882. za lekarskog pomoćnika u Opšte državnoj bolnici.

• Posle četiri godine, krajem 1886, isti ministar, Garašanin, unapredio je u zvanje sekundarnog lekara, ali bez ukaza i bez izjednačavanja u plati sa drugim, muškim lekarima.

Na molbu dr Drage Ljočić od 23. novembra 1886. da je ministar postavi ukazom za šefa ženskog odeljenja Opšte državne bolnice, Garašanin je 26. novembra 1886. doneo rešenje *da dok se ne ustanovi ginekološko odeljenje u Opštoj državnoj bolnici, postavlja se prema sadašnjem stanju i ustrojstvu Opšte državne bolnice na odeljenju gde su ženskinje od raznih bolesti, gđa Dr Draga Ljočić za sekundarnog lekara s godišnjom platom od 2.000 dinara, koja joj se plata ima računati od 1. decembra tek. god.*

Dve godine kasnije, 1888. godine, dr Draga Ljočić je pokušala da se izbori za svoje mesto žene lekara i da se izjednači, i profesionalno i u odnosu na platu, sa lekarima muškarcima. Pismo upućeno Njegovom veličanstvu kralju Milanu I samo je prosleđeno – *ad acta!*

Sanitetski zakon na koji se ona poziva je *Zakon o uređenju sanitetske struke i čuvanju narodnog zdravlja* iz 1881.

Član 26. regulisao je rad bolnica: *Javne bolnice izdržavaju o trošku narodnog sanitetskog fonda i stoje pod vrhovnom upravom ministra unutrašnjih dela. Svi lekari koji služe u glavnoj zemaljskoj bolnici državni su činovnici.* Članovi 9. i 10. propisivali su da lekari – državni činovnici – moraju biti doktori celokupnog lekarstva ili doktori medicine i magistri hirurgije, da se postavljaju kneževim/kraljevim ukazom na predlog ministra unutrašnjih dela. Plata je prvih pet godina službe iznosila 2.500 dinara godišnje i za svakih sledećih pet godina povećavala se za 500 dinara. Lekar sa 30 godina državne službe sticao je pravo na punu penziju iz Sanitetskog fonda.

Ubeđena da je u pravu, dr Draga Ljočić maja 1889. upućuje pismo novom ministru unutrašnjih dela, Nikoli Hristiću (SNo 2676 8/V-89).

Detaljno objašnjava svoj slučaj. Navodi datume, molbe, rešenja, članove zakona – i svoje tumačenje. Iz veoma opširnog pisma navodi se samo nekoliko pasusa:

Ali od svijiu ovih prava koja mi kao lekaru pripadaju

na osnovu odredaba sanitetskog zakona, po kome nema nikakve razlike između ženskih i muških lekara, ja nisam bila srećna koristiti se ni jednim: meni nije dato pravo da se zakonom sanitetskim koristim jedino iz razloga toga što sam ženskinja. (...)

Meni se čini da ovaj razlog gospode pređašnjih ministara nije osnovan po zakonu. (...) Smatram da treba da imam i sva lekarska prava, data svim lekarima, bez razlike pola, sanitetskim zakonom.

Kroz dva meseca biće sedam godina kako služim državu a nemam još ni platu označenu za prvu periodsku povišicu. Trebalo bi da imam 2.500 dinara godišnje plate, a ja imam danas samo 2.000. Najzad, nije stvar do plate, koliko do neizvesnog položaja u kome se kao lekar nalazim. Iz prakse dosadašnje gospode ministara izlazi da ja mogu kao lekar služiti državu i preko 30 godina državne službe, i da ni u položaju ni u plati ne koraknem za malo dalje.



Akt je primljen, uredno zaveden, i na njega je, 31. maja 1889, po naredbi ministra, odgovoreno Opšte državnoj bolnici.

Slika 4 – Zahtev ministra unutrašnjih dela da dr Draga Ljočić podnese dokumentaciju

Gđa Dr Draga Ljočić podnela je jednu molbu Ministru unutrašnjih dela za ukazno zvanje, ali uz nj nije priložila nikakve dokumente o svojoj kvalifikaciji ... Sad pak, pošto je po treći put podnela molbu ministru neka joj uprava kaže da podnese i svoja dokumenta: 1. Svedodžbu gimnazije o položenom ispitu zrelosti, 2. Indeks o slušanju 8 odnosno 10 semestara medicinskog fakulteta i, najzad 3. Diplomu o polučenom stepenu akademskom.

Na precizno navedene zahteve Ministarstva, Draga Ljočić spremno odgovara nedelju dana kasnije, tačnije 7. juna 1889.

Ne mogu dovoljno da razumem zašto se to od mene traži sad, posle skoro desetogodišnje prakse i sedmogodišnje državne službe moje. Mislila sam da mi nije potrebno dokazivati svoju kvalifikaciju lekarsku, pošto mi je to priznato bilo još pre deset godina ... Gospodin Ministar zahteva od mene da podnesem svedodžbu o ispitu zrelosti. Ovaj dokument nije mi moguće podneti, jer u dobu kad sam učila i svršila sa odličnim uspehom Višu žensku školu i kad sam slušala s repeticijama predmete na Prirodno-matematičkom odeljku naše Velike škole, onda nije bilo ispita zrelosti ni za muške ni za ženske đake. Zakon o polaganju ispita zrelosti donesen je zakonodavnim putem tek 1881 g. 19 marta. Ono dakle čega nije bilo ni za koga, ono što nije podneo ni jedan lekar do 1881 godine – mislim da se to bezrazložno traži od mene. (...) Da sam pak polagala marta 1879. g. državni ispit ovde u Srbiji o tome se g. ministar može uveriti iz Arhiva sanitetskog odeljenja toga doba.

I kako su birokratski razlozi prevladali, pribavila je tražena dokumenta, dva indeksa i diplomu i sve predala upravniku Opšte državne bolnice, dr Gonsiorovskom, a ovaj je sve to uputio ministru Hristiću.

Istovremeno, verovatno na osnovu usmenih konsultacija, jer pismeni tragovi o tome ne postoje, ministar je tražio mišljenje? tumačenje? rešenje? ovog problema od načelnika Sanitetskog odeljenja, dr Laze Stevanovića.



Ovaj je posle nekog vremena odgovorio, napisao opširan referat na osam polutabaka, u kome je činovnički savesno tumačio član po član Sanitetskog zakona na koje se dr Draga Ljočić pozivala.

Slika 5 – Referat načelnika Sanitetskog odeljenja, dr Laze Stevanovića

Ovaj referat ima se podeliti u dva dela, od kojih svaki za se obuhvata osobno pitanje.

Prvo je: Može li ženskinje uopšte da se postavi ukazom u javnoj službi?

Drugo je: Može li moliteljka Dr Draga Ljočić uopšte ma u kojoj grani sanitetske službe da se postavi ukazom za lekara, a posebice u opštoj vojnoj bolnici?

Na prvo pitanje moglo bi se odgovoriti, da postavljanje ženskinja ukazom protivno je opštim pojmovima o emancipaciji ženskinja ne samo u nas, nego i u celom možda svetu. Po nikakvom zakonu, a još manje po našem Ustavu, koji je osnova svim zakonima, ne može se ženskinje postavljati ukazom, ma kakve nauke ona svršila. U zakonu mora da je izlikom kazano, pa da se može primeniti na kakav konkretan slučaj – ništa se ne sme u zakonu – „podrazumevati“.

U zakonu „O činovnicima građanskog reda“, jasno je obeleženo ko može biti činovnik, kakva prava i kakve dužnosti ima. Ništa ne proviruje, da bi se i ženskinje mogle postaviti za ukaznog činovnika, kao što ni u Ustavu nigde nema analogije, da ženskinja može imati udela u Skupštini, na zborovima, u opštini, itd... (...)

Koliko je meni poznato, a i mnogim poznavacima ustrojstva drugih država, s kojima sam imao prilike razgovarati o tome pitanju, nigde u svetu nema, da se ženskinja u javnoj službi postavlja ukazom. (...)

Radi bolje ilustracije... da postavimo nekoliko pitanja:

1. Da li bi se u nas ženskinji dozvolila advokatura?
2. Da li bi mogle ženskinje, koje bi svršile Pravni fakultet, biti postavljene ukazom na sva zvanja pravničke struke?
3. Da li bi ženskinje, koje bi svršile Filozofski fakultet, mogle biti postavljene ukazom za profesora u srednjim školama?
4. Da li bi ženskinje, koje bi u nas pa i na strani svršile Tehnički fakultet, mogle biti primljene za enžinjera ukazom?

Ja držim da se na ovakva pitanja može samo negativno odgovoriti.

Nego pokraj svega toga ima tu jedno drugo pravno pitanje ... :

Uzmimo da je tako ženskinje udato i da ima poroda pita se mogu li deca posle smrti matere, koja je

bila u ukaznoj državnoj službi sa svim pravima činovničkim, imati penzije kod živoga oca, koji je u aktivnoj ukaznoj službi? Dalje, mogu li žena i deca, na slučaj smrti oca imati penziju, kad se mati nalazi u aktivnoj ukaznoj službi, i najzad – da li bi deca, za slučaj smrti i oca i matere, koji su bili u aktivnoj ukaznoj službi imala dve penzije, i od oca i od matere?

Samo ova pitanja ovako nerešena, već ne dopuštaju da se koje ženskinje može postavljati ukazom na kakvo zvanje.

Sovim smo, mislim, iscrpli sve, čime se imalo dokazati da ženskinje uopšte u nikakvom javnom poslu ne mogu imati udela.

Sad da pređemo na druga pitanja, a na ime na samu gđu Dr Dragu Ljočićevu, koja je molila da se postavi ukazom za lekara.

Najpre da se zapitamo da li bi gđa Ljočić mogla biti: sreski lekar, okružni, opštinski i vojni lekar i da vrši sve dužnosti koje vrše muški lekari u ovoj sanitetskoj službi.

Ko zna prirodu ženskinja i njihova opredeljenja, naročito jedne ženskinje koja je udata, taj neće mnogo tražiti razloga da kaže, da gđa Ljočić ne može ni jednu od gore pobrojanih dužnosti vršiti. (...)

Kad se sada sve ovo sabere, što je do sada kazano, onda izlazi da se ne samo gđa Dr Draga Ljočić, nego ni jedno ženskinje, ma i bolje kvalificirano, ne može postaviti ukazom za sanitetskog činovnika ni u jednoj disciplini sanitetske službe, sem ako bi se naročitim zakonom ustanovilo i regulisalo to pitanje i o ženskim doktorima; ali to bi s jedne strane bila vrlo rđava prakтика, stvarati zakon za jednu individuu, a drugo, ni jedna država u svetu nema te potrebe, a mi još najmanje; jer ima već toliko koji se uče lekarskim naukama i kao državni i sreski pitomci i kao privatni, da se je bojati, da ne budemo uskoro poplavljeni lekarskim proletarijatom i u državnoj službi i u privatnoj praksi.

Ministar Hristić je, verovatno sa olakšanjem, brzo, već 12. jula 1889, kratko odgovorio upravi Opšte državne bolnice: U prilogu šalju se Upravi diploma i indeksi gđe Dr Drage Ljočić, s preporukom da ih joj preda na potpis i u isto vreme joj saopšti, da Ministar ne nalazi nikakvog zakonskog osnova, po kojoj bi mogao učiniti po njezinoj molbi, a još manje zakonskog razloga, da joj po njezinom zahtevu o tome izveštava rešenjem.

Rešenje ministra je stiglo u Opštu državnu bolnicu 15. jula, i istog dana u podne saopšteno na potpis gđi dr Dragi Ljočić. Ova je odmah podnela žalbu Državnom savetu protiv napred navedenog rešenja ministra.

Zatim sledi dopisivanje između ministra unutrašnjih dela, Državnog saveta i Opšte državne bolnice (i nazad) u cilju da se oceni je li žaliteljka blagovremeno podnela žalbu ili ne, kada joj je uprava Opšte državne bolnice saopštila rešenje i da li je saopštenje bilo na potpis.

U međuvremenu, 22. septembra 1889, ministar unutrašnjih dela dobija pismo izvesnog Živka Bogdanovića iz Velikog Gradišta. Pismo je žalba na stanje u Opšte državnoj bolnici, ispričano narodnim jezikom, jasno i slikovito, te je stoga i zanimljivo (SNO 6222/89).

Gospodinu Ministru Unutrašnjih Dela

G. Ministre, 29/8 1889, g. došao je moj otac Sima Bogdanović iz Velikog Gradišta u ovdašnju Opštu državnu bolnicu radi lečenja od bolesti lšijasa, i to je došao na svoj trošak, pa kako ista bolest ne može drugim sredstvom da se leči nego pomoću mašine elektrike. Tamo imade tri mašine ali na žalost nijedna ne radi niti ima svoje jačine, već 14 dana kako je isto bolesnik došao pa nije svega 8 puta upotrebljavao mašinu. Još vam dostavljam da ga ni jedan pomoćnik ni doktor ne udara na mašinu nego predali služavci, ne znam smeli to biti da jedna nevešta ženska upravlja mašinom kad je to dužnost doktorska.

Isti što bi se izlečio za 1 mesec dana on će morati ostati 5 do 6 meseci pored takvog nemarljivog lečenja. A i on mora plaćati propisanu taksu a to bi ga odvelo u beskrajnost, pošto njegovo materijalno stanje nije bilo tako dobro. I drugi bolesnici mi se tuže da dok je bio G. Lazarević Doktor, mnogo je bolje bilo nego sad. Kažu, slabo se ko o njima brine sad.

Neki mi se bolesnici žale i kažu da su pređe dobivali pri ručku u šolju jelo jerbo ima taki bolesnika koji ne može da ustane, a sad u tanjir, a to je vrlo teško da leži i drži tanjir u rukama. To je vrlo teško.

Poznavajući vas G. Ministre i vašu velikodušnost nadam se da ćete narediti odma šta bude trebalo uraditi da bi se odgovaralo Čovečanskoj dužnosti.

Ponizan G. Ministru
Živko Bogdanović

Pomoćnik trgovački kod Ilije Milišića

Ministar Hristić odmah na poledini pisma zapisuje svoj kratak komentar: *Dr Đ. Dimitrijeviću – jedan dokaz više o neurednostima u Opštoj državnoj bolnici.* Dr Đorđe Dimitrijević je bio inspektor Sanitetskog zavoda. Istovremeno ministar diktira dopis upravi Opšte državne bolnice. I ono se prenosi u celini.

Ministru unutrašnjih dela dolaze često usmene i pismene primedbe o mnogim neuređenostima u Opštoj državnoj bolnici, koje potiču poglavito stoga, što se služba u bolnici ne vrši strogo po propisanim pravilima i što se vrši neadekvatni nadzor, naročito nad nižim osobljem njenim... Da bi se dakle sve pomenute neurednosti u buduće odklonile i služba što tačnije i bolje prema propisanim pravilima vršila, Ministar unutrašnjih dela naređuje Upravi da zavede dežurstvo, koje će, izuzimajući Upravnika i šefove odeljenja vršiti ostali lekari i lekarski pomoćnici redom po 24 sata. Njihova će dužnost biti, da paze da li se rana i lekovi bolesnicima na vreme daju, da se uveravaju o kakvoći hrane i lekova, da motre na uredno vršenje službe bolničara i nudilja, o čemu se imaju uveravati i noćnim obilaženjem bolesnika, i za svaku neurednost koju u bolnici primete imaju odmah javljati Upravniku, kako bi se blagovremeno odklonila.

Prema tome, dežurni lekari imaju podnositi svako jutro pismeni raport Upravniku, a Upravnik će svakog trećeg dana šiljati takav raport Ministru unutrašnjih dela.

Ovom prilikom obraća se pažnja g. Upravniku i na vršenje vizita od strane šefova odeljenja, koje prema tački 9. – pravila za Opštu državnu bolnicu, ima biti u zimi tačno u 8, a leti u 7 sati izjutra.

Dr Gonsiorovski, upravnik bolnice, po hitnom postupku pravi raspored dežurstava u bolnici, koje obuhvata i dr Dragu Ljočić. Ova to odbija i pismeno se obraća upravi Opšte državne bolnice:



Slika 6 – Pismo dr Drage Ljočić da odbija dežurstvo u bolnici

Juče, 25. septembra saopšten mi je akt G. Ministra unutrašnjih dela, kojim mi se naređuje da sam i ja, kao i lekarska pomoćnica, dužna dežurati u bolnici. Možda se izgubilo iz vida da sam ja postavljena početkom decembra meseca 1886 g. za sekundarnog lekara ... to mislim da nije zakonito i mene terati da dežuram. Držim, da će se i sama Uprava uveriti da ja po zakonu nisam dužna dežurati, za to ja želim, da podeljstvuje kod njega da se ja kao sekundarni lekar oslobodim dežurstva.

Istovremeno se žali i Državnom savetu. Tokom oktobra nastavlja se prepiska između Ministarstva, Bolnice i Državnog saveta u pokušaju da se nađe zakonsko rešenje – tj. da se dr Draga Ljočić privoli na bolničko dežurstvo. A ova to uporno odbija.

Ministar Nikola Hristić miroljubivo predlaže dr Gonsiorovskom:

Ona nije šef kakvog odeljenja, te da bi se mogla od toga izuzeti. ... Prema tome i gđa Draga Ljočić dužna je da dežura. Ali, s obzirom na njezin položaj kao žene i majke ministar modifikuje svoje prvo naređenje u toliko, da gđa Dr Draga Ljočić dežura samo danju, kad dođe na nju red, a noću, pošto lekarski pomoćnik g. Šajnović ionako stanuje u bolnici zastupaće on gđu Ljočićevu, što će izvesno vreme te noći obići bolnicu i videti, da li svuda vlada red i tišina i da li su svi bolničari na određenom im mestu.

Dr Gonsiorovski je sproveo ministrovu naređenje, a dr Ljočić je na poledini ministrovog dopisa svojeručno napisala: *Saopšteno mi je 29. okt. 1889 i pošto smatram da po zakonu sanitetskom, i po pravima koja mi kao lekaru po tome zakonu pripadaju – nisam dužna da dežuram, to se ne mogu po ovoj naredbi upravljati.* I potpisala se.

U pomoć opet pristiže načelnik Sanitetskog odeljenja dr Laza Stevanović, koji 4. decembra 1889. šalje ministru svoje viđenje problema:

Čast mi je g. ministru saopštiti, da gđa Dr Draga Ljočić, sekundarni lekar Opšte državne bolnice nije htela trećoj naredbi da se povinuje, pri svem tome što je u njezinu olakšicu utoliko modifikovana, da samo danju dežura. ... Ovo nije prvi put da ona otkazuje poslušnost naredbama ministrovim. ... Saopštavajući G. Ministru ovu neprijatnu pojavu u državnoj službi, molimo da izvolite po ovome doneti svoje rešenje.

Tako je rešenje ovog, u suštini problema prisustva žene u neprikosnovenom svetu muškaraca, prepušteno ministru Hristiću. I Državni savet je očekivao da ga Ministar obavesti o rešenju.

Krajem decembra Ministar ponovo pita – da li se dežurstvo uopšte u bolnici vrši i da li i gđa dr Ljočić dežura prema ranijem naređenju. A upravnik, dr Gonsiorovski, odgovara *da se dežurstvo pri ovoj bolnici vrši uredno, sem gđe Dr Ljočić, koja ne dolazi na isto kad joj prema rasporedu dolazi dan dežurstva* (SNo 8575/29.12.89).

Ministar je konačno presudio.

Na poleđini dopisa SNo 8605 od 30.12.1889. on skicira odgovor:

Da se Dr Draga Ljočić odpusti iz službe!



Slika 7 – Rešenje o otkazu u državnoj službi dr Drage Ljočić

Konačno, 2. januara 1890. upravnik Opšte državne bolnice dr Kazimir Gonsiorovski obaveštava ministra Nikolu Hristića da je dr Dragi Ljočić izdata plata za mesec decembar. Tako je završena državna služba dr Drage Ljočić.

Prva žena diplomirani lekar u Srbiji nije mogla da postane ukazni činovnik u Sanitetskom odeljenju Ministarstva unutrašnjih dela. Zakon o uređenju sanitetske struke i čuvanju narodnog zdravlja nije predvideo da i žene mogu da budu lekari!

Napomena: Rad je urađen na osnovu 24 originalna dokumenta iz Državnog arhiva Srbije, MUD, Sanitetski fond 1879, F II, 123; 1890, F I, R 14.

KLINIČKI ASISTENT UKAZUJE

*Multipla skleroza ili neuromijelitis optika:
Kako do tačne dijagnoze?*

Autor: Irena Dujmović Bašuroski
Klinika za neurologiju, KCS, Beograd;
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

Bolesnica, stara 49 godina, se javila neurologu zbog štucanja i mučnine, slabosti ruku i nogu, nemogućnosti hoda i nemogućnosti spontanog mokrenja. Tegobe su do trenutka pregleda trajale devet dana, za koje vreme su se svakim danom pogoršavale. Bolesnica je dala podatak da je tri meseca pre toga imala bol u dubini oba oka pri lateralnom pogledu i značajno zamućenje vida na oba oka, koje se razvilo tokom sedam dana. Tada je lečena od strane oftalmologa peroralnom kortikosteroidnom terapijom tokom 15 dana, sa delimičnim poboljšanjem vida. Osim navedenih neuroloških tegoba, bolesnica se lečila od shizofrenije od svoje 34. godine, a majka bolesnice je takođe bolovala od shizofrenije i u svojoj 60. godini je izvršila suicid. Majčin dugogodišnji psihijatrijski poremećaj, kao i njen suicid, su prolongirano ispoljavali značajan stresogeni uticaj na bolesnicu.

Bolesnica je hospitalizovana na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije. Somatski status kod bolesnice je bio normalan. U neurološkom nalazu su postojali: snižen vid obostrano (bolesnica je brojala prste obostrano na 5m), obostrano troma i neizdašna reakcija na svetlost, obostrano bledilo papile optičkog nerva, postojala je pareza *n. facialis* po centralnom tipu desno, dok je nalaz na ostalim kranijalnim nervima bio uredan. Lermittov (Lhermitt) znak je bio pozitivan. Na gornjim ekstremitetima je postojala teška globalna slabost desno, a umerena globalna slabost levo, uz obostrano pojačane mišićne reflekse, laku hipotoniju obostrano i urednu trofiku mišića obostrano. Kožni trbušni refleksi su obostrano bili ugašeni. Na donjim ekstremitetima su trofika i tonus bili uredni, desno je postojala teška, a levo umerena

globalna slabost, patelarni refleks je obostrano bio pojačan, izraženije desno, Ahilov refleks je bio uredan, desno je znak Babinskog bio pozitivan, dok je plantarni odgovor levo bio snižen. Vibracijski senzibilitet je bio skraćen na svim ekstremitetima, postojala je hipestezija na površni dodir od Th4 nivoa put distalno obostrano, kao i parestezije oba dlana bez objektivnog ispada senzibiliteta na rukama, dok je duboki položajni senzibilitet bio uredan. Stajanje i hod nisu bili mogući, a bolesnica je imala retenciju urina. Bolesnica je bila svesna i u potpunosti orijentisana, sniženih voljno-nagonskih dinamizama i bez ispoljavanja sumanutosti i paranoidnih sadržaja.

Koje su najverovatnije diferencijalno-dijagnostičke mogućnosti na koje su ukazivali klinička slika i tok bolesti?

Bolesnica je imala dva klinička ataka bolesti. Tokom prve kliničke epizode, koja je imala kliničke karakteristike bilateralnog optičkog neuritisa, primenjivana je kortikosteroidna terapija sa delimičnim terapijskim efektom. Drugi relaps bolesti je imao kliničke karakteristike cervikalne mijelopatske lezije sa bilateralnom ali asimetričnom kliničkom prezentacijom. Sve ove kliničke manifestacije su, u prvom redu, ukazivale na neuromijelitis optika (NMO) (Tabela 1) ili multiplu sklerozu (MS). Teška forma bilateralnog optičkog neuritisa sa značajnim padom vida je tipična za NMO [1], mada se, retko, može javiti i u MS [2]. Transverzalni mijelitis u MS je obično parcijalni sa asimetričnom kliničkom simptomatologijom, dok je mijelitis u NMO najčešće potpun, sa simetričnim simptomima/znacima i teškim neurološkim deficitom. Međutim, i mijelitis u MS može dati simetričnu, a u NMO asimetričnu kliničku prezentaciju [1].

1. optički neuritis

+

2. transversalni mijelitis

+

3. ≥ dva od navedenih kriterijuma:

a) kontinualna lezija kičmene moždine dužine ≥ 3 spinalna segmenta

b) nalaz na MR mozga koji ne ispunjava kriterijume za MS

c) detekcija antitela na akvaporin-4 u serumu

Prema ref. 3. MR – magnetna rezonanca; MS – multipla skleroza

Tabela 1 – Dijagnostički kriterijumi za neuromijelitis optika

Da li se i pojava ponavljano štucanja i mučnine bez drugog jasnog uzroka mogu smatrati neurološkim simptomom? Aktuelni kriterijumi za postavljanje dijagnoze NMO [3] ne isključuju mogućnost postojanja lezija i van optičkog nerva i kičmene moždine u ovoj bolesti. Pored toga, detekcija autoantitela na akvaporin-4 (AQP4), specifičnog biomarkera NMO [4], je omogućila definisanje čitavog spektra oboljenja, tzv. NMO spektra (Tabela 2) [1,5], gde se lezije mogu sresti i van optičkog nerva i kičmene moždine. Pokazano je da ponavljano štucanje i mučnina mogu biti deo kliničke slike NMO spektra [6], u kom slučaju ovi simptomi nastaju kao posledica lezije u *aree postremae* produžene moždine. Lezija *aree postremae* se smatra tipičnom lokalizacijom lezija u NMO spektru, s obzirom da se radi o strukturi koja se karakteriše velikom ekspresijom AQP4 vodenog kanala [6]. Sa druge strane, i MS je bolest „sa hiljadu lica“, i produžena štucavica može da se javi kao deo kliničke slike MS, mada retko [7].

NMO
Oboljenja sa visokim rizikom od razvoja NMO (RON/BON, LETM)
Atipični NMO sa lezijama u mozgu
Azijska optikospinalna multipla skleroza
NMO u sklopu komorbiditeta sa organ-specifičnim ili sistemskim autoimunskim bolestima
Paraneoplastički NMO

RON – rekurentni optički neuritis; BON – bilateralni optički neuritis; LETM – longitudinalno-ekstenzivni transverzalni mijelitis

Tabela 2 – Oboljenja iz spektra neuromijelitisa optika (NMO)

Da li analiza likvora može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi između MS i NMO?

Bolesnica se saglasila sa lumbalnom punkcijom, koja je i urađena, i u citobiohemijskom nalazu u likvoru je postojala blaga hiperproteinorahija (0,55g/L), uredan likvorsko/serumski glukozni koeficijent i 1 limfocit/mm³ likvora. Nalaz izoelektričnog fokusiranja (IEF) likvora i seruma [8] je bio uredan. Navedeni citobiohemijski nalaz u likvoru nije od značaja u diferencijalnoj dijagnozi između MS i NMO, s obzirom da se nalaz detektovan kod naše bolesnice može sresti i u MS i u NMO. Iako je normalan nalaz IEF likvora i seruma čest u NMO, otprilike jedna trećina bolesnika sa NMO može imati pozitivan nalaz intratekalne sinteze imunoglobulina (Ig) G, ali obično kao

tranzitorni fenomen [9]. Sa druge strane, 5–10% bolesnika sa MS može imati normalan nalaz IEF likvora i seruma, dok se kod ostalih bolesnika sa MS nalaze znaci intratekalne sinteze oligoklonalnih IgG [10], a pozitivan nalaz intratekalne sinteze oligoklonalnih IgG kod bolesnika sa MS se održava nezavisno od primenjivane terapije, pa čak i nakon sprovođenja intenzivne imunosupresije [11]. Profil citobiohemijskog nalaza u likvoru kod bolesnika sa MS i NMO je prikazan u Tabeli 3.

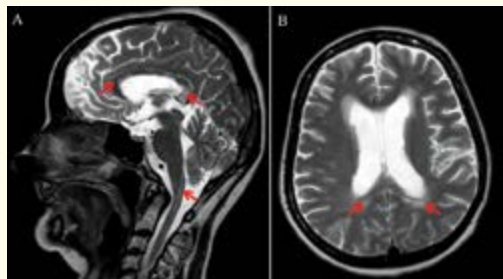
Parametar u likvoru	MS	NMO
Proteinorahija (g/L)	normalna povišena (≤ 0,9g/L)	normalna povišena (moguće > 1g/L)
Broj ćelija (/mm ³)	normalan povišen (do 50/mm ³)	normalan povišen (moguće >50/mm ³ , retko do 1000/mm ³)
Citološki fenotip u likvoru	limfociti, monociti, plazma ćelije	limfociti, monociti, neutrofili, eozinofili, plazma ćelije
L/Sglu	normalan	normalan

Prema ref. 1 i 12. L/Sglu = likvorsko/serumski glukozni koeficijent

Tabela 3 – Profil citobiohemijskog nalaza u likvoru kod bolesnika sa multiplom sklerozom (MS) i neuromijelitisom optika (NMO)

Da li nalaz na magnetnoj rezonanci mozga i kičmene moždine može da pomogne u diferencijalnoj dijagnozi između MS i NMO?

Nalaz na magnetnoj rezonanci (MR) mozga (Slika 1) je kod naše bolesnice pokazivao postojanje zona pojačanog intenziteta signala na T2-weighted sekvenci u korpusu kalozumu, meduli oblongati (*area postrema*) (Slika 1A) i periventrikularno (Slika 1B).



Slika 1 – Zone pojačanog intenziteta signala na T2-weighted sekvenci magnetne rezonance mozga u korpusu kalozumu i meduli oblongati (*area postrema*) (A) i periventrikularno (B)

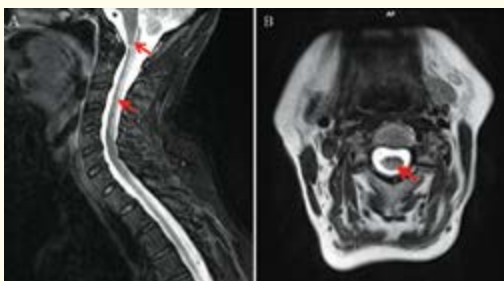
Ovakav nalaz je podsećao na nalaz u MS, ali nije u potpunosti ispunjavao važće dijagnostičke kriterijume za diseminaciju u prostoru na MR u MS (Tabela 4), s obzirom da detaljnijim pregledom nalaza na MR mozga u tri ravni u *T1-weighted*, *T2-weighted* i *fluid-attenuated inversion recovery* sekvencama nisu detektovane jukstakortikalne lezije.

Postojanje ≥ 1 T2W hiperintenzne promene u ≥ 2 od sledećih lokalizacija:

1. kičmena moždina
2. infratentorijalno
3. jukstakortikalno
4. periventrikularno

Napomena: Ako klinička slika odgovara leziji moždanog stabla ili kičmene moždine, onda se ove simptomatske promene ne uzimaju u obzir pri proceni ispunjenosti ovih kriterijuma.

Tabela 4 – Kriterijumi za diseminaciju u prostoru na magnetnoj rezonanci mozga u multiploj sklerozi



Slika 2 – Pojačan intenzitet signala na magnetnoj rezonanci cervikalne kičmene moždine: A) u *arei postremi* (gornja strelica), koji se kontinualno nastavlja na cervikalnu kičmenu moždinu do C5 segmenta (*turbo-inversion recovery* sekvenca, sagitalni presek); B) lezija zahvata veći deo poprečnog preseka kičmene moždine (*T2-weighted* sekvenca, transverzalni presek)

Kod bolesnika sa NMO, tipične spinalne lezije imaju karakteristike longitudinalno-ekstenzivnog transverznog mijelitisa (LETM), tj. lezije su kontinualne i zahvataju ≥ 3 spinalna segmenta [3], obično su centralno postavljene i zahvataju veći deo transverznog preseka kičmene moždine [1]. Sa druge strane, spinalne lezije u MS zahvataju, po pravilu, do dva spinalna segmenta i postavljene su obično paracentralno [14].

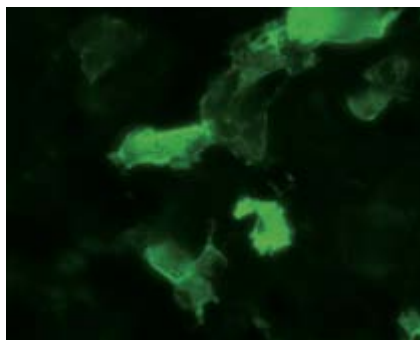
Prema važćim dijagnostičkim kriterijumima, za postavljanje dijagnoze NMO je potrebno da nalaz na MR mozga ne ispunjava kriterijume

za nalaz na MR mozga koji govori u prilog MS [3]. Međutim, nakon više godina trajanja bolesti nalaz na MR mozga u NMO može veoma da podseća na nalaz kod MS [15]. Lezije na MR mozga su kod bolesnika sa oboljenjima iz NMO spektra najčešće lokalizovane periventrikularno (oko treće, četvrtre i lateralnih komora), u regiji hipotalamusa, moždanom stablu, tj. u regijama koje se karakterišu visokom ekspresijom AQP4 vodenog kanala [16].

Dali nalaz antitela na akvaporin-4 može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi između MS i NMO?

S obzirom da je u kliničkoj slici kod naše bolesnice postojala dominantna afekcija optičkih nerava i kičmene moždine, kao i neuroradiološka prezentacija LETM, postavljena je indikacija za određivanje antitela na AQP4. Nalaz ovih antitela je kod naše bolesnice bio pozitivan u serumu (metodom indirektno imunofluorescence; titar 1:80). Ovim je, uz kliničke kriterijume postojanja optičkog neuritisa, mijelitisa, uz nalaz na MR mozga koji nije ispunjavao kriterijume za MS i nalaz lezije na MR cervikalne kičmene moždine koja je zahvatala pet spinalnih segmenata, potvrđena ispunjenost aktuelnih dijagnostičkih kriterijuma za NMO [3].

Antitela na AQP4 su specifičan biomarker oboljenja iz NMO spektra [4,5], a pozitivan nalaz ovih antitela u serumu je uključen u aktuelne dijagnostičke kriterijume za postavljanje dijagnoze NMO (Tabela 1) [3]. Ova autoantitela nisu detektabilna kod bolesnika sa formama MS koje se javljaju u zapadnoj hemisferi [17]. Antitela na AQP4 se rutinski analiziraju u serumu [1,17], mada su opisani i retki slučajevi detekcije ovih autoantitela samo u likvoru bolesnika sa NMO [18]. S obzirom da je kod naše bolesnice ovaj nalaz bio pozitivan u serumu (Slika 3), nije bilo neophodno testirati prisustvo ovih antitela u likvoru.



Slika 3 – Pozitivan nalaz antitela na akvaporin-4 u serumu (metoda indirektno imunofluorescence)

Da li postoje druga oboljenja koja mogu da imitiraju i MS i NMO?

S obzirom da se oboljenja iz spektra NMO mogu javiti udruženo sa drugim organ-specifičnim i sistemskim autoimunskim bolestima [1], kao i da se neuroradiološka prezentacija LETM može javiti i kod čitavog niza drugih oboljenja [19], kod naše bolesnice su dodatno urađene i analize i pregledi čiji rezultati su prikazani u Tabeli 5. Imajući u vidu pozitivan nalaz antinuklearnih antitela (ANA) u titru 1:320, uz neurološku i psihijatrijsku simptomatologiju kod naše bolesnice, diferencijalno-dijagnostički je razmatran i neurolupus. Međutim, kod bolesnice nisu postojali nikakvi drugi klinički ni paraklinički parametri koji bi mogli da govore u prilog postojanja sistemske bolesti vezivnog tkiva.

Parametar	Nalaz
Rutinski laboratorijski nalazi u krvi	normalan
Imunoserološke analize u krvi	ANA+ 1:320
	ANCA, anti-SSA, anti-SSB, ACLA, LA: normalan/negativan
Nivo vitamina B12 u krvi	normalan
Tireoidni status i antitiroidna antitela u krvi	normalan
Anti-HIV antitela u krvi	negativan
TPHA u krvi i likvoru	negativan
ACE u krvi i likvoru	normalan
Pregled 24-h urina: klirens kreatinina, kvantitativna proteinurija, kalcijurija	normalan
Paleta tumorskih markera	normalan
Testovi suvoće oka	normalan
Radiografski pregled pluća	normalan
Ultrazvučni pregled abdomena i male karlice	normalan

ANA – antinuklearna antitela; ANCA – antineutrofilna citoplazmatska antitela; ACLA – antikardiolipinska antitela; LA – lupusni antikoagulans; HIV – *Human Immunodeficiency Virus* (virus humane imunodeficijencije); TPHA – *Treponema Pallidum Hemagglutination Assay* (hemaglutinacioni test za detekciju antitela na treponemu palidum); ACE – angiotenzin konvertujući enzim

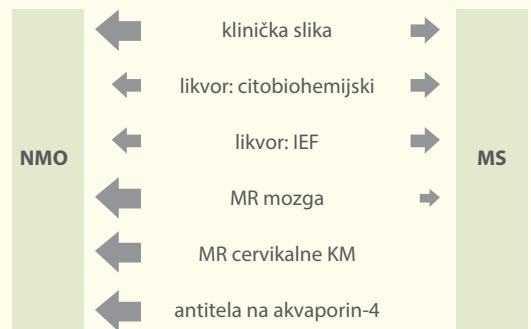
Tabela 5 – Dodatne sprovedene analize i testovi kod bolesnice sa kliničkom slikom neuromijelitisa optika

Pokazano je da se kod bolesnika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva pozitivan nalaz antitela na AQP4 javlja samo kod bolesnika koji imaju neku od kliničkih manifestacija iz spektra NMO [1]. Sa druge strane, kod bolesnika sa NMO spektrom, u pojedinim fazama bolesti mogu biti detektabilna različita autoantitela (ANA, anti-SSA, anti-SSB itd.) i bez ispunjenosti kriterijuma za postavljanje di-

jagnoze sistemskih autoimunskih bolesti [1]. Slično tome, tokom evolucije bolesti se i kod bolesnika sa MS često mogu detektovati ANA u titrovima manjim od 1:160 [20] ili antifosfolipidna antitela [21], koja su, obično, bez ikakvog kliničkog značaja i viđaju se, po pravilu, kao tranzitorni laboratorijski fenomen [22].

Zaključak

Prema napred navedenom, način razmišljanja pri postavljanju dijagnoze kod naše bolesnice je izgledao kao na Slici 4.



IEF – izoelektrično fokusiranje; MR – magnetna rezonanca; KM – kičmena moždina

Slika 4 – Osnovni elementi u diferencijalno-dijagnostičkom postupku između neuromijelitisa optika (NMO) i multiple skleroze (MS)

Klinički asistent ukazuje na značaj obavljanja MR cervikalne kičmene moždine i testiranja na antitela na AQP4 kod svih bolesnika sa kliničkom slikom relapsno-remitentne inflamatorno-demijelinizacione bolesti centralnog nervnog sistema koja se dominantno klinički karakteriše afekcijom optičkih nerava i kičmene moždine. Pravovremena diferencijacija između NMO spektra oboljenja i MS ima ključne terapijske implikacije s obzirom da je tretman MS i NMO bitno različit [1,23], kao i da je pokazano da neki od lekova kojima se može uticati na prirodni tok MS (interferon beta, fingolimod) mogu pogoršati kliničku sliku kod bolesnika sa oboljenjima iz NMO spektra [24,25].

Reference

1. Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illés Z, Montalban X. et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1019–32.
2. Sarauw H, Nordmann JP, Denis P. Atypical forms of optic neuritis of multiple sclerosis. *J Fr Ophthalmol*. 1991; 14: 235–44.
3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485–9.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K. et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106–12.
5. Flanagan EP, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014; 14: 483. doi: 10.1007/s11910-014-0483-3.
6. Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA. et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 2011; 76: 1229–37.
7. Witoonpanich R, Piroonmai B, Tunlayadechanont S. Hiccups and multiple sclerosis. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87: 1168–71.
8. Walker RW, Keir G, Johnson MH, Thompson EJ. A rapid method for detecting oligoclonal IgG in unconcentrated CSF, by agarose isoelectric focusing, transfer to cellulose nitrate and immunoperoxidase staining. *J Neuroimmunol*. 1983; 4: 141–8.
9. Zaffaroni M; Italian Devic's Study Group. Cerebrospinal fluid findings in Devic's neuromyelitis optica. *Neuro Sci*. 2004; 25 Suppl 4: 368–70.
10. Freedman MS, Thompson EJ, Densenhammer F, Giovannoni G, Grimsley G, Keir G. et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol*. 2005; 62: 865–70.
11. Fredrikson S. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid evaluation. *Int MS J*. 2010; 17: 24–7.
12. Wildemann B. Non-pathogen-related inflammatory disorders: Autoimmune diseases. In: *Laboratory Diagnosis in Neurology*. Wildemann B, Oschmann P, Reiber H, Eds. Georg Thieme Verlag 2010, Stuttgart, Germany.
13. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292–302.
14. Simon JH. The contribution of spinal cord MRI to the diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2000; 172 Suppl 1: S32–5.
15. Dujmović Bašuroski I, Mesaroš S. Diferencijalna dijagnoza multiple skleroze. U: *Multipla skleroza, Jelena Drulović (urednik), Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu*, 2013, Beograd, Srbija.
16. Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006; 63: 390–6.
17. Mader S, Lutterotti A, Di Pauli F, Kuenz B, Schanda K, Aboul-Enein F. et al. Patterns of antibody binding to aquaporin-4 isoforms in neuromyelitis optica. *PLoS One*. 2010; 5: e10455. doi:10.1371/journal.pone.0010455.
18. Klawiter EC, Alvarez E 3rd, Xu J. et al. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology*. 2009; 72: 1101–3.
19. Tobin WO, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Longitudinally extensive transverse myelitis. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27: 279–89.
20. Joseph FG, Scolding NJ. *Neurolopus*. *Pract Neurol*. 2010; 10: 4–15.
21. Heinzlief O, Weill B, Johanet C, Sazdovitch V, Caillat-Zucman S, Tournier-Lasserre E. et al. Anticardiolipin antibodies in patients with multiple sclerosis do not represent a subgroup of patients according to clinical, familial, and biological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 647–9.
22. Rolak LA, Fleming JO. The differential diagnosis of multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007; 3: 57–72.
23. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10: 493–506.
24. Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci*. 2007; 252: 57–61.
25. Takai Y, Misu T, Takahashi T, Nakashima I, Fujihara K. NMO spectrum disorders and anti AQP4 antibody. *Brain Nerve*. 2013; 65: 333–43.

NEUROLOŠKE KOMPLIKACIJE SISTEMSKIH BOLESTI

Polineuropatija i miopatija kritično obolelog

Autori: Ljiljana Beslač-Bumbaširević, Predrag Stanarčević

Odeljenje urgentne neurologije, Klinika za neurologiju, KCS, Beograd

Polineuropatija kritično obolelog je akutna, primarno aksonalna senzorna i motorna polineuropatija koja se javlja kod kritično obolelih pacijenata. Klinički, odlikuje se razvojem mišićnih slabosti ekstremiteta i otežanim prekidom mehaničke ventilacije. Iako prvi izveštaji o pacijentima kod kojih postoji mišićna atrofija i polineuropatija u sklopu teških sistemskih oboljenja datiraju još od druge polovine XIX veka [1], termin polineuropatija kritično obolelog (*Critical Illness Polyneuropathy* – CIP) se u literaturi sreće sredinom osamdesetih godina prošlog veka [2]. Oboljenje je u početku smatrano za vrlo retku komplikaciju sepse i multiorganske disfunkcije [3], ali je daljim istraživanjima ustanovljeno da se CIP javlja kod 33–50% svih pacijenata koji se leče u jedinicama intenzivne nege (JIN). CIP predstavlja najčešću polineuropatiju akutnog početka u jedinicama intenzivne nege. Nadalje, napredak u lečenju najtežih pacijenata doprineo je dužem preživljavanju, sa posledičnim povećanjem incidence CIP [4].

Dijagnostička ispitivanja i upotreba neurofizioloških metoda ispitivanja pokazali su da kod mnogih bolesnika postoji primarna (ili predominantna) zahvaćenost mišića, bez obavezne pojave polineuropatije, te je u upotrebu uveden termin miopatija kritično obolelog (*Critical Illness Myopathy* – CIM) [5–9]. Danas, dijagnoza CIP/CIM obuhvata širok spektar neuromišićnih poremećaja sa predominantnim zahvatanjem perifernih nerava, mišića ili istovremenom zahvaćenošću i jednih i drugih, pri čemu kombinovana zahvaćenost predstavlja i najčešću varijantu ovog poremećaja. Iako imaju veliki broj zajedničkih kliničkih karakteristika, CIP i CIM se mogu razlikovati na osnovu specifičnih i definisanih kriterijuma.

DA LI STE ZNALI?

Koliko uzimamo zdravo za gotovo naše čulo mirisa dobro ilustruju rezultati skorašnje ankete. Od 7000 intervjuisanih mladih ljudi širom sveta, približno polovina iz starosne grupe od 16 do 30 godina bi se radije odrekla čula mirisa nego nekog elektronskog uređaja (najčešće mobilnog telefona ili laptopa).

McCann Worldgroup. Technology as a fifth sense. *The Truth About Youth*, 2011 May 5. Retrieved from: <http://www.iab.net/media/file/TheTruthAboutYouthMcCannWorldgroup.pdf>.

Incidenca

Tačna incidenca oboljenja nije poznata i veoma varira u različitim studijama, zavisno od specifične populacije bolesnika koji su obuhvaćeni istraživanjem, prisutnih faktora rizika, upotrebljenih dijagnostičkih kriterijuma, kao i trajanja bolesti do trenutka postavljanja dijagnoze [10–14]. Procenjuje se da 70–80% kritično obolelih pacijenata u nekom trenutku tokom hospitalizacije razvije CIP, CIM ili kombinovanu formu oboljenja, a u pojedinim subpopulacijama ovaj procenat raste i do 100% (pacijenti sa multiorganskom disfunkcijom na terenu septičnog stanja) [15–17]. Kao najznačajniji faktori rizika za pojavu oboljenja u većini studija izdvajaju se sepsa, multiorganska disfunkcija i sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* – SIRS), kao i produženo trajanje mehaničke ventilacije. Kod pacijenata sa sindromom akutnog respiratornog distresa (*Acute Respiratory Distress Syndrome* – ARDS) pojava CIP/CIM je zabeležena kod 34–66% pacijenata [18,19], a u grupi neselektovanih pacijenata sa respiratornom insuficijencijom kod kojih je trajanje mehaničke ventilacije bilo 4–7 dana, incidenca je iznosila 25–33% uz upotrebu kliničkih kriterijuma [13,20,21] i 30–58% uz primenu elektrofizioloških dijagnostičkih kriterijuma [22,23,24]. Prospektivnim studijama identifikovano je nekoliko nezavisnih faktora rizika: ženski pol [13], težina osnovne bolesti [21,25], dužina trajanja multiple organske disfunkcije sa ili bez razvoja SIRS [13], vreme provedeno u JIN [15,26], produžena primena vazopresornih lekova i kateholamina u terapiji [26], hiperglikemija [25–27], poremećaj bubrežne funkcije i primena hemodijalize [28], hiperosmolarnost seruma [28], parenteralna ishrana [28], hipoalbuminemija [15] i neurološke bolesti [29]. Upotreba nedepolarišućih miorelaksantnih lekova je izdvojena kao nezavisni faktor rizika u pojedinim studijama [27,28], dok u drugim ispitivanjima nije pokazana ovakva povezanost [13,21,26]. Nekoliko studija pokazalo je povezanost sa primenom aminoglikozidnih antibiotika [22,25], ali bez potvrde u drugim istraživanjima [13,15,18,26–28]. Primena kortikosteroida u terapiji je u longitudinalnim studijama pokazala značajan uticaj u proceni tolerancije fizičkog napora tri meseca nakon izlečenja, ali se ovaj efekat u potpunosti izgubio nakon šest meseci [30].

Patofiziologija

Patofiziološki mehanizmi u osnovi CIP su kompleksni i obuhvataju veliki broj različitih procesa, uključujući promene u mikrocirkulaciji, alteracije u energetsom metabolizmu, poremećaje u električnoj aktivnosti membrane mišićnih ćelija, kao i metaboličke poremećaje, pri čemu i dalje nisu u potpunosti poznati [31,32]. Smatra se da promene u mikrocirkulaciji perifernih nerava u vidu povećane permeabilnosti kapilara predstavljaju odlučujući faktor u nastanku poremećaja, omogućavajući prolazak neurotoksičnih faktora iz cirkulacije u endoneuralni prostor. Ove promene se najčešće viđaju u okviru septičnog stanja, najverovatnije kao posledica povećanog lučenja E-selektina od strane endotelnih ćelija [33]. Značajnu ulogu ima i adhezija leukocita na ćelije endotela i ekstravazacija aktiviranih leukocita sa povećanom lokalnom produkcijom citokina, dovodeći do promene vazomotorne autoregulacije i povećane mikrovaskularne permeabilnosti u perifernim nervima. Kao posledica navedenih procesa dolazi do razvoja endoneuralnog edema sa posledičnim povećanjem interkapilarne distance, razvojem hipoksemije i poremećajem energetske snabdevanja neurona, što vodi ka primarnoj aksonalnoj degeneraciji. Postojanje hiperglikemije i povećani pasivni ulazak glukoze u ćelije doprinose daljem oštećenju i poremećaju energetske homeostaze neurona, dovodeći do povećane produkcije reaktivnih kiseoničnih jedinjenja i oštećenja reparacionih mehanizama. Pored opisanih mehanizama, smatra se da značajan uticaj ima i postojanje specifičnih, neurotoksičnih faktora koji dovode do poremećaja ekscitabilnosti aksonalne membrane i daljeg poremećaja energetskeg metabolizma neurona [34].

Patofiziologija CIM je još kompleksnija, obuhvatajući veliki broj metaboličkih, inflamatornih i energetskih poremećaja koji dovode do povećanog katabolizma proteina i razvoja mišićne slabosti i atrofije, glavnih patoanatomskih i kliničkih obeležja oboljenja. Mišićna kontrakcija je složen proces koji uključuje veliki broj ultrastrukturnih promena, kao što su ekscitacija membrane mišićnih ćelija, intracelularna promena koncentracije

jona kalcijuma i aktivacija energetski zavisne proteinske kaskade odgovorne za nastanak kontrakcije. Poremećaj u bilo kojem koraku ovog procesa dovodi do razvoja mišićne slabosti, glavnog kliničkog obeležja oboljenja [35].

Katabolizam proteina, prvenstveno teških lanaca miozina koji čine ~ 40% miofibrilarnih proteina mišića, nastaje zbog povećane aktivnosti proteolitičkih sistema, u prvom redu kalpainskih, ubikvitin-proteazomskih i lizozomalnih, pod uticajem proinflammatoryh citokina kao što su faktor nekroze tumora (*Tumor Necrosis Factor* – TNF), interferon gama (IFN-g), interleukin 1 (IL-1) i interleukin 6 (IL-6). Značajnu ulogu ima i povećana aktivnost procesa apoptoze. Ove promene su direktna posledica povećane potrebe za slobodnim aminokiselinama tokom razvoja septičnog stanja, gde glutamin ima posebno značajnu ulogu zbog učešća u procesima glukoneogeneze i sinteze proteina akutne faze zapaljenja koja se odvija u jetri [36-38], dovodeći do značajnog gubitka aminokiselina, a posebno glutamina u mišićnom tkivu, što je pokazano rezultatima biopsije mišića pacijenata sa CIM [39]. Hepatička glukoneogeneza se odvija u okviru sepsa i pored postojanja hiperglikemije i povišenog nivoa insulina [31], što se objašnjava relativnom insulinskom rezistencijom hepatocita i mišićnih ćelija. Insulinska rezistencija dalje dovodi do pojave mitohondrijalne disfunkcije i smanjene sinteze ATP, stvarajući efekat hipoksije (citopatska hipoksija) [40,41] u mišićnim ćelijama.

Inicijalni događaj u ovom procesu je aktivacija kalcijum-zavisnih proteaza kao što je kalpain, što dovodi do degradacije prethodno intaktnih miofibrila, nakon čega dominantnu ulogu u katabolizmu proteina preuzimaju drugi proteolitički sistemi.

Dodatnu ulogu u gubitku miofilamenata i indukciji procesa apoptoze imaju i snižena aktivnost anaboličkih hormona i povećana aktivnost kataboličkih hormona koje se javljaju u okviru razvoja sepsa [29].

Stečena kanalopatija sa posledičnom hipoekscitabilnošću membrane mišićnih

ćelija predstavlja još jedan od mogućih patogenetskih mehanizama nastanka CIM [42,43]. Alternacije u serumskom nivou endogenih kortikosteroida i odnos citokini/kortikosteroidi u serumu koji se javljaju tokom različitih faza sepsa [35] dovode do inaktivacije natrijumskih kanala pri membranskom potencijalu mirovanja i promena u voltažno zavisnoj inaktivaciji jonskih kanala [42]. Poremećaj funkcije NO-sintetaze dodatno doprinosi smanjenoj ekscitabilnosti membrane mišićnih ćelija, što se objašnjava ulogom NO u održavanju membranskog potencijala mirovanja mišićnih vlakana [44]. Sa druge strane, hiperprodukcija NO zbog indukcije NO-sintetaze (nastale aktivacijom proteolitičkih mehanizama) dovodi do inhibicije respiratornog lanca u mitohondrijama (posebno kompleksa I i IV), povećanja koncentracije reaktivnih kiseoničnih jedinjenja i smanjenja ćelijskog nivoa antioksidanata, posebno glutationa, sa posledičnim poremećajem strukturnog integriteta mišićnih ćelija. Dodatnom patofiziološkom efektu doprinosi otpuštanje citohroma C iz oštećenih mitohondrija, koji preuzima ulogu proapoptotičkog signala [31].

Slično kao kod CIP, razmatra se postojanje direktnih miotoksičnih serumskih faktora, čija tačna priroda i mehanizam dejstva treba da budu utvrđeni budućim istraživanjima.

Uloga nedepolarišućih miorelaksantnih lekova u patogenezi CIM nije u potpunosti jasna. Preovlađujuća teorija je da dugotrajna upotreba ovih lekova dovodi do povećane ekspresije (regulacija nagore) juvenilnih acetilholinskih receptora, koji se karakterišu smanjenom senzitivnošću na acetilholin u poređenju sa adultnom formom receptora, na taj način dovodeći do poremećaja neurotransmisije u motornoj ploči sa posledičnim razvojem mišićne slabosti [45]. Dodatni efekat primene ovih lekova ogleda se u povećanju broja kortikosteroidnih receptora u mišićnim ćelijama, sa potenciranjem kataboličkog efekta kortikosteroida, kao i direktnim toksičnim dejstvom na mišićne ćelije [31,45].

Imunološki mehanizmi odgovorni za nastanak oboljenja ogledaju se u infiltraciji skeletnih mišića aktiviranim leukocitima, uz lokalnu produkciju pro- i antiinflammatoryh citokina u samom tkivu, što je pokazano sprovedenim ispitivanjima [46].

Uloga mišićne neaktivnosti i primene mehaničke ventilacije u patogenezi oboljenja pokazana je u istraživanjima koja su ispitivala uticaj imobilizacije dijafragme (koja se viđa tokom primene mehaničke ventilacije) na fiziološke procese. Ispitivanja na animalnim modelima pokazala su da imobilizacija dijafragme u trajanju od samo 18 časova dovodi do atrofije ovog mišića praćene značajnim smanjenjem mišićne snage i povećanjem nivoa markera oksidativnog stresa i aktivnosti proteolitičkih enzimskih sistema [47,48]. Ovaj efekat je dodatno potenciran upotrebom nedepolarišućih miorelaksantnih lekova, a ranije uspostavljanje spontanog disanja sa funkcionalnom aktivacijom dijafragme je pokazalo preventivni efekat [49]. Rezultati studija sprovedenih u populaciji bolesnika lečenih u JIN kod kojih je primenjivana MV sugerišu da funkcionalna neaktivnost dijafragme u periodu od 18 do 69 časova dovodi do značajne atrofije mišićnih vlakana dijafragme, uz porast proteolitičke aktivnosti, slično opisanim animalnim modelima [50]. Zanimljivo je da su slične funkcionalne i

histološke promene u mišićnim vlaknima dijafragme dobijene i u animalnim modelima sepse [51].

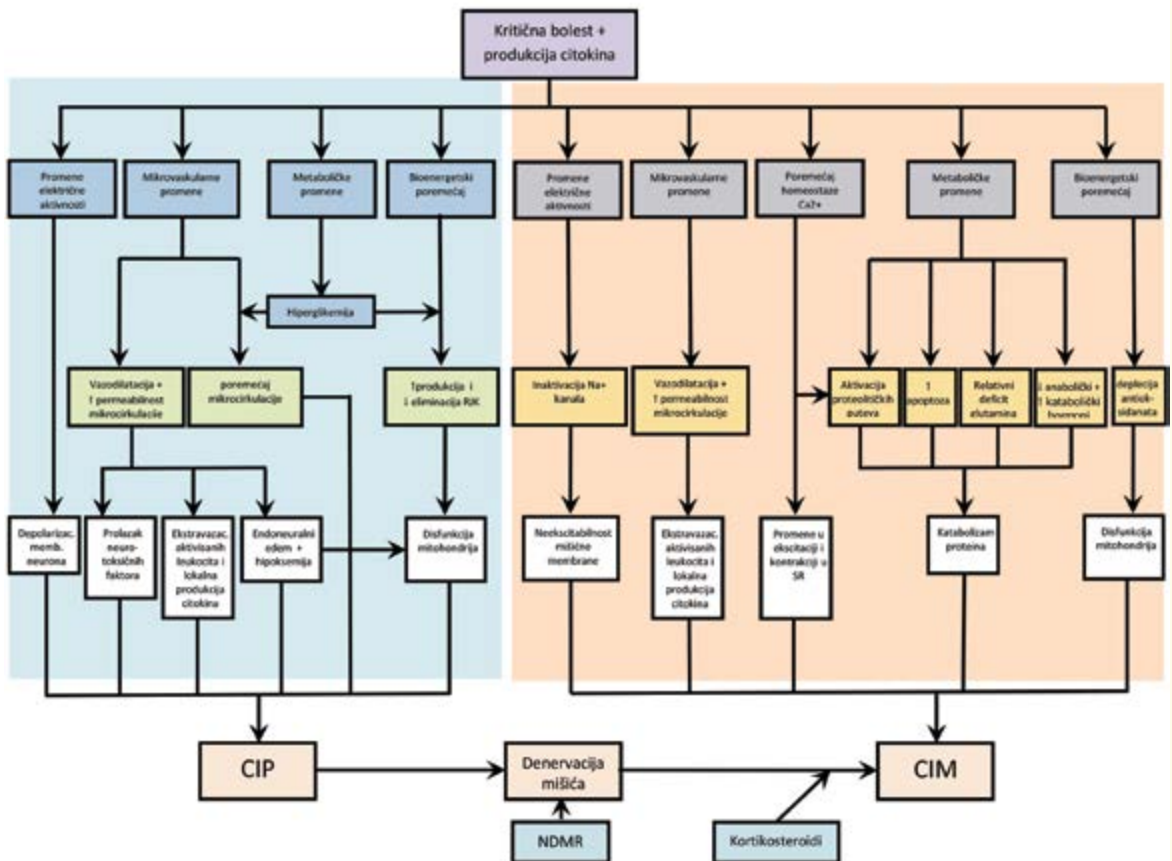
Kompleksni patofiziološki mehanizmi su najbolje prikazani u veoma često citiranom shematskom prikazu napravljenom od strane Hermansa i saradnika [11] (Grafikon 1).

KLINIČKA SLIKA I REZULTATI DOPUNSKIH ISPITIVANJA

Polineuropatija kritično obolelog (CIP)

Kliničke manifestacije

CIP se klinički manifestuje kao distalna, aksonalna, senzorna i motorna polineuropatija koja zahvata mišiće ekstremiteta i respiratornu muskulaturu. Mišići lica uobičajeno nisu zahvaćeni, mada se u manjem broju slučajeva javlja i zahvatanje mimične muskulature i bulbomotora [2,53]. Slabost mišića ekstremiteta je najčešće simetrična, sa razvojem veoma



Grafikon 1 – Patofiziološki mehanizmi u osnovi CIP i CIM; RJK – reaktivna jedinjenja kiseonika; SR – sarkoplazmatski retikulum; NDMR – nedepolarišući miorelaksantni lekovi. Modifikovano iz Hermans et al *Crit Care*, 2008; 12: 238–47. [11]

teških slabosti i predominantnim zahvatanjem mišića donjih ekstremiteta. Ukoliko je slabost manjeg stepena, izraženija je u distalnim mišićnim grupama u poređenju sa proksimalnim [54]. Ubrzo po pojavi slabosti dolazi do pojave hipotrofije zahvaćenih mišića, koja nije u korelaciji sa opštim stanjem pacijenta.

S obzirom da se CIP javlja u grupi kritično obolelih pacijenata, poremećaj svesti, septična ili metabolička encefalopatija i upotreba sedativa često prethode pojavi oboljenja [55]. U ovom stadijumu bolesti dok je prisutan poremećaj svesti teže je proceniti postojanje kliničkih znakova neophodnih za postavljanje dijagnoze, ali izostanak pokreta ekstremiteta uz prisutno grimasiranje na primenu bolne draži može pobuditi sumnju. Nemogućnost prekida mehaničke ventilacije i uspostavljanja spontanog disanja je često prvi i najprominentniji znak oboljenja, zajedno sa slabošću svih ekstremiteta koja nije u skladu sa opštim stanjem pacijenta i osnovnim oboljenjem. Nakon ekstubacije, epizode hiperkapnije i padova saturacije kiseonikom arterijske krvi sa posledičnom reintubacijom su dvostruko učestalije u poređenju sa pacijentima kod kojih nije došlo do razvoja CIP/CIM.

Poremećaji senzibiliteta

Kako metaboličke i toksične encefalopatije uglavnom nisu praćene strukturnim poremećajima, oporavak stanja svesti je uobičajeno brz i potpun, nakon čega uz primetne slabosti respiratorne i muskulature ekstremiteta primetni postaju i poremećaji senzibiliteta – najčešće distalni gubitak osećaja temperature, bolnih senzacija i vibracionog senzibiliteta [55]. Mišićni tetivni refleksi mogu biti očuvani na početku bolesti, dok napredovanjem procesa postaju oslabljeni ili ugašeni.

Mišićne slabosti

Kod budnih pacijenata koji saraduju pri pregledu procena mišićne slabosti može biti kvantifikovana upotrebom standardizovanih skala, od kojih se najčešće upotrebljava *Medical Research Council* (MRC) skala [13]. Ona obuhvata procenu mišićne snage u tri grupe mišića na svim ekstremitetima, uz ocenu u

rasponu od 0 do 5, čineći na taj način ukupni skor od maksimalno 60 poena. Za dijagnozu CIP/CIM potrebno je da ukupan skor bude manji od 48 poena [13]. Sa druge strane, ona ima i svoje manjkavosti, prvenstveno neophodnost adekvatne saradnje pri pregledu i proceni stepena mišićne slabosti, kao i činjenicu da MRC skala reflektuje samo postojanje slabosti, bez obzira na osnovni uzrok [47]. Kod pacijenata zavisnih od primene mehaničke ventilacije snaga respiratornih mišića se može proceniti merjenjem maksimalnih inspiratornih i ekspiratornih pritisaka, kao i vitalnog kapaciteta. Rezultati ovih merenja su u korelaciji sa postojanjem slabosti ekstremiteta, a slično MRC skali, povezani su sa produženim trajanjem intubacije, produženom primenom MV i dužim trajanjem hospitalizacije [56,57]. Elektrofiziološka ispitivanja omogućavaju potvrdu dijagnoze, kao i razlikovanje CIP i CIM, s obzirom na to da klinička slika i laboratorijska ispitivanja često nisu dovoljna za adekvatnu diferencijaciju ovih poremećaja.

Interesantno je da su rezultati sprovedenih studija pokazali da već 72 sata nakon prijema elektrofiziološki znaci neuromišićnog poremećaja postoje kod 50% pacijenata.

Elektrofiziološke karakteristike

Karakterističan elektrofiziološki nalaz kod pacijenata sa izolovanom CIP sastoji se od redukcije amplitude zbirnog akcionog potencijala mišića (*Compound Muscle Action Potentials – CMAP*) i akcionog potencijala senzornih nerava (*Sensory Nerve Action Potentials – SNAP*). Brzine sprovođenja nervnog impulsa (*conduction velocity*) su uglavnom očuvane, ili blago snižene. Za razliku od CIM, dužina trajanja CMAP je u granicama normale, bez produženog trajanja koje se javlja u CIM i mešanim formama [53]. Pojava fibrilacionih potencijala i pozitivnih oštih talasa je moguća u okviru oba poremećaja (i CIP i CIM), a u fazi oporavka od CIP dolazi do pojave polifaznih potencijala motornih jedinica (*Motor Unit Potentials – MUP*) kao znaka reinervacije mišića [53].

Biopsija perifernog nerva i mišića

Histopatološki pregledi su u korelaciji sa elektrofiziološkim nalazom, pokazujući postojanje primarne distalne aksonalne degeneracije motornih i senzornih vlakana, uz postojanje denervacione atrofije mišića, kao i hromatolize ćelija prednjih rogova kičmene moždine, u skladu sa aksonalnim

oštećenjem zahvaćenih neurona [58].

Biopsija mišića pokazuje znake akutne denervacije uz posledičnu atrofiju oba tipa mišićnih vlakana (tip 1 i tip 2) [5,58].

Miopatija kritično obolelog (CIM)

Kliničke manifestacije

Klinički, jedina karakteristična razlika CIM u poređenju sa CIP je odsustvo poremećaja senzibiliteta, što je, kao što je već naglašeno, često nedostupno proceni, posebno u prvim danima hospitalizacije. Iako se često navodi da je distribucija slabosti drugačija, sa predominantnom slabošću distalnih mišićnih grupa u okviru CIM, ovaj nalaz nije dovoljan za razlikovanje od CIP.

Iz ovih razloga, elektrofiziološki, histopatološki i laboratorijski nalazi su presudni za razlikovanje ova dva poremećaja.

Iako se klinički često ne razlikuje od CIP, histološki glavna karakteristika CIM je postojanje primarne miopatije, koja se karakteriše specifičnim elektrofiziološkim i morfološkim karakteristikama [5,7].

Elektrofiziološke karakteristike

Glavne elektrofiziološke karakteristike CIM su smanjena amplituda i produženo trajanje CMAP, redukovana ekscitabilnost mišića pri direktnoj stimulaciji, kao i pojava miopatskih potencijala pri iglenoj elektromiografiji. Za razliku od CIP, SNAP je u granicama normale [59,60]. Dužina trajanja CMAP je 2-3 puta duža od rezultata dobijenih kod zdravih osoba, a tipično je najizraženije na donjim ekstremitetima. Takođe, ne postoji razlika u obliku CMAP pri proksimalnoj i distalnoj stimulaciji nerva, to isključuje postojanje demijelinizacione lezije kao uzroka produženja CMAP [61,62].

Biopsija mišića

Najčešći nalaz pri biopsiji zahvaćenih mišića predstavlja pojava selektivne atrofije debelih (miozinskih) vlakana, a zavisno od forme miopatije može postojati i različit stepen nekroze mišićnih vlakana. Naime, za razliku od CIP, CIM predstavlja heterogen entitet, i u okviru ove forme oboljenja postoji nekoliko podtipova koji su klinički istovetni, ali uz postojanje značajnih elektrofizioloških, histoloških i laboratorijskih razlika. Većina autora prihvata podelu na tri osnovna podtipa: 1) difuzna kahektična (ne-nekrotizirajuća) miopatija; 2) mio-

patija sa selektivnim gubitkom debelih (miozinskih) filamenata i 3) akutna nekrotizirajuća miopatija, dok drugi uključuju i rabdomiolizu kao poseban podtip CIM [54,63]. Metoda izbora za razlikovanje pojedinih podtipova je biopsija mišića, ali karakteristične razlike koje mogu ukazati na određeni podtip postoje i elektrofiziološki (Tabela 1).

Pojava nekroze je praćena povećanjem serumskog nivoa kreatin kinaze, ali je dijagnostički značaj relativno mali zbog niske senzitivnosti [11].

Dijagnoza i diferencijalna dijagnoza

Iako se prva sumnja na CIP/CIM najčešće postavlja na osnovu kliničkog nalaza mišićne slabosti i/ili nemogućnosti prekida mehaničke ventilacije, za postavljanje dijagnoze neophodna je odgovarajuća elektrofiziološka, laboratorijska i histopatološka potvrda [5,53,57,63,64]. Pojedini autori preporučuju i podelu na definitivnu i verovatnu CIP/CIM, zavisno od ispunjavanja odgovarajućih dijagnostičkih kriterijuma [52,57], kao što je prikazano u Tabeli 2.

Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalna dijagnoza se bazira na isključenju ostalih uzroka akutne neuromišićne slabosti i obuhvata akutni poliradikuloneuritis (*Guillain-Barré Syndrome* – GBS), akutne metaboličke i toksične neuropatije i miopatije, kao i pojedine nutritivne deficijencije [65].

Iako klinička prezentacija GBS u vidu akutne progresivne mišićne slabosti veoma podseća na CIP/CIM, anamnestički podatak o prethodnoj gastrointestinalnoj ili respiratornoj infekciji, kao i početak simptoma pre prijema u JIN mogu ukazati na pravu dijagnozu i odrediti dalji pravac dijagnostičkih ispitivanja. Takođe, EMNG nalaz aksonalne forme GBS može biti identičan nalazu koji se viđa u okviru CIP, ali neophodnost postojanja kritične bolesti kao preduslova za dijagnozu CIP olakšava razlikovanje ova dva oboljenja [18]. Sa druge strane, nalaz albuminocitološke disocijacije u likvoru, anti-gangliozidnih antitela u serumu i nalaz biopsije nerva mogu otkloniti dilemu ukoliko se na osnovu prethodno navedenih parametara ne može sa sigurnošću postaviti

Podtip CIM	Elektrofiziološke karakteristike	Laboratorijski nalaz (kreatin-kinaza)	Biopsija mišića
Difuzna (kahektična) miopatija	Normalan nalaz	Normalan nalaz	Normalan nalaz ili atrofija debelih filamenata
Miozinska miopatija debelih filamenata	Abnormalna spontana aktivnost	Blago povišena	Gubitak debelih (miozinskih) filamenata
Akutna nekrotizirajuća miopatija	Umerena ili teška miopatija (zavisno od stepena nekroze)	Umereno ili jako povišena (zavisno od stepena nekroze)	Difuzna nekroza sa vakuolizacijom i fagocitozom (zavisno od stepena nekroze)
Rabdomioliza	Uglavnom normalan nalaz	Jako povišena, praćena miogloburijom	Normalan nalaz ili blaga/umerena nekroza

Tabela 1 – Podela CIM na podtipove u zavisnosti od elektrofizioloških, laboratorijskih i histopatoloških karakteristika

Dijagnostički kriterijumi za CIP	Dijagnostički kriterijumi za CIM
<ol style="list-style-type: none"> 1. Postojanje kritične bolesti (multiorganske disfunkcije) 2. Mišićne slabosti ekstremiteta ili otežano uspostavljanje spontanog disanja u odsustvu poremećaja koji bi mogli objasniti navedene tegobe 3. Elektrofiziološki dokazi aksonalne motorne i senzorne polineuropatije 4. Odsustvo dekrementnog odgovora pri repetitivnoj stimulaciji nerva 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Postojanje kritične bolesti (multiorganske disfunkcije) 2. Mišićne slabosti ekstremiteta ili otežano uspostavljanje spontanog disanja u odsustvu poremećaja koji bi mogli objasniti navedene tegobe 3. Sniženje amplitude CMAP ispod 80% od donje granice normalnih vrednosti u dva ili više periferna nerva, bez postojanja blokova provođenja 4. Amplitude SNAP iznad 80% od donje granice normalnih vrednosti 5. EMG - kratko trajanje i niska amplituda MUP sa ranom ili normalnom regrutacijom, sa ili bez fibrilacionih potencijala kod svesnog pacijenta koji saraduje; produženo trajanje CMAP ili snižena ekscitabilnost mišićne membrane pri direktnoj stimulaciji mišića kod pacijenata koji ne saraduju pri pregledu 6. Odsustvo dekrementnog odgovora pri repetitivnoj stimulaciji nerva 7. Histopatološki nalaz primarne miopatije pri biopsiji mišića
Definitivna CIP – ispunjena sva 4 kriterijuma	Definitivna CIM – ispunjenih svih 7 kriterijuma
Verovatna CIP – ispunjeni kriterijumi 1, 3 i 4	Verovatna CIM – ispunjeni kriterijumi 1 i 3–6

CMAP – Compound Muscle Action Potential; SNAP – Sensory Nerve Action Potential; EMG – elektromiografija; MUP – Muscle Unit Potentials. Modifikovano iz Latronico et Bolton, *Lancet Neurol.* 2011; 10: 931–41. [52]

Tabela 2 – Dijagnostički kriterijumi za CIP i CIM

dijagnoza [18].

Različite metaboličke i nutritivne bolesti, praćene jonskim abnormalnostima (hipokalemija, hipofosfatemija, hipomagnezijemija), imaju uticaj na neuromišićnu transmisiju sa posledičnim razvojem generalizovanih slabosti. Ipak, dijagnoza se u najvećem broju slučajeva može postaviti bez većih problema, na osnovu specifičnosti anamnestičkih podataka, kliničke slike i toka bolesti, kao i dopunskih dijagnostičkih metoda, u prvom redu

laboratorijskih analiza.

Upotreba pojedinih lekova, kao što su miorelaksansi, hemioterapeutici, statini i antiretrovirusni lekovi mogu imati slične kliničke manifestacije [52].

Poseban značaj u ovoj grupi oboljenja ima sindrom infuzione primene propofola (*Propofol Infusion Syndrome*), s obzirom na to da se javlja kod pacijenata koji se leče u JIN i zahtevaju primenu mehaničke ventilacije, neretko sa postojanjem elemenata kritične bolesti. Ovaj sindrom obuhva-

ta tešku metaboličku acidozu, srčano i bubrežno popuštanje, rabdomiolizu i hiperlipidemiju, a pojava je povezana sa dugotrajnom (više od 48 časova) kontinuiranom primenom visokih doza propofola (5 mg/kg/h) [66]. Kako je dugotrajna primena propofola veoma česta u JIN kod pacijenata koji zahtevaju kontinuiranu sedaciju, u velikom broju jedinica intenzivnog lečenja se primenjuju terapijski protokoli prema kojima se nakon 48 sati primene propofola isti postepeno zameni midazolomom ili drugim benzodiazepinskim preparatom, uz dopunsku sedativnu i analgetsku terapiju.

Terapija i prognoza

Detaljna saznanja o patofiziološkim osnovama procesa dovela su do pokušaja specifičnih terapijskih procedura u lečenju CIP/CIM, koja su ispitivana tokom prethodne decenije. Pokušavano je sa različitim režimima ishrane, korišćenjem suplemenata, antioksidantne terapije, kao i primenom hormonske terapije (derivati testosterona i hormona rasta), ali nijedan od navedenih modaliteta nije pokazao povoljan efekat na tok ukoliko je već došlo do razvoja bolesti [11].

Umesto toga, fokus ispitivanja je prebačen na preventivne i potporne terapijske mere, u prvom redu agresivno lečenje sepse i pratećih oboljenja, redukcija doze i dužine primene neuromišićnih blokatora i kortikosteroida, kao i različite rehabilitacione procedure [35]. Intenzivna insulinska terapija sa održavanjem glikemije u rasponu normalnih vrednosti je u većini studija povezana sa smanjenjem incidence CIP i kraćim trajanjem MV, kao i kraćim lečenjem u JIN i manjim mortalitetom nakon 180 dana. Sa druge strane, ovaj terapijski pristup je povezan sa češćom pojavom hipoglikemije kod ovih pacijenata [51], kao i povećanim mortalitetom u okviru JIN, zbog čega se smatra da optimalni nivo glikemije za ovu populaciju pacijenata još uvek nije poznat [26,27,67].

Rana primena rehabilitacionih procedura kao što su pasivna mobilizacija, rana fizikalna i okupaciona terapija (nakon pojave spontanog pokreta ekstremiteta) su pokazale značajan uticaj na ishod lečenja. Primena navedenih mera tokom prve 1-2 nedelje od postavljanja dijagnoze je povezana sa boljim funkcionalnim oporavkom, kraćim trajanjem delirijuma i kraćom primenom MV u poređenju sa odloženom rehabilitacijom [28].

Dodatno, rana primena fizikalnih procedura je povezana i sa kraćom primenom sedacije, koja je nezavisno od fizikalnih procedura povezana sa povoljnim uticajem na ishod lečenja [68,69]. Postoje naznake da je nastavak intenzivne rehabilitacije i nakon završetka lečenja u JIN povezan sa povoljnim efektom na funkcionalnu nezavisnost nakon perioda od godinu dana, ali se očekuju rezultati randomiziranih kontrolisanih studija radi potvrde ovog nalaza [70]. Primena električne stimulacije mišića radi poboljšanja snage i sprečavanja atrofije za sada nije pokazala željene rezultate, ali uz nekoliko krupnih zamerki vezanih za dizajn studije i selekciju pacijenata prilikom randomizacije [71,72].

Spontani oporavak se javlja u roku od nekoliko nedelja do nekoliko meseci, zavisno od težine bolesti, a kompletan oporavak se viđa kod više od 50% pacijenata. Izuzetak su pacijenti kod kojih je lečenje u JIN trajalo više od 4 nedelje, kod kojih je stepen oporavka značajno lošiji [73].

Zaključak

CIP i CIM, pojedinačno ili u kombinaciji, predstavljaju čestu komplikaciju koja se javlja kod kritično obolelih pacijenata, za čiju prognozu i oporavak je od izuzetnog značaja pravovremeno postavljanje dijagnoze. Razumevanje patofiziologije oboljenja, kao i poznavanje faktora rizika ukazali su na neophodnost stroge kontrole glikemije i započinjanja fizikalne terapije u ranim fazama bolesti, u cilju bržeg i potpunijeg oporavka. Specifične dijagnostičke procedure mogu pomoći ne samo pri postavljanju dijagnoze, već i za procenu oporavka i dugoročnu prognozu. Ipak, zbog kompleksne patofiziološke osnove bolesti, u okviru koje i dalje postoje brojne nepoznanice, kao i potrebe za definisanjem subpopulacije koja bi mogla imati veću korist od terapije, neophodne su nove, prospektivne studije radi definisanja navedenih problema.

Reference

1. Osler W. *The Principles and Practice of Medicine*, 1st edition. New York, D. Appleton; 1892.
2. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984; 47: 1223–31.
3. Bolton CF. The discovery of critical illness polyneuropathy: a memoir. *Can J Neurol Sci* 2010; 37: 431–38.
4. Latronico N, Guarneri B. *Critical illness myopathy and neuropathy*. Minerva Anestesiol. 2008; 74: 319–323.
5. Latronico N, Recupero D, Candiani A. et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet* 1996; 347: 1579–82.
6. Zochodne DW, Bolton CF, Thompson RT, Driedger AA, Hahn AF, Gilbert JJ. Myopathy in critical illness. *Muscle Nerve*. 1986; 9: 652.
7. Lacomis D, Zochodne DW, Bird SJ. Critical illness myopathy. *Muscle Nerve*. 2000; 23: 1785–1788.
8. Spitzer AR, Giancarlo T, Maher L, Awerbuch G, Bowles A. Neuromuscular causes of prolonged ventilator dependency. *Muscle Nerve*. 1992; 15: 682–686.
9. Faragher MW, Day BJ, Dennett X. Critical care myopathy: an electrophysiological and histological study. *Muscle Nerve*. 1996; 19: 516–518.
10. Stevens RD. et al. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 1876–91.
11. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, van den Bergh G. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care* 2008; 12: 238–47.
12. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008; 79: 838–841.
13. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP. et al. For the Groupe de Reflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Reanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*, 2002; 288: 2859–67.
14. Ali NA. et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 261–268.
15. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF. et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*, 1991; 99: 176–184.
16. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol*. 2001; 248: 929–934.
17. Tennila A. et al. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 1360–63.
18. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M. et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005; 33: 711–15.
19. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 63–68.
20. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med*. 2004; 30: 1117–21.
21. De Letter MA, Schmitz PI, Visser LH. et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2001; 29: 2281–86.
22. Leijten FS, Hairinck-de Weerd JE, Poortvliet DC, de Weerd AW. The role of polyneuropathy in motor convalescence after prolonged mechanical ventilation. *JAMA*, 1995; 274: 1221–25.
23. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B. et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: the Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care*, 2007; 11: R11.
24. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Garcia-Gamendia JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med*. 2005; 33: 349–54.
25. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E. et al. Predisposing factors for critical illness polyneuropathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neuro Scand*, 2008; 118: 175–81.
26. Van den Bergh G, Schoonheydt K, Beex P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*, 2005; 64: 1348–53.
27. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W. et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 480–89.
28. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Gamendia JL. et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1288–96.
29. Latronico N, Peli E, Botteri M. Critical illness myopathy and neuropathy. *Curr Opin Crit Care*, 2005; 11: 126–32.
30. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM. et al. For the Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348: 683–93.
31. Friedrich O. Critical illness myopathy: what is happening? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2006; 9: 403–9.
32. Khan J, Harrison TB, Rich MM. Mechanisms of neuromuscular dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin*. 2008; 24: 165–77.
33. Fenzi F, Latronico N, Refatti N, Rizzuto N. Enhanced expression of e-selectin on the vascular endothelium of peripheral nerve in critically ill patients with neuro-muscular disorders. *Acta Neuropathol*. 2003; 106: 75–82.
34. Z'Graggen WJ, Lin CS, Howard RS, Beale RJ, Bostock H. Nerve excitability changes in critical illness polyneuropathy. *Brain*, 2006; 129: 2461–70.
35. Friedrich O. Critical illness myopathy: sepsis mediated failure of the peripheral nervous system. *Eur. J. Anaesthesiol*. 2008; Suppl. 42, 73–82.
36. Tiao G, Hobler S, Wang JJ. et al. Sepsis is associated with increased mRNAs of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1997; 99: 163–168.
37. Klaude M, Fredriksson K, Tjader I. et al. Proteasome proteolytic activity in skeletal muscle is increased in patients with sepsis. *Clin Sci (Lond)*, 2007; 112: 499–506.
38. Di Giovanni S, Mirabella M, D'Amico A, Tonali P, Servidei S. Apoptotic features accompany acute quadriplegic myopathy. *Neurology*, 2000; 55: 854–858.
39. Gamrin L, Andersson K, Hultman E. et al. Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness. *Metabolism*, 1997; 46: 756–762.
40. Van den Bergh G. et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*, 2006; 55: 3151–59.
41. Van den Bergh G. et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med*. 2003; 31: 359–66.
42. Rich MM, Pinter MJ. Crucial role of sodium channel fast inactivation in muscle fibre inexcitability in a rat model of critical illness myopathy. *J. Physiol*. 2003; 547: 555–66.
43. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology*, 1996; 46: 731–36.
44. Capasso M, Di Muzio A, Pandolfi A. et al. Possible role for nitric oxide dysregulation in critical illness myopathy. *Muscle Nerve*. 2008; 37: 196–202.
45. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Bird SJ. Muscle inexcitability in patients with reversible paralysis following steroids and neuromuscular blockade. *Muscle Nerve*. 1998; 21: 1231–1232.
46. De Letter MA. et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy (CiPNM): evidence for local immune activation by cytokine expression in the muscle tissue. *J Neuroimmunol*. 2000; 106: 206–13.
47. Shanley RA, Zengeroglu MA, Lennon SL. et al. Mechanical ventilation induced diaphragmatic atrophy is associated with oxidative injury and increased proteolytic activity. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1369–1374.
48. Gayan-Ramirez G, Testelmans D. et al. Intermittent spontaneous breathing protects the rat diaphragm from mechanical ventilation effects. *Crit Care Med*. 2005; 33: 2804–2809.
49. Levine S, Nguyen T, Taylor N. et al. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1327–1335.
50. Fujimura N, Sumita S, Narimatsu E. et al. Effects of isoproterenol on diaphragmatic contractility in septic peritonitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 440–446.
51. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Bergh G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. (Protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (4): CD006832.
52. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 931–41.
53. Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA. et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*, 1987; 110: 819–41.
54. Bolton CF, Young BG, Zochodne DW. Neurological changes during severe sepsis. In: Dobb GJ, Burehardt H, Dellinger RP, eds. *Current topics in intensive care*. London, Saunders; 1994: 180–217.
55. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC. et al. For the Groupe de Reflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Reanimation. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007; 35: 2007–15.
56. Latronico N, Guarneri B, Alongi S, Bussi G, Candiani A. Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. Report of five patients. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 1302–06.
57. Bolton CF. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve*. 2005; 32: 140–63.
58. Trajborg W, Weimer LH, Hays AP. Electrophysiologic studies in critical illness associated weakness: myopathy or neuropathy—a reappraisal. *Clin Neurophysiol*. 2001; 112: 1586–93.
59. Lefaucheur JP, Nordine T, Rodriguez P, Brochard L. Origin of ICU acquired paresis determined by direct muscle stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006; 77: 500–06.
60. Goodman BP, Harper CM, Boon AJ. Prolonged compound muscle action potential duration in critical illness myopathy. *Muscle Nerve*. 2009; 40: 1040–42.
61. Allen DC, Arunachalam R, Mills KR. Critical illness myopathy: further evidence from muscle-fiber excitability studies of an acquired channelopathy. *Muscle Nerve*. 2008; 37: 14–22.
62. Bolton CF. Neuromuscular complications of sepsis. *Intensive Care Med*. 1993; 19 (suppl. 2): 558–63.
63. Latronico N, Shehu I, Seghelin E. Neuromuscular sequelae of critical illness. *Curr Opin Crit Care*, 2005; 11: 381–90.
64. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR. et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med*. 2009; 37 (suppl. 10): S299–308.
65. Zhou C, Wu L, Fengming N. et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regen Res*. 2014; 9(1): 101–10.
66. Vasile B, Rasulo F, Candiani A. et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med*. 2003; 29(9): 1417–25.
67. Finfer S, Chittock DR, Su SY. et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1283–97.
68. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1471–77.
69. Strom T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial. *Lancet*, 2010; 375: 475–80.
70. Intiso D, Amoroso L, Zarrelli M. et al. Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2011; 123: 211–19.
71. Routsis C, Gerovasili V, Vasileiadis I. et al. Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuropathy: a randomized parallel intervention trial. *Crit Care*, 2010; 14: R74.
72. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Bergh G. Interventions for preventing critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. Review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1): CD006832.
73. Kerbaul F, Brousse M, Collart F. et al. Combination of histopathological and electromyographic patterns can help to evaluate functional outcome of critical ill patients with neuromuscular weakness syndromes. *Crit Care*, 2004; 8: 358–66.

DOKTORSKA DISERTACIJA

*Studija genetske osnove primarnih distonija u populaciji Srbije***Autor:** Valerija Dobričić*Klinika za neurologiju, KCS, Beograd*

Distonije pripadaju grupi poremećaja pokreta i karakterišu se nevoljnim uvrtnjem, repetitivnim pokretima ili zauzimanjem abnormalnog položaja delova tela, uključujući i trup. Procenjeno je da je prevalencija distonija barem 10 na 100 000 osoba. Postoji više klasifikacija distonija. U kliničkoj praksi najčešće se koristi klasifikacija zasnovana na delu, odnosno delovima tela koji su zahvaćeni distonijom. Tako razlikujemo fokalnu (zahvaćen je samo jedan deo tela), segmentnu (zahvaćeni su susedni delovi tela), multifokalnu (zahvaćeni su nesusedni delovi tela), generalizovanu (zahvaćene su obe noge i najmanje još jedan deo tela) i hemidistoniju (zahvaćena je polovina tela, najčešće je simptomatska). Etiološka klasifikacija podrazumeva postojanje primarnih (idiopatskih) i sekundarnih (simptomatskih) distonija. Kod primarnih formi, distonija je jedini simptom bolesti, najčešće ne postoje značajne neuropatološke promene i njihov uzrok je obično ili genetski ili nije poznat. Kod sekundarnih formi, distonija je samo jedan od simptoma bolesti i prouzrokovana je različitim poznatim uzrocima (npr. encefalitis, perinatalno moždano oštećenje, trauma, lekovi/toksini, moždani udar, različite neurodegenerativne bolesti).

Molekularna klasifikacija distonija je takođe široko prihvaćena. Ona je izvršena prema genskim lokusima vezanim za određene tipove distonija, pri čemu su monogenske forme označavane akronimom DYT i rednim brojem prema hronološkom redu pojavljivanja u literaturi (Tabela 1). Do sada su okarakterisane najmanje dvadeset i tri monogenske distonije (lokusi DYT1–DYT25, pri čemu je DYT14=DYT5a i DYT9=DYT18, dok lokus DYT22 još uvek nije objavljen), od kojih je za petnaest identifikovan i gen koji je odgovoran za pojavu bolesti. Od ovih četrnaest monogeničkih distonija, jedanaest se nasleđuje autozomno dominantno (TOR1A/DYT1, GCH1/DYT5a, THAP1/DYT6, PNKD/MR-1/DYT8, PRRT2/DYT10, SGCE/DYT11, ATP1A3/

DYT12, SLC2A1/DYT18, CIZ1/DYT23, ANO3/DYT24 i GNAL/DYT25), dve autozomno recesivno (TH/DYT5b i PRKRA/DYT16) i jedna X-vezano recesivno (TAF1/DYT3). Na osnovu podataka iz literature, dosadašnje kliničke prakse i epidemioloških podataka pokazalo se da se kod pacijenata obolelih od primarne distonije najčešće radi o DYT1, DYT5a, DYT6, DYT8, DYT11 ili DYT18.

Ovo istraživanje je imalo za cilj utvrđivanje učestalosti i spektra mutacija u genima DYT1, DYT5a, DYT6, DYT8, DYT11 i DYT18 kod bolesnika sa primarnom distonijom u populaciji Srbije. Zatim, ispitivanje potencijalnih korelacija između genotipa i fenotipa kod pacijenata kod kojih su detektovane mutacije i utvrđivanje da li je na osnovu dobijenih rezultata moguće formirati šemu za genetsko testiranje distonija u našoj populaciji.

U ovo ispitivanje uključena su ukupno 352 pacijenta sa primarnom distonijom, 45 srodnika obolelih i 106 nesrodnih osoba starijih od 50 godina, bez neuroloških smetnji. Prisustvo mutacija u TOR1A, THAP1, GCH1, SGCE, PNKD i SLC2A1 genima analizirano je automatskim sekvenciranjem, dok je prisustvo mutacije c.68C>T u egzonu 1 GCH1 gena u kontrolnoj populaciji određivano uz pomoć PCR specifične za alel. Detekcija delecija i duplikacija u GCH1 i SGCE genima vršena je primenom MLPA metode.

Među ispitivanim osobama bilo je 226 žena i 171 muškarac srednjih godina starosti 47 ± 17 godina (opseg: 3–81 godina). Srednje godine pojave prvih simptoma su bile $36 \pm 18,3$ godina (opseg: 1–77 godina) sa srednjim trajanjem distonije od $11,3 \pm 10,6$ godina (opseg: 2 meseca–50 godina). Od ukupno 359 osoba sa simptomima distonije, za njih 339 je bio dostupan podatak o godinama pojave prvih simptoma i 136 pacijenata (40,1%) je imalo rani početak simptoma, odnosno u 30. godini ili ranije. Vrednost od 30 godina uzima se kao granična vrednost ranog početka distonije prema preporukama Evropske federacije neuroloških društava (EFNS). Podaci o distribuciji distonije bili su dostupni za 331 pacijenta. Među njima su 193 pacijenta imala fokalnu, 10 multifokalnu, 77 segmentnu, 1

Oznaka	Klinička slika	Nasleđivanje	OMIM#	Genetski lokus	Gen
DYT1	Generalizovana torziona distonija ranog početka	AD	128100	9q34	TOR1A
DYT2	Autozomno-recesivna torziona distonija	AR	224500	–	–
DYT3	Lubag, X-vezana distonija – parkinsonizam	XR	314250	Xq13.1	TAF1
DYT4	<i>Whispering</i> distonija (opisana samo jedna porodica)	AD	128101	19 p	TUBB4
DYT5a	Dopa-responzivna distonija, <i>Segawa</i> sindrom	AD	128230	14q22.1–q22.2	GCH1
DYT5b	Autonomno-recesivna, dopa-responzivna distonija	AR	128230	11p15.5	TH
DYT6	Torziona distonija mešanog tipa sa početkom u adolescenciji	AD	602629	8p1 1.21	THAP1
DYT7	Fokalna distonija sa adultnim početkom	AD	602124	18p	–
DYT8	Paroksizmalna nekinezigena diskinezija	AD	118800	2q35	PNKD/MR1
DYT10	Paroksizmalna kinezigena diskinezija	AD	128200	16p11.2–q12.1	PRRT2
DYT11	Mioklonička distonija	AD	159900	7q21	SGCE
DYT12	Distonija brzog početka sa parkinsonizmom	AD	128235	19q12–q13.2	ATP1A3
DYT13	Kraniocervikobrahijalna distonija	AD	607671	1p36.13–p36.32	–
DYT15	Mioklonička distonija	AD	607488	18p11	–
DYT16	Autozomno-recesivna distonija – parkinsonizam	AR	612067	2q31.3	PRKRA
DYT17	Torziona distonija juvenilnog početka sa tortikolisom i dizartrijom	AR	612406	20p11.22–q13.12	–
DYT18	Paroksizmalna, naporom izazvana diskinezija	AD	612126	1p31.3–p35	SLC2A1
DYT19	Paroksizmalna kinezigena diskinezija 2	AD	611031	16q13–q22.1	–
DYT20	Paroksizmalna nekinezigena diskinezija	AD	611147	2q31	–
DYT21	Torziona distonija kasnog početka	AD	614588	2q14.3–q21.3	–
DYT2 3	Cervikalna distonija kasnog početka	AD	614860	9q34	CIZ1
DYT2 4	Kraniocervikalna distonija kasnog početka	AD	615034	11p14.2	ANO3
DYT2 5	Cervikalna distonija kasnog početka	AD	615073	18p11.2	GNAL

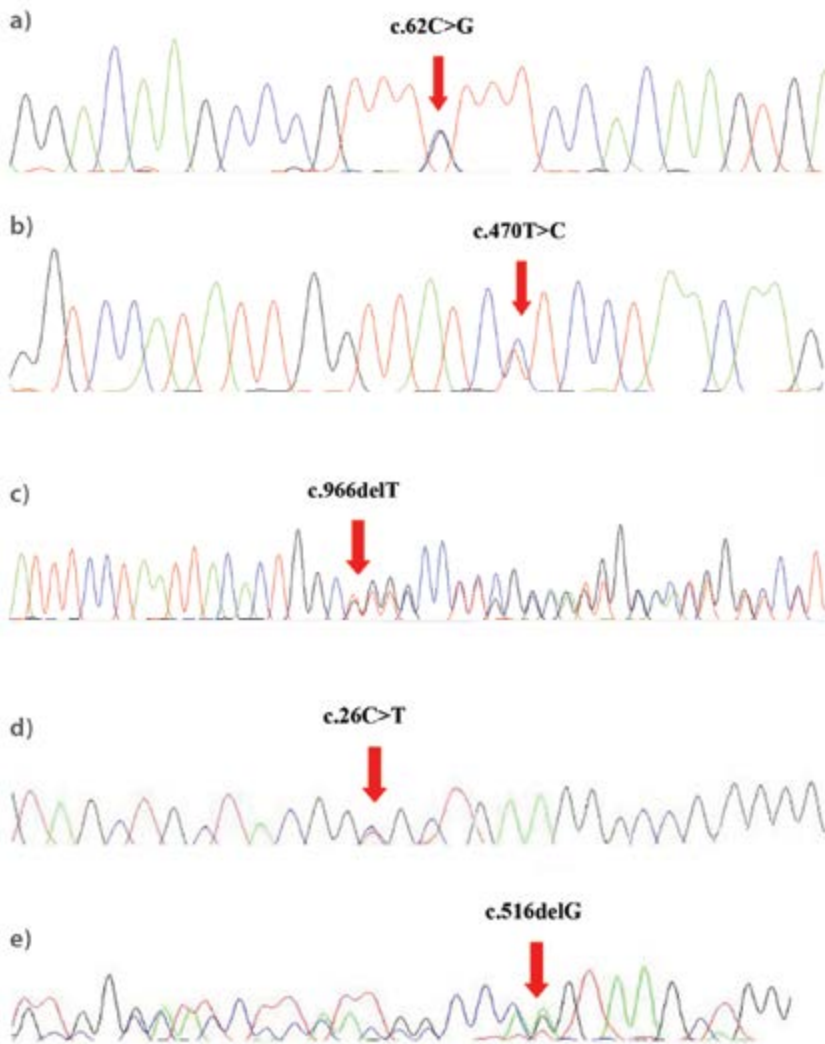
AD – autozomno-dominantno; AR – autozomno-recesivno; OMIM – *Online Mendelian Inheritance in Man*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

Tabela 1 – Molekularna klasifikacija distonija

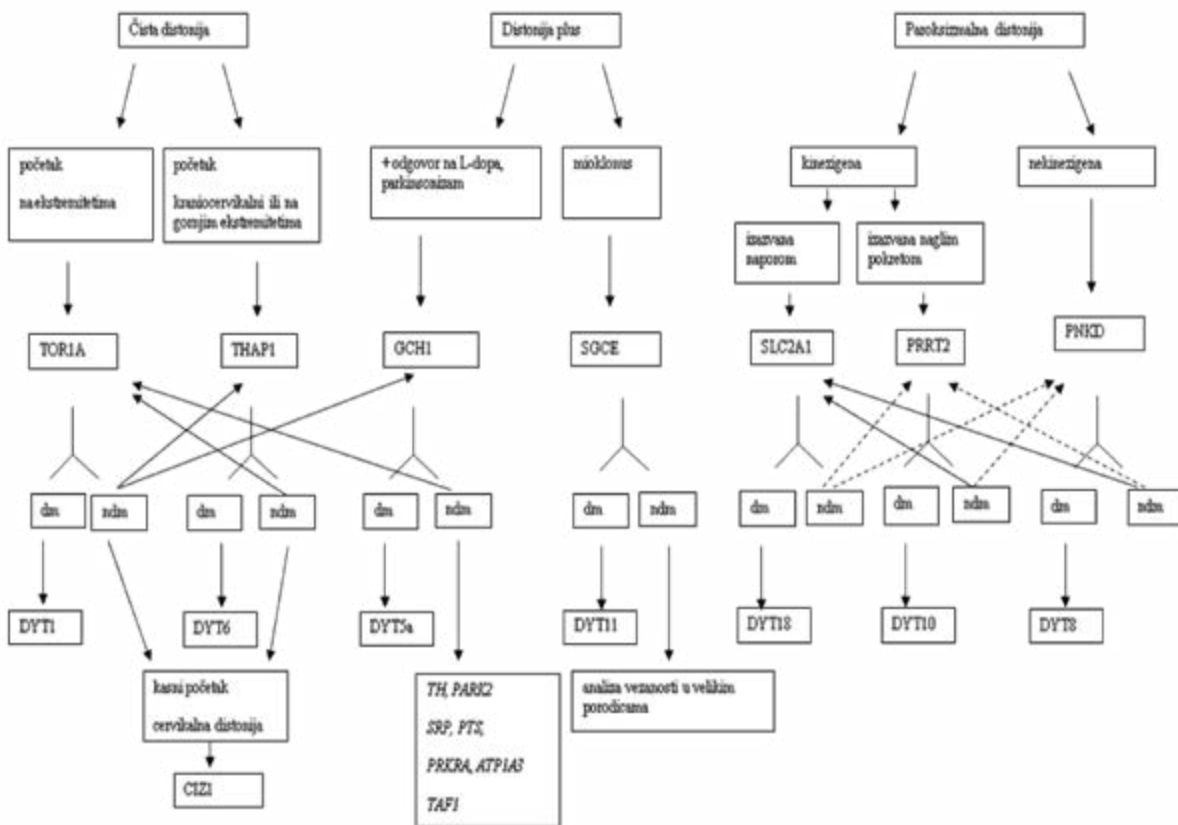
hemidistoniju i 50 generalizovanu distoniju. Ukupno 44 pacijenta su imala simptome miokloničke distonije, a njih 10 simptome paroksizmalne distonije.

Kod ukupno 42 osobe detektovano je ukupno 14 različitih mutacija u analiziranim genima (Slika 1). Pri tome je mutacija c.907_909delGAG u TOR1A genu detektovana kod 17 osoba (9 pacijenata i 8 asimptomatskih članova porodica), u THAP1 genu je detektovano 5 različitih mutacija (c.-220C>T, c.62C>G, c.85C>T, c.109_132dupl, c.496G>A) kod 12 osoba (7 pacijenata i 5 asimptomatskih srodnika), u GCH1 genu su detektovane 4 različite

mutacije (delecija egzona 1, c.228delG, c.470T>C, c.626+1G>A) kod 9 osoba (8 pacijenata i 1 asimptomatski član porodice), u SGCE genu su detektovane 2 različite mutacije (c.709C>T, c.966delT) kod 2 pacijenta. U PNKD i SLC2A1 genima detektovana je po jedna mutacija (c.26C>T u PNKD i c.516delG u SLC2A1). Učestalost mutacija nije odstupala od učestalosti očekivane na osnovu dosadašnjih podataka u literaturi. Od ukupnog broja detektovanih mutacija, njih 6 (c.-220C>T, c.62C>G i c.109_132dupl u THAP1 genu, c.228delG i c.470T>C u GCH1 genu, c.516delG u SLC2A1 genu) do sada nije opisa-



Slika 1 – Elektroferogrami na kojima se vide nukleotidne promene u sekvenci a) THAP1 gena (c.62C>G, egzon 1); b) GCH1 gena (c.470T>C, egzon 3); c) SGCE gena (c.966delT, egzon 7); d) PNKD gena (c.26C>T, egzon 1); e) SLC2A1 gena (c.516delG, egzon 4)



Slika 2 – Predlog dijagnostičke procedure za primarne distonije; dm – detektovana mutacija, ndm – nije detektovana mutacija; Modifikovana šema iz Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain*, 2009; 132:2005–25 [9] na osnovu naših rezultata

no u literaturi. Fenotipska prezentacija kod svih bolesnika sa mutacijom je odgovarala spektru kliničkih manifestacija koji se opisuje u literaturi za odgovarajuće tipove distonije.

Formirana je šema za genetsko testiranje primarnih distonija u našoj populaciji (Slika 2). Prema ovoj šemi, prvi korak u analizi treba da bude testiranje: a) na DYT1, kod bolesnika sa čistom distonijom i ranim početkom bolesti, b) na DYT6, kod bolesnika sa početkom simptoma na kranio-cervikalnom regionu ili gornjim ekstremitetima, c) na DYT5a, kod svih bolesnika sa distonijom i povoljnim odgovorom na L-dopa, d) na DYT11, kod bolesnika sa mioklonizmima i povoljnim odgovorom na alkohol, e) na DYT8, kod bolesnika sa paroksizmalnom nekinezigenom distonijom, f) na DYT18, u slučaju da se radi o paroksizmalnoj, naporom izazvanoj distoniji ili g) na DYT10, u slučaju kinezigene forme paroksizmalne dis-

tonije izazvane naglim pokretom. S obzirom na izraženu fenotipsku varijabilnost kod distonija, nakon negativnih rezultata testiranja u prvom koraku, predlaže se da se u drugom koraku vrši testiranje na prisustvo mutacija u genima koji izazivaju isti tip distonije, a u slučaju dopa-reaktivne distonije i na gene odgovorne za pojavu čiste distonije.

Reference

1. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol*. 1998; 78:1–10.
2. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 780–90.
3. Ghezzi D, Viscomi C, Ferlini A, Gualandi F, Mereghetti P, DeGrandis D. et al. Paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia is caused by mutations of the MR-1 mitochondrial targeting sequence. *Hum Mol Genet*. 2009; 18: 1058–64.
4. Wider C, Melquist S, Hauf M, Solida A, Cobb SA, Kachergus JM. et al. Study of a Swiss dopa-responsive dystonia family with a deletion in GCH1: redefining DYT14 as DYT5. *Neurology*, 2008; 70: 1377–83.
5. Weber Y, Kamm C, Suls A, Kempfle J, Kotschet K, Schule R. et al. Paroxysmal choreoathetosis/spasticity (DYT9) is caused by a GLUT1 defect. *Neurology*, 2011; 77:959–64.
6. Brüggemann N, Klein C. Genetics of primary torsion dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010 May; 10: 199–206.
7. Norgren N, Mattson E, Forsgren L, Holmberg M. A high-penetrance form of late-onset torsion dystonia maps to a novel locus (DYT21) on chromosome 2q14.3-q21.3. *Neurogenetics*, 2011; 12: 137–43.
8. Lohmann K, Klein C. Genetics of dystonia: what's known? What's new? What's next? *Mov. Disord*. 2013 Jun 15;28(7): 899–905. doi: 10.1002/mds.25536.
9. Müller U. The monogenic primary dystonias. *Brain*, 2009; 132: 2005–25.

NEUROLOGIJA I UMETNOST

Neuromišićne bolesti u vizuelnim umetnostima – serija slučajeva

Autor: Stojan Perić

Klinika za neurologiju, KCS, Beograd

Uvod

Bolest, kao i zdravlje, predstavlja neizostavni deo života, tako da ne čudi činjenica da su mnogi umetnici kroz istoriju bili inspirisani različitim oboljenjima, naročito onima koja čine ljudsku dušu i telo drugačijim od uobičajenog. Neuromišićne bolesti su odličan primer oboljenja kod kojih je telesni nedostatak po pravilu veoma očigledan. Neretko su umetnici svojim delima precizno prikazivali određene bolesti, čak i pre nego što su one bile zvanično opisane u medicinskoj literaturi. Neki od umetničkih prikaza neuromišićnih bolesti su dati sa takvim detaljima, da se sa njih može učiti neurološka propedeutika. Čak i danas, kada se o većini neuromišićnih bolesti zna veoma mnogo, pojedina dela i dalje ostavljaju veliki utisak na posmatrača, namećući pitanje koliko smo spremni da prihvatimo ljude sa specijalnim potrebama.

Inspiracija navedenim činjenicama je dovela do ideje da se u tematski ciljanom radu dà pregled interesantnih slučajeva bolesnika sa različitim neuromišićnim bolestima (bolestima perifernih nerava, neuromišićne spojnice i mišića) prikazanih u različitim formama vizuelnih umetnosti (slikarstvu, skulpturi, fotografiji i filmu). Neki od prikaza su očigledni primeri određenih neuromišićnih oboljenja, dok je u drugim slučajevima veza samo na nivou interesantne spekulacije.

Hirovi, Fransisko Goja

Fransisko Goja (1746–1828) je bio maštovit avangardni španski slikar, ali istovremeno i hroničar svoga vremena, veliki posmatrač koji je na svojim platnima živopisno prikazao socijalnu i kulturološku situaciju u Španiji s kraja XVIII i početka XIX veka. S obzirom da je i sâm bio dugogodišnji bolesnik, a da je od njegovo troje dece samo jedno doživelo punoletstvo, Goja je imao veliko razumevanje za bolesne. U seriji gravura pod nazivom *Hirovi* (*Los Caprichos*) kulminira njegova zainteresovanost



Slika 1 – Crtež *Culpable miseria*, Album C serije *Hirovi*, autor Fransisko Goja

za medicinsku tematiku. Na crtežu broj 22 pod nazivom *Culpable miseria* (iz Albuma C), Goja prikazuje prosjaka sa tankim potkolenicama, izdubljenim stopalima i čekićastim palčevima, koji najverovatnije boluje od hereditarne senzomotorne polineuropatije (Slika 1). Crtež potiče iz perioda od 1803. do 1824. i najmanje 62 godine prethodi prvom stručnom opisu Šarko-Mari-Tutove bolesti iz 1886. godine [1].

Kristinin svet, Endru Vajet

Slika 2 – *Kristinin svet*, autor Endru Vajet

Poznati američki slikar Endru Vajet (1917–2009) naslikao je remek-delo američkog slikarstva i jednu od najznačajnijih slika prve polovine XX veka, *Kristinin svet* (Slika 2). Slika je deo stalne postavke Muzeja moderne umetnosti (MOMA) u Njujorku. Ona prikazuje Vajetovu komšinicu i prijateljicu Kristinu Olson, koja je zbog neobjašnjive mišićne hipotrofije i slabosti veći deo vremena provodila u kući. Vajet je uhvatio trenutak dok Kristina puže kroz sasušeno polje kako bi došla do groba svojih roditelja. Već sa tri godine je neobično hodala, a sa 26 je mogla da napravi samo nekoliko koraka bez pridržavanja, a potom se javila i slabost u šakama. Obično joj se pripisuje dijagnoza poliomijelitisa, što

je malo verovatno s obzirom na progresivni karakter bolesti i generalizovane mišićne atrofije. Verovatnije je da se radilo o spinalnoj mišićnoj atrofiji, mišićnoj distrofiji sa distalnim slabostima ili eventualno o Šarko-Mari-Tutovoj bolesti. Iako konačna dijagnoza ostaje nepoznata, slika fascinira posmatrača. Ona ukazuje da je, iako naizgled beznadežan i ograničen bolešću, Kristinin svet zapravo neograničen zahvaljujući njenoj snažnoj volji za životom [2].

Drakula, Bela Lugoši



Slika 3 – Bela Lugoši kao Drakula u istoimenom filmu iz 1931. godine

Bela Lugoši (1882–1956) je bio prva horor zvezda zahvaljujući živopisnoj ulozi grofa Drakule na Brodveju i u istoimenom filmu iz 1931. godine. Sa neurološke strane, grof Drakula je neobičan lik – povremeno lucidan, povremeno psihotičan, smeta mu sunčeva svetlost, ima neobičan raspored maljavosti na glavi i šakama, „viseću šaku” i, povrh svega, pije krv (Slika 3). Iako na prvi pogled dijagnoza porfirije deluje adekvatno, svi Drakulini simptomi se ne uklapaju ni u jedan tip ove bolesti. Akutna intermitentna porfirija (AIP) se karakteriše epizodama psihotičnosti i povoljnim odgovorom na terapiju hematinom, ali ove osobe nisu fotosenzitivne i nemaju izgled vampira, dok polineuropatija u AIP podseća na akutni poliradikuloneuritis. Hereditarna koproporfirija je klinički slična AIP, ali se ponekad mogu javiti znaci blage fotosenzitivnosti. *Porphyria variegata* (PV) se kod nekih bolesnika ispoljava kao encefalopatija, dok su kod drugih dominantne kožne promene i znaci blage fotosenzitivnosti, ali polineuropatija kod PV se ispoljava u vidu akutnih napada. *Porphyria cutanea tarda* (PCT) je najčešći oblik porfirije i karakteriše je fotosenzitivnost sa pojavom kožnih prome-

na, uključujući i pojačanu maljavost, ali bez encefalopatije i polineuropatije. Retka autozomno-recesivna kongenitalna eritropoetička porfirija (KEP, Gunterova bolest) uzrokuje fotosenzitivnost očiju i kože, uz izražene promene na koži koje dovede do dramatičnih mutilacija, uz hipertrichoza u vidu lanugo dlaka i ponekad fluorescentno crvenih zuba, ali u KEP se ne javljaju periferne niti centralne neurološke komplikacije. Dakle, nijedna nasledna porfirija ne objašnjava u potpunosti neurološki nalaz kod grofa Drakule.

Sa druge strane, poznato je da trovanje olovom na osnovu kliničke slike i biohemijskih karakteristika ima sličnosti sa porfirijom, usled čega se može smatrati stečenim oblikom ove bolesti. Tipična klinička slika podrazumeva abdominalni bol, anemiju i neurološke manifestacije (kod dece dominira encefalopatija, kod odraslih periferna neuropatija). Periferna neuropatija je izraženija na rukama, predominantno je motorna i klasično zahvata *n. radialis*, dajući bilateralnu „viseću šaku”. Postoji i logično objašnjenje uzroka trovanja olovom kod grofa Drakule. U brojnim filmovima on izlazi iz mrtvačkog kovčega, tako da je moguće da je u nedostatku hrane Drakula jeo boju bogatu olovom kojom su se nekada iznutra farbali kovčezii [3].

Mona Liza, Leonardo da Vinči

Leonardo da Vinči (1452–1519) je autor naj-



Slika 4 – Mona Liza, autor Leonardo da Vinči

poznatije slike na svetu, na kojoj je prikazana mlada žena zagonetnog osmeha (Slika 4). Međutim, iako svaki neobičan osmeh nije uzrokovan bolešću, čini se da osmeh Mona Lize (uz slabije razvlačenje uglova usta, praćen slabošću mišića čela) može upućivati na dijagnozu bilateralne Belove paralize. Naravno, na osnovu ovakve kliničke ekspresije se ne može zaključivati o njenom uzroku, ali je moguće da je u pitanju stanje posle akutnog poliradikuloneuritisa ili meningitisa, lajmska bolest, sarkoidoza, obostrani neurofibromi ili nešto drugo [4].

Vukodlak, Lon Čejni Mlađi



Slika 5 – Lon Čejni Mlađi kao Vukodlak u istoimenom filmu iz 1941. godine

Lon Čejni Mlađi (1906–1973) sjajno je odigrao Vukodlaka u istoimenom filmu iz 1941. godine. Do sada su Vukodlaku dodeljivane različite dijagnoze, uključujući porfiriju, hereditarnu hipertrihozu i različita endokrinološka oboljenja. Međutim, u obzir nije uzet veoma značajan simptom – teška i verovatno životno ugrožavajuća slabost mišića, što je ubedljivo prikazano na slici na kojoj Frankenštajnovi čudovište neobično lako, bez otpora savladava Vukodlaka (Slika 5). Iz tog razloga u obzir dolazi dijagnoza osteosklerotičnog mijeloma i posledični POEMS. Akronim POEMS podrazumeva hroničnu demijelinizacionu Polineuropatiju sa predominantnom afekcijom motornih vlakana, Organomegaliju, Endokrinopatiju, Monoklonski protein i kožne promene (*skin lesions*). Kožne promene kod POEMS uključuju hiperpigmentacije na koži, pojačanu maljavost u predelu ekstremiteta i trupa u vidu jakih, crnih dlaka, pojavu batičastih prstiju i belilo noktiju. Pored toga, često se javlja edem na nogama. Endokrinološki poremećaji dovode do atrofije testisa, impotencije i ginekomastije [3].

Nasmejani Italijan, Kanut Rusjecki



Slika 6 – *Nasmejani Italijan*, autor Kanut Rusjecki

Na slici *Nasmejani Italijan* prikazan je portret simpatičnog nepoznatog Italijana, kojeg je 1823. naslikao poznati litvanski slikar, Kanut Rusjecki (1800–1860), za vreme svojih studija u Rimu. Na ovoj slici uočavamo znake mijastenije gravis – izraženu asimetričnu semiptozu, kompenzatornu kontrakciju *m. frontalis* i transversalni osmeh (Slika 6). Impresivno je da je Rusjecki prikazao bolesnika

sa mijastenijom gravis više od pola veka pre prvih opisa bolesti koje su dali Semjuel Vilks 1877. i Vilhelm Hajnrh Erb 1878. godine [5].

Frankenštajnovi čudovište, Boris Karlof



Slika 7 – Boris Karlof kao Frankenštajnovi čudovište u filmu *Frankenštajn* iz 1931. godine

U prvoj ekranizaciji romana *Frankenštajn* spisateljice Meri Šeli, Boris Karlof (1887–1969) igra Frankenštajnovi čudovište, koje ima upadljiv neurološki simptom – asimetričnu bilateralnu semiptozu koja fluktuiraju do potpune ptoze, naročito na jakom svetlu, koje uzrokuje zagrevanje (Slika 7). Meri Šeli veliki deo romana pripoveda kroz reči samog čudovišta, koje navodi svoje dodatne simptome u nekoliko navrata: „Osetio sam toliku malaksalost i slabost da sam skoro pao na zemlju“; „Izdali su me udovi i pao sam“; „Toliko sam se zamorio da sam pao u mokru travu“. Čudovište se žali i da otežano govori, što ukazuje na zahvaćenost bulbarne muskulature. Dakle, Frankenštajnovi čudovište ima zamor i slabost mišića ekstremiteta, bulbarnu slabost i očiglednu fluktuirajuću semiptozu. Dijagnoza mijastenije gravis je očigledna. Postavlja se pitanje zašto bi jedno unikatno čudovište imalo tako retku neurološku bolest. Objasnjenje leži u načinu na koji je dr Frankenštajn kreirao svoje čudovište. Naime, on je sakupljao različita tkiva i organe sa brojnih kadavera, sklopio ih u celinu, a potom oživeo svoju kreaciju pomoću električne struje. Nastalo na ovakav način, Frankenštajnovi čudovište je idealan kandidat za bolest kalema protiv domaćina (*graft versus host disease*). Autoimuna mijastenija gravis je još početkom osamdesetih godina opisana kao moguća hronična komplikacija transplantacije kostne srži [3].

Statue Akhenatena



Slika 8 – Statue egipatskog faraona Akhenatena iz doba Novog kraljevstva

Egipatske statue i reljefi iz XIV veka pre nove ere predstavljaju egipatskog faraona Akhenatena, muža čuvene Nefertiti, na neobičan način. Do ovog doba svi faraoni su prikazivani kao superiorna bića u svakom smislu, uključujući i fizički izgled. Međutim, Akhenatenovi portreti prikazuju čoveka dugog lica, istanjenih obraza, poluotvorenih usta i spuštenih kapa (Slika 8). Na nekoliko reljefa uočavaju se i distalne hipotrofije mišića nogu. Na nekim skulpturama faraon ima dug i tanak vrat, tzv. labudov vrat. Neki istoričari umetnosti smatraju da je umetnost Novog kraljevstva bila neuobičajeno realistična za stari Egipat, dok drugi navode da je moguće da je prezentacija faraona zapravo odraz umetničkog stila toga doba, a ne njegove fizičke bolesti. Davana su različita objašnjenja za faraonov izgled. Na osnovu statua i reljefa, najskloniji smo da verujemo da je Akhenaten imao miotoničnu distrofiju. Za konačnu potvrdu dijagnoze bila bi neophodna molekularno-genetska analiza DNK dobijene iz faraonove mumije. Međutim, za sada se ne može pouzdano reći da li je neka od pronađenih mumija Novog kraljevstva zapravo Akhenatenova [6].

Ponosno meso, Sali Man

Sali Man (1951–) je jedna od najznačajnijih američkih umetničkih fotografkinja današnjice. Njene glavne teme su porodica, deca, pejzaži. U svojoj seriji fotografija iz 2009. godine pod nazivom *Ponosno meso*, Sali Man prikazuje odnos muž–žena, roditelj–dete, umetnik–model i život–smrt kroz fotografije svog tridesetdevetogodišnjeg supruga Larija, koji boluje od progresivne mišićne distrofije od svojih dvadesetih godina (Slika 9). Foto-



Slika 9 – Izbor fotografija iz serije *Ponosno meso* autorke Sali Man

grafije su napravljene aparatom sa početka XX veka i izrađene u tehnici iz XIX veka, čiji su rezultat veliki negativni na staklu, ne na fotografskom filmu, što postavlja savremenu temu i vanvremenski koncept. Fotografije detaljno prikazuju igru svetlosti i tame na Larijevom telu, na kom je očigledna hipotrofija mišića, ali i ono što se krije duboko ispod kože – veza muškarca i žene puna iskrenosti, nežnosti, senzualnosti, seksualnosti i patnje. Iako je na slikama vidljivo fizičko propadanje čoveka koji je nekada bio visok i zgodan advokat i kovač, očigledna je njegova borba sa mišićnom distrofijom koju stoički podnosi, slično kao na antičkim figurama koje gledaju direktno smrti u oči. Sama autorka navodi da je ovaj ciklus najpre jedna ljubavna priča. Ipak, *Ponosno meso* neumitno podseća da ljudi i stvari koje volimo jednom moraju da nestanu. Istovremeno, fotografije imaju i širu društvenu poruku. One provociraju posmatrača namećući pitanje koliko je društvo zaista spremno da bez predrasuda prihvati ljude sa očiglednim telesnim nedostatkom [7].

Zaključak

Analizirana umetnička dela naravno da ne predstavljaju konačnu listu prikaza neuromišićnih bolesti, ali je cilj autora bio da ovim tekstom podstakne čitaoca na dalje istraživanje i usmeravanje pažnje i na druge, naizgled manje značajne aspekte umetničkih dela koja prikazuju objektivnan život. Istovremeno, ističe se potreba da lekari u svakodnevnom kliničkom radu posmatraju svoje bolesnike sa istančanim osećajem za detalje i da razmišljaju o neuromišićnim bolestima u širem društvenom kontekstu.

Reference

1. Perez-Trullen JM, Gimenez-Muñoz A, Roche JC, Campello I, Garcia Gomara MJ, Sanchez Valiente S. Goya and a possible first visual representation of Charcot-Marie-Tooth disease. *Muscle Nerve*. 2012; 45(5): 766–7.
2. Pascuzzi RM, Brooks JO. Neurology in the Art Museum: Andrew Wyeth's *Christina's World*. *Seminars in neurology*, 2000; 20(2): 255–9.
3. Pascuzzi RM. Pearls and Pitfalls in the Horror Cinema. *Seminars in neurology*, 1998; 18(2): 267–73.
4. Goldblatt D. That Strangeness in your Smile. *Seminars in neurology*, 1990; 10(1): 103–5.
5. Budrys V. A Portrait of Myasthenia Gravis? *Eur Neurol*, 2005; 54: 240–1.
6. Cattainoa G, Vicariob L. Myotonic Dystrophy in Ancient Egypt. *Eur Neurol*, 1999; 41: 59–63.
7. Aperture. "Sally Mann – Proud Flesh." Web. 16 April, 2015. Retrieved from: <http://aperture.org/shop/sally-mann-proud-flesh-book>.

PRIKAZ SLUČAJA

Selektivna amigdalohipokampektomija kod pacijentice sa farmakorezistentnom epilepsijom i hipokampalnom sklerozom

Autori: Nataša Pejanović-Škobić¹, Davor Batinić¹, Inge Klupka-Sarić¹, Sandra Lakičević¹, Marijana Karlović-Vidaković², Marija Bender¹, Ivana Mihalj¹

1 Klinika za neurologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar

2 Klinički zavod za radiologiju, Sveučilišna klinička bolnica Mostar

Uvod

Transsilvijska selektivna amigdalohipokampektomija (SAH) operativna je tehnika koja je dizajnirana da bi se poštedilo moždano tkivo tijekom kirurškog zahvata kod pacijenata s epilepsijom mezijalnog temporalnog režnja [1].

Indikacija za operativni tretman epilepsije jeste potpuni prekid epileptičkih napadaja kod pacijentice sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom kroz najmanje dvije godine nakon operacije. No, ono što je također veoma važan čimbenik ishoda operacije jesu ishodi vezani uz pažnju, verbalnu memoriju i skor neuropsihološkog testiranja kod ovih pacijenata nakon kirurškog liječenja epilepsije mezijalnog temporalnog režnja [2,3].

Prikaz bolesnika

Prikazat ćemo slučaj pacijentice starosne dobi 35 godina, dešnjakinje, koja boluje od epilepsije od 17. godine života. Rođenje, natalni i perinatalni period, kao i rani psihomotorni razvoj protekli su uredno. Nema podataka o febrilnim konvulzijama, infekciji središnjeg živčanog sustava, traumi glave ili prethodnom neurokirurškom zahvatu. Pacijentica je imala nekoliko vrsta aura, koje je opisala kao tipične uzlazne senzacije u epigastriju, jako često u vidu abdominalne boli. Ono što je također navela je česti osjećaj bezrazložnog straha, koji ponekad prethodi napadaju, ali jako često se javlja i bez napadaja, a opisivala je i psihičke aure po tipu fenomena *déjà vu*.

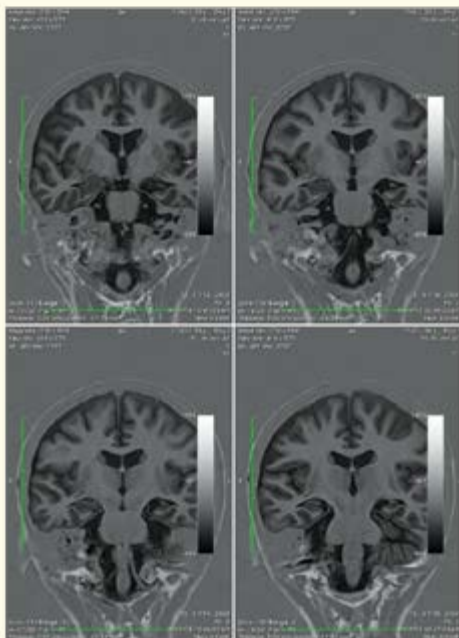
Što se tiče samih napadaja, podatke smo dobili od očevidaca, koji opisuju epizode zagledavanja, uz zastoj trenutne aktivnosti, povremeno nakon toga uslijedi verzija glave (ne uvijek). Pacijentica je za to vrijeme bez mogućnosti uspostave verbalnog kontakta, što najčešće potraje 1–2 minute, nakon čega bude konfuzna kroz 3–5 minuta. Postoji također i podatak o postiktalnoj afaziji. Ovakve napadaje je imala 3–4 puta mjesečno, ponekad i češće. Dva do tri puta godišnje imala je progresiju napada u sekundarnu generalizaciju, a takvi napadaji su većinom bili noćni. Drugih tipova epileptičkih, kao niti neepileptičkih napadaja, nije zabilježeno kod ove pacijentice.

Pacijentica se liječi i od karcinoma dojke, a u prosincu 2011. godine imala je operaciju ablacije desne dojke. Nakon operacije provedena je kemoterapija, radioterapija, imunoterapija. Trenutno je pod redovitom kontrolom onkologa, nema znakova recidiva bolesti. U zadnjih dvije godine žali se na progresivno slabljenje memorije.

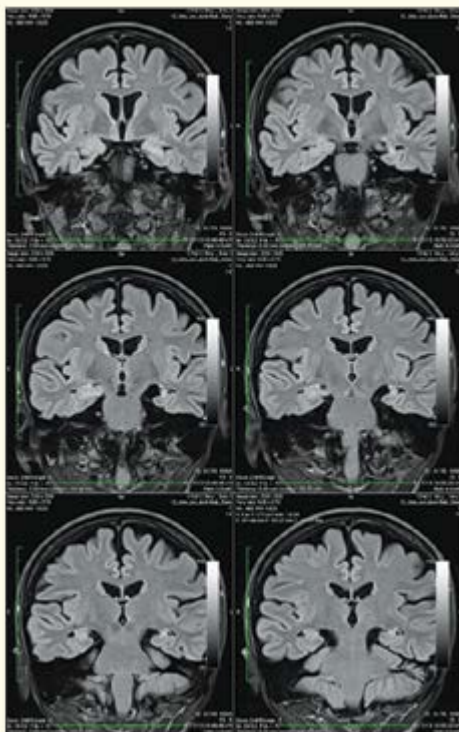
Neuropsihološko testiranje (2013.) ukazalo je na značajne poteškoće verbalne ekspresije, verbalne memorije, odgođenog prepoznavanja verbalnih podražaja, smetnje koncentracije, te blaže oštećenje vizualne memorije.

Iskušano je dosta antiepileptika u različitim kombinacijama, no niti jedna kombinacija nije bila u potpunosti uspješna, tj. ne postoji period duži od tri mjeseca da je bila bez napadaja. U prošlosti je koristila metilfenobarbital, karbamazepin, natrijev valproat, lamotrigin, topiramat, okskarbazepin, levetiracetam, klobazam. Na lamotrigin je imala generalizirani osip, te je on isključen iz terapije prije dostizanja djelotvorne doze. Posljednja terapija pred operaciju bila je: Trileptal tbl. 3x600mg, Kepra tbl. 2x1000mg, Frisium tbl. 2x10mg.

Od dijagnostičke obrade rađena je kompjutorizirana tomografija, te magnetska rezonancija mozga u nekoliko navrata, a iz tih nalaza izdvajamo MRI mozga iz 2011. godine, na kojem se opisuje pojačan signal u FLAIR sekvenci i smanjen volumen lijeve hipokampalne



Slika 1 – MRI mozga pacijentice sa lijevostranom hipokampalnom sklerozom i farmakorezistentnom epilepsijom, prije operacije (MRI 3T, T1IR sekvenca, koronarni presjeci, 3mm, smanjen volumen lijeve hipokampalne formacije ukazuje na atrofiju)



Slika 2 – MRI mozga pacijentice sa lijevostranom hipokampalnom sklerozom i farmakorezistentnom epilepsijom, prije operacije (MRI 3T, FLAIR sekvenca, koronarni presjeci, 3 mm, hiperintenzitet lijeve hipokampalne formacije i smanjen volumen)

formacije u T2 i T1IR sekvencama sugestibilan na mezijalnu temporalnu sklerozu, a temporobazalno lijevo arahnoidalna cista bez kompresije na parenhim. Na MRI mozga iz rujna 2013. godine, koji je učinjen po protokolu za epilepsije (T1 sagitalni presjeci, T2 i FLAIR aksijalni presjeci, IR aksijalni presjeci, T2 koronarni presjeci, FLAIR i IR koronarni 3mm presjeci), opisuje se abnormalni T2/FLAIR hiperintenzitet lijeve hipokampalne formacije, te redukcija volumena i arhitekture.

Na MRI mozga nije utvrđeno postojanje drugih patomorfoloških promjena u temporalnom režnju (dualna patologija), niti bilo kojem drugom režnju.

Interiktalni EEG sniman u više navrata pokazao je iznad lijeve hemisfere intermitentnu sporu delta aktivnost, lijevo temporalno intermitentnu sporu theta aktivnost, kao i izolirane šiljaste valove centrotemporalno lijevo. EEG abnormalnosti iz drugih regija mozga nije zabilježeno.

Neurološki status je bio uredan.

Pacijentica je u 11. mjesecu 2013. godine operativno liječena u Klinici za neurokirurgiju KBC Zagreb, učinjena je selektivna amigdalohipokampektomija lijevo zbog hipokampalne skleroze lijevo verificirane na MRI mozga kao izolirane patologije na MRI, fokalnih epileptiformnih abnormalnosti na EEG kao i fokalnih epileptičkih napadaja koji odgovaraju semiologiji napadaja iz mezijalnog temporalnog režnja. Operacija je protekla uredno. Postoperativni oporavak također. Patohistološki nalaz pokazao je hipokampalnu sklerozu tip 1. Nakon operacije pacijentica je imala blaže glavobolje kroz mjesec i pol dana. Na kontrolnom MRI mozga učinjenom nakon mjesec dana verificiran je manji subduralni hematoma lijevo frontoparijetalno, koji se na sljedećem kontrolnom MRI mozga nije više vidio.

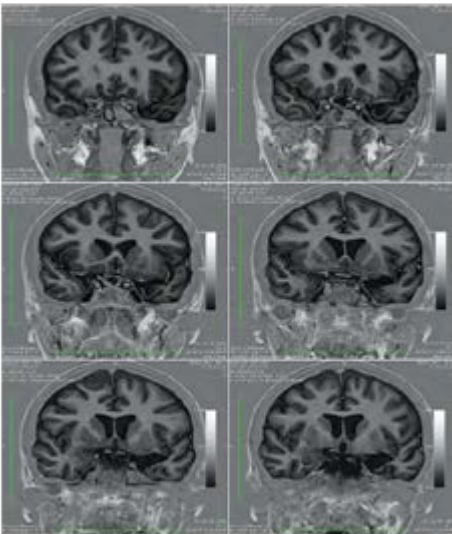
Nakon operacije nastavljena je antiepileptička terapija, uz određene korekcije. Trenutno je pacijentica na terapiji Trileptal (okskarbazepin) tbl. 3x600mg, Frisium (klobazam) tbl. 2x10mg. Keppra (levetiracetam) tablete su postupno isključene iz terapije nakon godinu dana tijekom postoperativnog perioda.

Godinu dana nakon operacije pacijentica nije imala niti jedan napadaj, niti navodi aure. Navodi

subjektivno poboljšanje raspoloženja, pažnje i pamćenja nakon operacije. Na kontrolnom neuropsihološkom testiranju nakon godinu dana rezultati su pokazali značajno poboljšanje na testu vizualne memorije, te minimalno poboljšanje na testu verbalne memorije.



Slika 3 – MRI mozga nakon operacije pacijentice sa lijevostranom hipokampalnom sklerozom i farmakorezistentnom epilepsijom (MRI 3T, T2 sekvence, koronarni presjeci, 4mm, stanje nakon selektivne amigdalohipokampektomije lijevo).



Slika 4 – MRI mozga nakon operacije pacijentice sa lijevostranom hipokampalnom sklerozom i farmakorezistentnom epilepsijom (MRI 3T, T1IR sekvence, 3 mm, stanje nakon selektivne amigdalohipokampektomije lijevo)

Diskusija

U dosadašnjim istraživanjima pokazano je da je kirurško liječenje epilepsije uzrokovane hipokampalnom sklerozom uspješno u potpunoj kontroli napadaja u 82% pacijenata nakon 12 mjeseci, u 76% pacijenata nakon 24 mjeseca, te u 64% pacijenata nakon 63 mjeseca [4].

Clusmann i suradnici u retrospektivnoj studiji usporedili su kontrolu napadaja kod pacijenata kod kojih je učinjena selektivna amigdalohipokampektomija (SAH), 2/3 prednja temporalna lobektomija (s amigdalohipokampektomijom), lateralna temporalna lezionektomija, te su dobili podjednako dobre rezultate kontrole napadaja u različitim resekcijskim grupama [2]. Paglioli i kolege izvijestili su o sličnim rezultatima u kohorti od 161 pacijenta što se tiče kontrole napadaja nakon transkortikalne SAH i prednje temporalne lobektomije [3].

Osim ovih izvješća, postoje brojne studije koje pružaju dokaze da se kontrola napadaja nakon SAH i prednje temporalne lobektomije ne razlikuje [5–8].

No, za razliku od ovih istraživanja, metaanaliza koju su proveli Josephson i suradnici pokazala je da je prednja temporalna lobektomija učinkovitija od selektivne amigdalohipokampektomije u postizanju potpune kontrole napadaja (Engel klasa 1) [9].

Što se tiče kognitivnog ishoda nakon operacije, rezultati su manje kongruentni. U studiji Clusmanna i suradnika postoperativni neuropsihološki ishod varira ovisno o primijenjenoj kirurškoj tehnici kod pacijenata s epilepsijom temporalnog režnja. Ishodi vezani uz pažnju, verbalnu memoriju i skor neuropsihološkog testiranja bili su povoljniji nakon resekcija limitiranih na epileptogenu leziju i fokus [2].

Joo i kolege uspoređivali su učinak hipokampalne resekcije i temporalne neokortikalne resekcije na kontrolu napadaja i ishod memorije kod pacijenata s epilepsijom mezijalnog temporalnog režnja i pronašli su da je veća resekcija donjeg ili bazalnog temporalnog gi-

rusa imala lošiji učinak na verbalnu memoriju kod pacijenata s epilepsijom lijevog temporalnog režnja [10].

Helmstaedter i suradnici su uspoređujući lijevostranu 2/3 prednju temporalnu lobektomiju i SAH jednu s drugom kao i sa lezionektomijom došli do zaključka da je problem 2/3 prednje temporalne lobektomije zbog hipokampalne skleroze u resekciji funkcionalnog neokortikalnog tkiva, te da je problem kod 2/3 prednje temporalne lobektomije i SAH u usporedbi sa lezionektomijom u resekciji još uvijek funkcionalnih mezijalnih struktura [11,12].

Pacijenti s epilepsijom lijevog temporalnog režnja imali su značajno lošiji ishod verbalne memorije bez obzira na kiruršku metodu. No, pacijenti kod kojih je učinjen SAH imali su značajno bolje rezultate na testu vizualne memorije, verbalne i vizualne kratkoročne memorije i vizualne radne memorije [13].

S druge strane, brojne studije nisu potvrdile te razlike. Kolateralna šteta kortikalnih struktura zbog kirurškog pristupa do mezijalnih struktura kod SAH razmatrana je kao posredni čimbenik između studija koje pokazuju ili ne pokazuju superiornost selektivnih pristupa nad standardnim resekcijama temporalnog režnja. Djelomično oštećenje osobito gornjeg temporalnog girusa kod metode SAH postavlja pitanje koliko je selektivna amigdalohipokampektomija uistinu selektivna [14,15].

Ova metoda pokazala se uspješnom u izboru za kirurško liječenje naše pacijentice sa farmakorezistentnom epilepsijom mezijalnog temporalnog režnja. Treba napomenuti da je metoda selektivne amigdalohipokampektomije zahtjevnija od tehnike prednje temporalne lobektomije, tako da će rezultati ovisiti i o obučeniosti i iskustvu kirurga u ovoj kirurškoj tehnici, što uveliko pridonosi odluci o izboru za jednu ili drugu kiruršku metodu.

Reference

1. Morino M, Uda T, Naito K, Yoshimura M, Ishibashi K, Goto T. et al. Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampotomy versus anterior temporal lobectomy. *Epilepsy & Behavior*, 2006; 9(1): 95–100.
2. Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R. et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurosurgery*, 2002; 97(5): 1131–41.
3. Paglioli E, Palmieri A, Portuquez M, Paglioli E, Azambuja N, da Costa JC. et al. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. *Journal of Neurosurgery*, 2006; 104(1): 70–8.
4. Lowe AJ, David E, Kilpatrick CJ, Matkovic Z, Cook MJ, Kaye A. et al. Epilepsy surgery for pathologically proven hippocampal sclerosis provides long-term seizure control and improved quality of life. *Epilepsia*, 2004; 45(3): 237–42.
5. Renowden SA, Matkovic Z, Adams CB, Carpenter K, Oxbury S, Molyneux AJ. et al. Selective amygdalohippocampotomy for hippocampal sclerosis: postoperative MR appearance. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, 1995; 16(9): 1855–61.
6. Arruda F, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Villemure JG, Jones-Gotman M. et al. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampotomy or temporal lobe removal. *Annals of Neurology*, 1996; 40(3): 446–50.
7. Grivas A, Schramm J, Kral T, von Lehe M, Helmstaedter C, Elger CE. et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia*, 2006; 47(8): 1364–72.
8. Sindou M, Guenet M, Isnard J, Rylvlin P, Fischer C, Mauguier F. Temporomesial epilepsy surgery: outcome and complications in 100 consecutive adult patients. *Acta Neurochirurgica*, 2006; 148(1): 39–45.
9. Josephson CB, Dykeman J, Fiest KM, Liu X, Sadler RM, Jette N. et al. Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*, 2013; 80(18): 1669–76.
10. Joo EY, Han HJ, Lee EK, Choi S, Jin JH, Kim JH. et al. Resection extent versus postoperative outcomes of seizure and memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 2005; 14(8): 541–51.
11. Helmstaedter C, Elger CE, Hufnagel A, Zentner J, Schramm J. Different effects of left anterior temporal lobectomy, selective amygdalohippocampotomy, and temporal cortical lesionectomy on verbal learning, memory, and recognition. *Journal of Epilepsy*, 1996; 9(1): 39–45.
12. Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K, Gleissner U, Elger CE. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain and Cognition*, 1997; 35(1): 110–31.
13. Wendling AS, Hirsch E, Wisniewski I, Davanture C, Ofer I, Zentner J. et al. Selective amygdalohippocampotomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, 2013; 104(1-2): 94–104.
14. Helmstaedter C, Van Roost D, Clusmann H, Urbach H, Elger CE, Schramm J. Collateral brain damage, a potential source of cognitive impairment after selective surgery for control of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2004; 75(2): 323–6.
15. Helmstaedter C, Richter S, Roske S, Oltmanns F, Schramm J, Lehmann TN. Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampotomy versus selective amygdalohippocampotomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2008; 49(1): 88–97.

DA LI STE ZNALI?

Mocartov efekt je pojam nastao nakon što su 1993. godine objavljeni rezultati istraživanja grupe naučnika sa Univerziteta u Kaliforniji, po kojima kratkotrajno slušanje Mocartove sonate K488 dovodi do privremenog poboljšanja spacio-temporalnih mogućnosti kod ispitanika. Ovi su rezultati izazvali kontroverzne reakcije stručne javnosti, ali su i pored toga učvrstili javno mišljenje da slušanje klasične muzike povećava inteligenciju.

Rauscher FH, Shaw GL, Ky KN. Music and spatial task performance. *Nature*, 1993 Oct 14; 365(6447): 611.

Ho C, Mason O, Spence C. An investigation into the temporal dimension of the Mozart effect: evidence from the attentional blink task. *Acta Psychol (Amst)*. 2007 May; 125(1): 117–28. Epub, 2006 Aug 30.

Jenkins JS. The Mozart effect. *J R Soc Med*. 2001 Apr; 94(4): 170–2.

REVIJALNI RAD

*Klinička i biološka heterogenost amiotrofične lateralne skleroze***Autor:** Zorica Stević*Klinika za neurologiju, KCS, Beograd*

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je retko fatalno progresivno neurodegenerativno oboljenje koje nastaje usled selektivnog oštećenja motornih neurona moždane kore, moždanog stabla i kičmene moždine [1]. Za razliku od klasične definicije, dve decenije kasnije ALS se označava kao multifaktorijalni sindrom i multisistemska bolest sa postojanjem osim motornih, i ekstrapotornih promena u frontotemporalnom korteksu, hipokampusu, talamusu, substanciji nigri, spinocerebelarnom traktu, dorzalnim kolumnama i perifernim nervima [2]. Etiologija ALS nije poznata, ali je izvesno da je kompleksna bolest u kojoj postoji uzajamna interakcija različitih faktora sredine i multiplih gena. Neurodegeneracija kod ALS odraz je povezanosti glutamatne ekscitotoksičnosti, oksidativnog oštećenja, narušenog aksonalnog transporta, akumulacije brojnih intracelularnih agregata i mitohondrijalne disfunkcije sa smanjenjem energetske kapaciteta. U ovom nezaustavljivom procesu aktivirana mikroglija sa proinformativnim molekulima ima dodatni citotoksični efekat [3].

Glavna klinička karakteristika ALS je progresivna mišićna slabost u više regiona tela, i nastaje kao posledica degeneracije gornjeg i donjeg motornog neurona (GMN i DMN), koja se sumira u prosoru i vremenu.

Tipično, ALS počinje fokalnom slabošću i hipotrofijom malih mišića šake i podlaktice, spasticitetom nogu i generalizovanom hiperrefleksijom koja se registruje kod 70% pacijenata. Ovakav početak bolesti poznat je kao spinalni ili ekstremitetni. Kod oko 20% pacijenata registruje se bulbarni početak ALS sa dizartrijom i disfagijom kao prvim simptomima, koje su odraz bulbarne i pseudobulbarne paralize. ALS može početi samo znacima oštećenja GMN ili DMN ili, još ređe, znacima respiratorne insuficijencije zbog slabosti respiratorne muskulature. ALS se javlja najčešće između 55. i 65. godine, i češća je kod muškaraca u odnosu

na žene: 1,3–1,5:1 [4]. Prosečna godišnja stopa incidencije je između 1,5–2,7/100 000, a prevalencija 2,7–7,4/100 000 [4]. Nezavisno od prvih simptoma, u vremenskom periodu od tri do pet godina najveći broj pacijenata razvija kompletnu kliničku sliku bolesti sa znacima progresivne respiratorne insuficijencije, koja je najčešći uzrok smrti. Duže od pet godina živi oko 20% ALS bolesnika.

Familijarna ALS (FALS) se registruje kod 5–10%, pri čemu se fenotipovi bitnije ne razlikuju u odnosu na 90% sporadične ALS (SALS), ali isto tako jedan genotip uslovljava različite fenotipove [5].

Različiti stepen oštećenja GMN i DMN može biti udružen sa drugim sistemskim manifestacijama kao što su kognitivni poremećaji, ekstrapiramidni znaci koji upotpunjavaju spektar fenotipske heterogenosti ALS [5].

ALS FENOTIPOVI

Zajedničko ispoljavanje znakova oštećenja GMN i DMN u dva ili tri regiona, sa progresijom u vremenskom periodu od najmanje šest meseci, usmeravaju kliničara na ALS [6]. Problem u dijagnostici predstavlja atipično ispoljavanje bolesti kada postoje znaci oštećenja ili samo GMN ili DMN sa različitim stepenom progresije. Kod ovih pacijenata postoji dilema u vreme postavljanja dijagnoze da li će se tokom vremena javiti znaci udružene lezije GMN i DMN ili ne. U Tabeli 1 prikazane su osnovne kliničke karakteristike svih varijanti tj. fenotipova SALS [4].

Primarna lateralna skleroza

Primarna lateralna skleroza (PLS) predstavlja sindrom sa fenotipom koji karakteriše isključivo oštećenja GMN [7]. Predstavlja 5% primarnih SALS. Kod polovine pacijenata početak je postepen, asimetričan na donjim ekstremitetima, iako je moguć i multifokalni početak. Najčešće se klinički prezentuje kao spastična kvadripareza sa dominantnom slabošću i spasticitetom na nogama uz znak pseudobulbarne paralize. Za dijagnozu PLS ne postoje jasno definisani *El Escorial* dijagnostički kriterijumi. Vrlo je važno isključiti druge bolesti sa znacima lezije GMN. Nakon razvoja kompletne kliničke slike, u periodu od nekoliko godina, usporava se pro-

Varijante/podtipovi ALS	GMN	DMN	Fronto-temporalna degeneracija	Bulbarni mišići	Ekstremiteti Mišići	Kortikalni poremećaji i ponašanje
ALS tipična klinička slika	++	++	+/-	++	++	+/-
PLS	++++	+/-	+/-	++	++	+/-
PMA	+/-	++++	+/-	+/-	++++	+/-
Bulbarni početak ALS						
Bulbarna varijanta	+/-	++++	+/-	++++	+/-	+/-
Pseudobulbarna varijanta ALS	++++	+/-	+/-	++++	+/-	+/-
Spinalni/ekstremitetni početak ALS	++	++	+/-	+/-	++++	+/-
<i>Flail arm</i> ili <i>flail leg</i> ekstremitetne varijante	+/-	++++	+/-	+/-	++++	+/-
Hemiplegična varijanta Milsova varijanta	++++	+/-	+/-	+/-	++++	+/-

Tabela 1 – Različiti fenotipovi ALS

gresija bolesti. Dijagnozu PLS potvrđujemo ukoliko nakon četiri godine od registrovanja oštećenja GMN na EMG nalazu ne postoje znaci denervacije tj. aktuelne lezije DMN. Prognoza PLS je značajno bolja od tipične ALS, sa preživljavanjem u rasponu od 10 do 20 godina [8]. Udruženost sa FT demencijom je kao i kod tipične ALS [9,10].

Progresivna mišićna atrofija

Progresivna mišićna atrofija (PMA) počinje fokalnom asimetričnom hipotrofijom i slabošću distalnog rasporeda na GE i DE [11]. U daljem toku dolazi do generalizacije slabosti i hipotrofije koja može dovesti do flakcidne kvadriplegije. Ovo je sporadična forma bolesti sa učestalošću od 2,5 do 10% primarnih ALS sindroma. Pacijenti imaju malo bolju prognozu od tipične ALS, žive duže u proseku od jedne do tri godine. Kod 70% pacijenata posle 3–5 godina od početka dolazi do razvoja kompletne kliničke slike ALS [12].

Progresivna bulbarna paraliza

Ovaj oblik ALS se javlja sporadično, sa učestalošću od oko 2–5%. Starije žene češće

oboljevaju u odnosu na muškarce. U kliničkoj slici dominira bulbarna paraliza sa progresivnom dizartrijom, disfagijom. Kod oko polovine pacijenata postoje i znaci pseudobulbarne paralize, sa afektivnom inkontinencijom [13]. Ređe, bolest počinje pseudobulbarnom paralizom, na koju se nadovezuju, u kraćem vremenskom periodu, znaci bulbarne paralize. Postoji veća učestalost depresije, kognitivnih poremećaja. Nema značajne razlike u dužini preživljavanja ukoliko bolest počinje bulbarnom ili pseudobulbarnom paralizom. Kod više od 80% pacijenata se razvija slika ALS u proseku nakon 12 (6–27) meseci, a preživljavanje je od 35 do 45 meseci [14].

Sindrom brahijalne diplegije (sindrom „lepršave“ ruke (*flail arm syndrome*), sindrom čoveka u buretu (*man-in-the-barrel syndrome*), Vulpian–Bernhardtov sindrom)

Sindrom brahijalne diplegije je varijanta SALS sa znacima lezije DMN, pri čemu se slabost i gubitak mišićne mase ispoljavaju dominantno u proksimalnoj muskulaturi ruku. Javlja se kod oko 11% obolelih od ALS, dominantno kod muškaraca (4:1). Sa razvojem bolesti u prvih 18–24 meseci dolazi do plegije obe ruke, sa atrofijom proksimalne

muskulature, uz snižene ili ugašene mišićne reflekse na rukama, bez funkcionalnog zahvatanja nogu i bulbarne muskulature. EMG ukazuje na leziju karakterističnu za ALS na GE, ali u vreme dijagnostike mogu biti prisutne i karakteristične promene na DE. Razvoj slabosti respiratorne muskulature je kasniji u odnosu na tipičnu ALS i srednje preživljavanje je 5,5–6 godina [15].

Peronealna ALS (sindrom „lepršave“ noge (*flail leg syndrome*), pseudopolineuritna forma ALS, Pjer Mari ili Patrikissova bolest)

Peronealna forma je varijanta SALS sa znacima lezije DMN na nogama, tj. sa razvojem distalne asimetrične slabosti i hipotrofije, dominantno peronealne muskulature sa ugašenim mišićnim refleksima, moguće pojačanim mišićnim refleksima na rukama, ali bez patoloških refleksa. Javlja se kod oko 6% svih obolelih od ALS, podjednako kod muškaraca i žena (1:1). Fokalne distalne promene na jednom ekstremitetu mogu trajati i do 18 meseci, a nakon toga dolazi do dalje progresije bolesti. EMG ukazuje na leziju karakterističnu za ALS na DE, ali mogu biti prisutne i karakteristične promene na GE. Ukoliko mišićni refleksi nisu pojačani na rukama, teško ih je razdvojiti od PMA. Preživljavanje je u rasponu od 76 do 96 meseci [16].

Hemiplegična varijanta (Millsova varijanta ALS)

Hemiplegična varijanta SALS je često osporavana. Opisuje sa razvoj slabosti i hipotrofije u desnim ili levim ekstremitetima. Za ovu varijantu nema preciznih podataka o učestalosti, kliničkom toku i preživljavanju, i smatra se više deskriptivnom varijantom ALS. Većina autora ovo smatra varijantom početka PLS, zbog dominantnog ispoljavanja oštećenja GMN [17].

ALS I FRONTOTEMPORALNA LOBARNI DEMENCIJA ALS – FTLD

Tradicionalno shvatanje ALS kao bolesti isključivo motoneurona dovedena je u pitanje evidentiranjem blagih kognitivnih poremećaja kod oko 50% pacijenata, promena na bihevioralnom planu najčešće po tipu apatije i frontotemporalnom lobarnom demencijom (FTLD) koja se registruje u proseku kod 5–15% pacijenata [18]. Kod ALS sa FTLD se najčešće opisuju promene ponašanja sa čestim konfliktima, gubitak kritičkog rasuđivanja, odgovornosti, dezorganizacija u svakodnevnim aktivnostima, apatija, progresivna dizartrija, disfagija, slabost bulbarne muskulature uz slabost

i hipotrofiju ekstremiteta različitog stepena, hiperrefleksija. EMG nalaz odgovara nalazu koji se inače registruje kod ALS. Neuropsihološki nalaz na početku najčešće ukazuje na poremećaj memorije (43%), perseveracije (40%), apatiju (29%), dezinhibiciju (26%). Vreme i obrazac javljanja ALS i FTLD nisu precizno definisani. Pacijent sa ALS u bilo kom trenutku može da razvije FTLD [19]. Upravo kod pacijenata sa razvijenom kliničkom slikom ALS može postojati problem dijagnostike početnih znakova FTLD. Neuropatološke i neuroradiološke studije ukazuju da su ALS–FTLD samo deo spektra na čijem se jednom kraju nalazi ALS, a na drugom FTLD. Preživljavanje je različito, prosečno 2–3 godine, kraće u proseku do dve godine u odnosu na tipičnu ALS. Preživljavanje pacijenata obolelih samo od FTLD je u rasponu od 5 do 10 godina [20]. Zbog udružene FTLD kod ovih pacijenata veliki problem predstavlja palijativna terapija, pre svega neinvazivna mehanička ventilacija (NIV).

Udruženost ALS sa ostalim neurološkim sindromima

Pored demencije, kod pacijenata sa ALS su mogući znaci parkinsonizma i supranuklearne paralize, autonomna disfunkcija, i tada se najčešće klasifikuju u *ALS-plus syndrome*, s tim da se na osnovu rezultata neuropatoloških istraživanja i neuroimidžinga ne isključuje mogućnost da predstavljaju deo spektra ALS [21].

Postojanje defekta energetskog metabolizma, gubitak telesne težine, hipermetabolizam i hiperlipidemija se smatraju posledicom hipotalamusne disfunkcije [22].

Neuropatološka heterogenost ALS

Da li je moguće utvrditi patološku osnovu različitih ALS fenotipova? Nažalost, najveći deo raspoloživih podataka o mogućim specifičnim patoanatomskim karakteristikama pojedinih fenotipova ALS dobijen je na osnovu rezultata neuropatoloških ispitivanja u završnoj fazi bolesti, kada postoje značajno veća oštećenja koja se sumiraju tokom trajanja bolesti [5].

Kod ALS su najosetljiviji motorni neuroni lamine V Brodmanove zone 4 i motorni neuroni Reksedove lamine IX, prednjih rogova

kičmene moždine. Valerova/aksonska degeneracija projekcionih vlakana piramidnih neurona obuhvata *centrum semiovale*, *crus posterior capsulae internae*, *crus cerebri*, bazu ponsa, piramide medule i lateralne kolumne. Vrlo sličan proces se odigrava u projekciji spinalnih motornih neurona i obuhvata prednje korenove, motorna vlakna perifernih nerava sa posledičnom denervacijom mišića i amiotrofijom. Osim toga, na svim nivoima CNS postoje astroglioza, spongioza i mikroglijalna aktivacija [21].

Iako se spinalni motorni neuroni opisuju kao grupa koja inervise jedan skeletni mišić, postoje velike razlike u pogledu morfologije, funkcionalnih karakteristika, konekcije i stepena oštećenja kod ALS. Ovu grupu čine tzv. „brzi“ – alfa motorni neuroni i „spori“ – gama motorni neuroni. U zavisnosti od inervacije motornih jedinica, postoji veći stepen zamorljivosti brzih u odnosu na spore motoneurone. Studije novijeg datuma ukazale su da je to posledica različitih razvojnih regulatornih mehanizama. Time se upravo može objasniti „rezistentnost“ određenih subpopulacija motornih neurona kod ALS, koji inervišu ekstrakularne mišiće i pelvičnu muskulaturu [5,22]. Neuropatološke promene kod PMA i PLS, kao dva različita fenotipa, jasno ukazuju da imaju vrlo sličnu distribuciju promena i da je razlika više posledica težine patološkog oštećenja GMN ili DMN nego bioloških ili molekularnih promena. Kod pacijenata sa klinički izolovanim bolestima GMN/DMN identifikovane su patološke promene i u motornim i u ekstramotornim područjima mozga i kičmene moždine. Nezavisno od stepena napredovanja bolesti, postoji potpuno identičan molekularni obrazac kao i kod tipične ALS [23].

Kod pacijenata sa ALS i FTD je važno istaći da se vrlo rano uočavaju promene u projekcionim neuronima u V lamini prednjeg dela girusa cinguli i frontoinsularnom regionu. U pomenutim strukturama zapažen je gubitak *von Economo*-*VEN* i *fork*-račvastih ili viljuškastih neurona. Interesantno je da su pomenuti neuroni najviše zastupljeni u pomenutim regionima desne hemisfere. Ostaje otvoreno pitanje značaja selektivne vulnerabilnosti ovih neurona kod ALS i FTD, ali se ne može osporiti da je udruženost ALS i FTD deo patološkog spektra u okviru koga se sa

jedne strane nalazi ALS, a sa druge FTD [24]. Rezultati imunohistohemijskih ispitivanja ukazuju da kod više od 90% obolelih od ALS postoje citotoksične citoplazmatske inkluzije koje sadrže transaktivni DNK vezujući protein (TDP43), kao osnovni konstituent ubikvitinskih inkluzija [23,25]. TDP43 ima važnu ulogu u regulaciji metabolizma RNK. Kod ALS, TDP43 se akumulira u fosforilisanim obliku sa c-fragmentima u vidu slabo rastvorljivih inkluzija, dominantno u citoplazmi ćelija FT korteksa, preko hipokampusu, do prednjih rogova kičmene moždine i u ćelijama glije. Abnormalni ubikvitinski agregati TDP43 su prisutni nezavisno od fenotipa tj. kod PLS i PMA, 50% obolelih od FTLD, kao i familijarne ALS, osim kod pacijenata nosioca SOD1 i FUS mutacija.

Upravo zbog ovakvog stepena rasprostranjenosti TDP43, ALS bi se mogla svrstati u TDP43 proteinoopatije [25].

Familijarna ALS (FALS)

FALS je genotipski i fenotipski heterogena bolest sa učestalošću od 5 do 10% obolelih. Ukoliko se u ovu grupu uvrste i pacijenti sa sporadičnom ALS kod kojih su registrovane mutacije različitih gena koje su evidentirane i kod FALS, učestalost je između 15 i 20%. Nasleđivanje je najčešće po autozomno-dominantnom tipu, ali može biti i autozomno-recesivno ili vezano za x-hromozom. Danas se smatra da su genske mutacije poznate kod oko 60–70% pacijenata sa FALS. Za većinu familija sa ALS karakteristično je da oboljevaju jedan do dva člana unutar iste porodice. Na osnovu rezultata brojnih genetskih studija u poslednjoj deceniji, najčešće se registruje ekspanzija heksanukleotidnih ponovaka C9ORF72 u intronu 1, hromozoma 9, i to kod 30–43% obolelih od FALS i 8% obolelih od SALS. Kod 20% bolesnika sa FALS i 2–3% sa SALS registruju se mutacije SOD1 gena na 21. hromozomu (preko 140 mutacija). Mutacije TARDBP gena na hromozomu 1 su registrovane kod 5% obolelih od FALS. Mutacije FUS gena (fuzionisan u sarkomu) na 16. hromozomu registruje se kod 4% pacijenata. FUS gen kodira DNK/RNK vezujući protein lociran u jedru i učestvuje u regulaciji transkripcije, održavanju genomske stabilnosti RNK. Mutacije gena za optineurin (OPT) na 10. hromozomu registruju se sa učestalošću od oko 3%. Izuzetno retko se evidentiraju mutacije gena za angiogenin (ANG) na 14. hromozomu, kod <1%, potom progranulina (PRG), valozin-sadržavajućeg proteina (VCP) [26].

Između SALS i FALS bolesnika nema značajnije razlike u kliničkoj slici. Za najveći broj bolesnika sa FALS je karakteristično da postoji velika fenotipska varijabilnost između familija sa različitim mutacijama, ali i sa istom mutacijom, čak i unutar iste familije. To upravo govori u prilog tvrdnji da je fenotip određen nekim drugim faktorima, koji utiču na molekularnu kaskadu u smislu samog početka i/ili stepena progresije FALS [26]. Ipak, postoje izvesna pravila (Tabela 2). Mutacije SOD1 i TARDBP gena dovode do razvoja dominantno motornih sindroma, ređe FTD. Mutacije SOD1 gena izazivaju primarno znake lezije DMN. Mutacije TARDBP gena često uslovljavaju početak na GE i nešto sporiju progresiju bolesti. Mutacije SOD1 i FUS mogu dovesti do razvoja juvenilne i adultne forme BMN [5]. Naročiti prediktor kognitivnih i bihevioralnih poremećaja je prisustvo ekspanzije ponovaka C9orf72 i znatno je češći bulbarni početak koji nije uobičajen za većinu FALS. Početak bolesti je raniji – srednje životno doba je 46 (24–72) godina, srednja dužina trajanja bolesti je kraća u proseku za 4 (0,3–20) godine. Postoji velika razlika u učestalosti ekspanzija C9orf72 kod FALS pacijenata u različitim geografskim područjima i kreće se od 3,4% u Japanu do 61% u Finskoj. Najčešća je ekspanzija G4C2 ponovaka, ali nije jedinstvena za ALS jer se registruje i kod drugih motornih fenotipova kao što su PLS, PMA, kortikobazalna degeneracija, Hantingtonova horeja [27].

Neuropatološka heterogenost FALS

Iako nema direktne korelacije između genske mutacije i kliničkog fenotipa FALS, zapažena je povezanost molekularnih i neuropatoloških promena sa tipom genske mutacije.

Glavni i najrasprostranjeniji je TDP43 molekularni neuropatološki podtip koji se evidentira kod većine FALS, osim kod onih sa mutacijama SOD1 i FUS gena. TDP43 citoplazmatske patološke inkluzije se mogu registrovati u motornom korteksu, spinalnim motornim neuronima, mikrogliji, astrocitima obolelih od FALS [28].

Iako je primarno definisana kao drugi neuropatološki podtip FALS, ekspanzija ponovaka C9orf72 dovodi do stvaranja TDP43 inkluzija, odnosno predstavlja varijantu TDP43 proteopatija. Pored inkluzija TDP43 koje se nalaze u cerebelumu, bazalnim ganglijama i hipokampusu, postoje depoziti proteina P62 koji je uključen u procese autofagije i ima značajnu ulogu u procesu neurodegeneracije.

Treći podtip su veliki amorfn konglomerati ubikvitiranog SOD1 proteina koji su prisutni kod 20% obolelih od FALS i 2% SALS.

Četvrti neuropatološki podtip se sreće kod 3% obolelih od FALS i karakteriše ga postojanje bazofilnih inkluzija FUS mutiranog DNK/RNK vezujućeg proteina u citoplazmi neurona motornog korteksa, nemotornim regionima, spinalnim motornim neuronima i gliji. Kada su u pitanju ove inkluzije, ne postoji imunoreaktivnost na TDP43.

Koliki je udeo pomenutih konglomerata mutiranih proteina SOD1, TDP43, FUS u samoj patogenezi FALS još uvek nije razjašnjeno. Od naročitog značaja je utvrđivanje uloge TDP43 i FUS, jer su direktno uključeni u brojne procese RNK, uključujući RNK transkripciju, transport i translaciju. Značajan poremećaj metabolizma RNK je registrovan i kod sporadične ALS, ali se ne povezuje sa TDP43 i FUS.

Hipoteze o progresiji ALS

Zajednički imenitelj svih fenotipova ALS je progresija bolesti, za koju takođe ne postoji jedinstveno objašnjenje. Jedna od hipoteza je da postoji neuroanatomsko širenje procesa, tako da ALS započinje u jednom regionu sa različitom prezentacijom lezije GMN i/ili DMN i potom se širi u najbliži region. Sa dužinom trajanja dolazi do sumacije procesa i obuhvatanja sva četiri regiona tela. Brzina propagacije ne zavisi samo od stepena neuroanatomskog oštećenja GMN i DMN tj. njihovog međusobnog odnosa, već i brojnih dodatnih faktora, uključujući i demografske. Druga hipoteza se bazira na mogućnosti da se širenje procesa odvija u okviru neuronske mreže, sa karakteristikama selektivne vulnerabilnosti usled neuroanatomske razlike, što je povezano i sa brzinom propagacije. Bifokalni ili multifokalni početak takođe su jedna od opcija uz učešće različitih modifikujućih faktora, među kojima su demografski i faktori spoljašnje sredine koji utiču na brzinu propagacije procesa. Krajnji ishod je degeneracija motornih neurona koja se sumira u prostoru i vremenu [5].

Zaključak

Utvrdjivanje korelacije različitih fenotipova sa molekularno-patološkim i genetskim podtipovima predstavlja trenutno najveći izazov,

FALS	Hromozom	Gen	Nasleđivanje Početak	Klinički obrazac	Druge bolesti
ALS1	21q22.1	SOD1	AD /AR Adultna	Tipična i atipična kl. slika	Nije poznato
ALS2	2q33	Alsin	AR Juvenilna	Kl. slika PLS	PLS juvenilni početak ili HSP
ALS3	18q21	Nepoznat	AD Adultna	Klasičan početak DE	Nije poznato
ALS4	9q34	SETX	AD Juvenilna	Distalna motorna neuropatija sa piramidnom lezijom, spora progresija	SCA1 AO2
ALS5	15q15	SPG11 Spatacsin	AR Juvenilna	Sporo progresivni GMN	HSP
ALS6	16q21	FUS Fuzionisan u sarkomu	AD/AR Juvenilna/adultna	Klasičan+FTLD	FTLD
ALS8	20q13.3	VAPB	AD Adultna	Tipična i atipična	SMA

Tabela 2 – FALS klasifikacija sa osnovnim kliničkim karakteristikama

jer je to jedini mogući put ka stvaranju osnove za terapiju ALS [5,26]. Još uvek je jedini priznat lek riluzol, čiji je udeo u modulaciji progresije bolesti vrlo mali [30]. Iako postoje nagoveštaji o primeni terapije kojom se mogu ciljati određeni geni, broj pacijenata nosioca do sada otkrivenih genskih mutacija je vrlo mali. Poslednjih godina se pokušava usmeravanje terapije ka modifikovanju patogenetskih procesa, kao što su atrofitoza, neuroinflamacija, mitohondrijalna disfunkcija, poremećaj aksonskog transporta i autofagije. Iako se očekuje ograničen terapijski efekat, ne isključuje se mogućnost kombinovanja terapije na više nivoa, kojom bi mogao da se ostvari sinergistički efekat [29]. U međuvremenu, po preporuci vodiča dobre kliničke prakse značajno mesto i dalje pripada riluzolu i upotrebi NIV, kojima se može u ograničenom periodu produžiti i poboljšati kvalitet života pacijenata sa ALS.

Reference

- Norris F, Shepherd R, Denys E, Mukai E, Kwei U. et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J of Neurol Sci.* 1993; 118(1): 48–55.
- Wijssekera LC, Leigh N.P. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2009; 4:3, 1–22.
- Lindsay P, Rué L, Robberecht W, Van Den Bosch L. Translating biological findings into new treatment strategies for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Experimental Neurology*, 2014; 262: 138–151.
- Logrosino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Couratier P, Mitchell JD, Swingler RJ, Beghi E, for EURALS. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: New evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008; 79: 6–11.
- Ravits J, Appel S, Baloh RH, Barohn R. et al. Deciphering amyotrophic lateral sclerosis: What phenotype, neuropathology and genetics are telling us about pathogenesis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013 May; 14(01): 5–18.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1: 293–299.
- Swash M, Desai J, Misra VP. What is primary lateral sclerosis? *J Neurol Sci.* 1999; 170: 5–10.

- Zhai P, Pagan F, Statland J, Butman JA, Floeter MK. Primary lateral sclerosis: A heterogeneous disorder composed of different subtypes? *Neurology*, 2003; 60: 1258–1265.
- Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. Clinical features that distinguish PLS, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology*, 2009; 72: 1948–1952.
- Grace GM, Orange JB, Rowe A, Findlater K, Freedman M, Strong MJ. Neuropsychological functioning in PLS: A comparison with ALS. *The Canadian Journal of Neurological Science*, 2011; 38: 88–97.
- Visser J, van den Berg Vos RM, Franssen H, van den Berg LH, Wokke JH, de Jong JMV. et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy. *Archives of Neurology*, 2007; 64: 522–528.
- Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP. et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*, 2009; 73: 1686–1692.
- Turner MR, Scaber J, Goodfellow JA, Lord ME, Marsden R, Talbot K. The diagnostic pathway and prognosis in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010; 294: 81–85.
- Aydogdul, Tanriverdi Z, Ertekin C. Dysfunction of bulbar central pattern generator in ALS patients with dysphagia during sequential deglutition. *Clin Neurophysiol.* 2011; 122: 1219–1228.
- Katz JS, Wolfe GI, Anderson PB, Saperstein DS, Elliott JL, Nations SP. et al. Brachial amyotrophic diplegia: A slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology*, 1999; 53: 1071–1076.
- Wijssekera LC, Mathers S, Talman P, Galtry C, Parkinson MH, Ganesalingam J. et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*, 2009; 72: 1087–1094.
- Turner MR, Gerhard A, Al-Chalabi A, Shaw CE, Hughes RAC, Banati R. et al. Mills' and other isolated upper motor neuron syndromes: In vivo study with C-11-(R)-PK11195 PET. *J Neurol Neurosurg Psych.* 2005; 76: 871–874.
- Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Sakoda S, Yorifusi S, Yanagihara T. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1997; 148: 95–100.
- Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology*, 2003; 60: 1094–1097.
- Gordon PH, Goetz RR, Rabkin JG, Dalton K, McElhinney M, Hays AP. et al. A prospective cohort study of neuropsychological test performance in ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis: Official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*, 2010; 11: 312–320.
- Dupuis L, Pradat PF, Ludolph AC, Loeffler JP. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology*, 2011; 10: 75–82.
- Ince PG, Evans J, Knopp M, Forster G, Hamdalla HHM, Wharton SB. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology*, 2003; 60: 1252–1258.
- Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martinez-Lage M, Elman L, McCluskey L. et al. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology*, 2008; 65: 636–641.
- Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Gouber V, Hof PR. The von Economo neurons in fronto-insular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Struct Funct.* 2010; 214: 495–517.
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT. et al. Ubiquitinated TDP43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*, 2006; 314: 130–133.
- Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: An update. *Molecular Neurodegeneration*, 2013, 8: 28, 2–15.
- Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: What do we really know? *Nature reviews. Neurology*, 2011; 7: 603–615.
- Al-Chalabi A, Jones A, Troakes C, King A, Al-Sarraj S, van den Berg LH. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica*, 2012; 124: 339–352.
- Beghi E, Chio A, Couratier P, Esteban J, Hardiman O, Logrosino G, Millul A, Mitchell D, Preux PM, Pupillo E, Stevic Z, Swingler R, Traynor BJ, van den Berg LH, Veldink JH, Zoccollella S. The epidemiology and treatment of ALS: focus on the heterogeneity of the disease and critical appraisal of therapeutic trials; Eurals Consortium. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011 Jan; 12(1): 1–10.
- Stevic Z, Apostolski S. Novine u lečenju bolesnika sa amiotrofičnom lateralnom sklerozom. *Medicinska istraživanja*, 1999; 33(4): 57–66.
- Poppe L, Rué L, Robberecht W, Van Den Bosch L. Translating biological findings into new treatment strategies for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Experimental Neurology Vol.* 262, 2014; 138–151.

GBSERBIA

Kliničke i epidemiološke karakteristike akutnog poliradikuloneuritisa na prostoru Zapadnog Balkana



Autori: Istraživački tim GBSerbia:

Stojan Perić¹, Vuk Milošević², Ivana Berisavac¹, Olivera Stoljilković³, Ljiljana Beslač-Bumbaširević¹, Ivan Marjanović¹, Vanja Đurić², Gordana Đorđević², Sonja Lukić⁴, Milan Cvijanović⁴, Milica Babić⁵, Aleksandra Dominović⁵, Balša Vujović⁶, Mirjana Čukić⁶, Milutin Petrović⁷, Gordana Tončev⁷, Nenad Komatina⁸, Vesna Martić⁸, Dragana Lavrnić¹

- 1 Klinika za neurologiju, KCS, Beograd
- 2 Klinika za neurologiju, KC Niš
- 3 Društvo mladih neurologa Srbije
- 4 Klinika za neurologiju, KCV, Novi Sad
- 5 Klinika za neurologiju, KC Banja Luka
- 6 Klinika za neurologiju, KC Crne Gore, Podgorica
- 7 Klinika za neurologiju, KC Kragujevac
- 8 Klinika za neurologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Projekat je podržan od strane Srpskog udruženja za periferni nervni sistem (SUPNS), Društva neurologa Srbije (DNS) i Društva mladih neurologa Srbije (DMNS).

Uvod

Guillain-Barré-ov sindrom (GBS) je akutna autoimuna bolest perifernih nerava i njihovih korenova [1]. U razvijenim zemljama GBS je najčešći uzrok akutno nastale, generalizovane flakcidne paralize [2]. U literaturi nema podataka o karakteristikama GBS na prostoru Zapadnog Balkana.

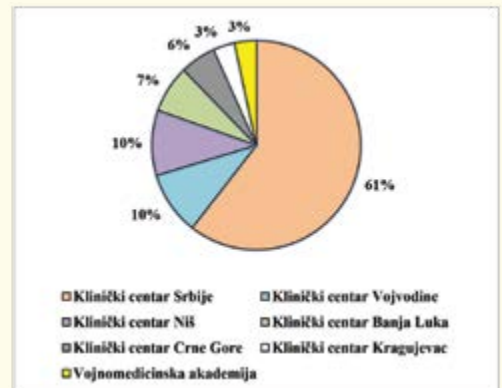
Cilj naše studije je bio da definiše kliničke i epidemiološke karakteristike GBS na prostoru Srbije, Republike Srpske i Crne Gore.

Metode

Ova retrospektivna studija je sprovedena pod nadzorom Srpskog udruženja za periferni nervni sistem (SUPNS) i Društva (mladih) neurologa Srbije (DMNS). Za analizu su korišćeni podaci iz istorija bolesti punoletnih pacijenata hospitalizovanih u periodu od 2009. do 2013. godine u svih sedam tercijarnih centara na prostoru Srbije, Republike Srpske i Crne Gore. Studijom je pokrivena populacija od ukupno 7 450 692 punoletna stanovnika.

Rezultati i diskusija

Tokom analiziranog petogodišnjeg perioda identifikovano je 327 novih slučajeva sa GBS. Većina bolesnika je lečena na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije (Slika 1).

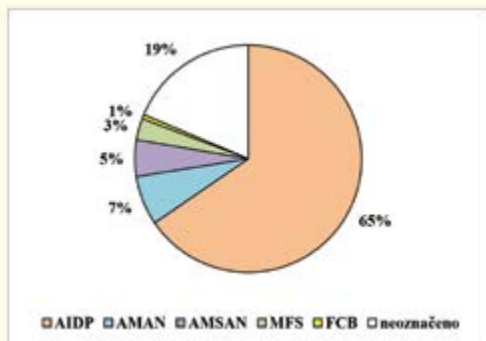


Slika1 – Distribucija bolesnika prema mestu hospitalizacije

Potrebno je učiniti dodatne napore da se uspostavi ravnomernija distribucija lečenih bolesnika po centrima.

Najčešća varijanta GBS u našoj populaciji je bila akutna inflamatorna demijelinizaciona poliradikuloneuropatija (AIDP). Aksonalne

varijante (motorna – AMAN i senzorimotorna – AMSAN) bile su znatno ređe, kao i Miler-Fišerov (*Miller-Fisher*) sindrom (MFS) i faringo-cerviko-brahijalna varijanta bolesti (FCB) (Slika 2).



Slika 2 – Zastupljenost različitih varijanti GBS

U Evropi i Severnoj Americi AIDP je prisutna kod 80–90% bolesnika sa GBS, aksonalne forme kod manje od 8%, a MFS kod manje od 11% obolelih [3,4,5]. Sa druge strane, aksonalne varijante čine 30–65% bolesnika sa GBS u Kini, Japanu, Bangladešu i Meksiku [6,7,8]. Pojedine studije sprovedene na jugu Evrope pokazuju učestalost aksonalne forme GBS koja je veća od očekivane – 25% u Italiji [9] i 13% u Grčkoj [3]. MFS je čest u Japanu (25% bolesnika sa GBS) [10] i na Tajvanu (18%).

Elektromioneurografski (EMNG) nalaz kod GBS se menja tokom bolesti. U prvoj nedelji od pojave tegoba nalaz može biti uredan. Tip neuropatije se vremenom može menjati, i to najčešće iz dominantno demijelinizacione u dominantno aksonalnu [8,11,12]. Nekonkluzivni EMNG nalazi se viđaju kod oko 40% obolelih, ali se kod većine ovih bolesnika na ponovljenom EMNG pregledu registruje demijelinizaciona forma oboljenja [12].

Kod naših bolesnika najčešći događaj koji je prethodio GBS bila je respiratorna ili gastrointestinalna infekcija (Tabela 1). Od precipitirajućeg događaja do razvoja prvih simptoma GBS prolazilo je u proseku 11±8 dana.

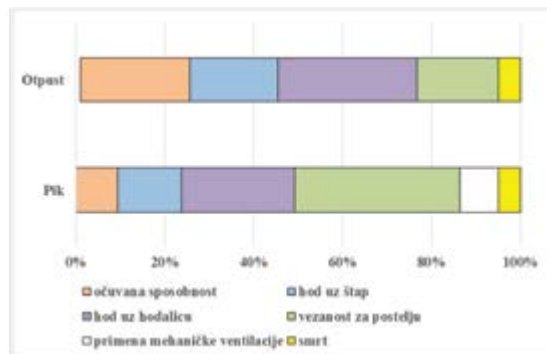
Prethodni događaj	Broj (%) bolesnika
Nepoznat	138 (42,2%)
Respiratorna infekcija	97 (29,7%)
Gastrointestinalna infekcija	58 (17,7%)
Malignitet	9 (2,8%)
Vakcinacija	5 (1,5%)
Urinarna infekcija	5 (1,5%)
Nejasno febrilno stanje	4 (1,2%)
<i>Varicella zoster</i>	3 (0,9%)
Grip	2 (0,6%)
Velika hirurška intervencija	2 (0,6%)
Trudnoća	1 (0,3%)
Napad hroničnog ulceroznog kolitisa	1 (0,3%)
Virus Zapadnog Nila	1 (0,3%)
Akutni pankreatitis	1 (0,3%)

Tabela 1 – Događaji koji su prethodili GBS u našoj kohorti bolesnika

U prethodnim studijama precipitirajući događaj je bio poznat kod 40–70% bolesnika [3,5,13,14]. Respiratorna infekcija je bila povezana sa GBS kod 20–50% obolelih [4,14], dok je dijareja prethodila GBS kod 6–30% bolesnika [3,5,8,12,13].

Smatra se da za patogenezu GBS nije značajna infekcija koja se javila manje od tri dana ili više od šest nedelja pre prvih simptoma bolesti [11].

U našoj kohorti bolesnika od početka do pika bolesti u proseku je trebalo 11±8 dana. U piku bolesti 119 (36%) bolesnika je bilo nepokretno, 28 (9%) je zahtevalo mehaničku ventilaciju, dok je njih 16 (4,9%) preminulo. Značajan oporavak je uočen pri otpustu iz bolnice – samo 59 (17,9%) bolesnika je i dalje bilo nepokretno, a mehanička ventilacija nikom nije bila potrebna (p<0,01) (Slika 3).



Slika 3 – Stepen onesposobljenosti u piku bolesti i na otpustu iz bolnice

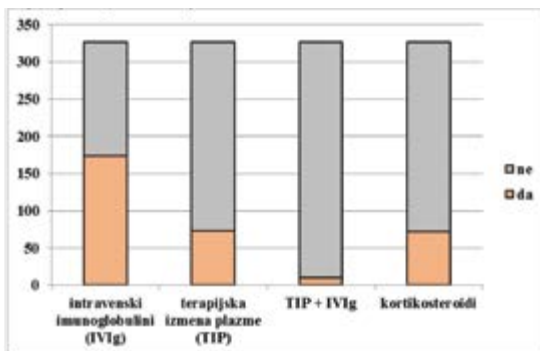
Prema podacima iz literature, interval od prvih simptoma do pika bolesti treba da bude između 12 časova i 28 dana [11], a obično je kraći od 2 nedelje [3,15].

Prema prethodnim studijama, 6–30% bolesnika sa GBS zahteva mehaničku ventilaciju [3,8,12,16,17]. Smrtni ishod se registruje kod 1–18% bolesnika, obično usled sepse, plućne embolije ili srčanog zastoja koji je najverovatnije posledica autonomne disfunkcije [3,8,11,12,15]. Klinički oporavak je obično prolongiran, tako da nakon godinu dana od bolesti 20% bolesnika i dalje ima određen stepen nesposobnosti, a 10–20% ne hoda samostalno [4,11,17].

Lumbalna punkcija je učinjena kod 241 (74%) bolesnika. Povišene vrednosti proteina u likvoru (>0,55 g/l) su zapažene kod 88% obolelih, dok je više od četiri ćelije po uL imalo 25% pacijenata, više od 10 njih 6%, a više od 50 samo 0,8%.

Albumino-citološka disocijacija prisutna je kod 50–80% bolesnika sa GBS u prvoj nedelji bolesti i kod 90% obolelih u drugoj nedelji [5,8,12,17].

Intravenski imunoglobulini (IVIg) primenjeni su kod 174 (53,2%) bolesnika, terapijska izmena plazme kod 73 (22,3%), a oba oblika terapije kod njih 10 (3,1%) (Slika 4). TIP je uvek sprovedena pre primene IVIg. Kortikosteroide su dobila 72 (22,0%) pacijenta, uglavnom u dozama <1mg/kg telesne mase dnevno. Kod petine obolelih sa blagom formom GBS nije primenjivan nijedan od tri navedena terapijska modaliteta.



Slika 4 – Terapija primenjena u našoj kohorti bolesnika sa GBS

Iako IVIg i TIP imaju sličan terapijski efekat i sličan procenat neželjenih dejstava, u razvijenim zapadnim zemljama IVIg se primenjuje kod 75–90% bolesnika sa GBS, a TIP kod 3–20% [3,4,13,16,]. Manja primena IVIg na našim prostorima u odnosu na zapadne

zemlje može se objasniti visokim troškovima ove terapije.

Kortikosteroidi su kod naših bolesnika primenjivani u malim dozama, prvenstveno za poboljšanje respiratornih smetnji. Do sada nije dokazano da visoke doze parenteralno primenjenih kortikosteroida imaju bilo kakav koristan efekat na tok GBS, dok oralni oblici ovih lekova mogu čak pogoršati ishod bolesti [18].

Prosečna sirova incidencija GBS u sve tri zemlje je iznosila 0,87 (95% CI 0,78–0,95) bolesnika na 100 000 stanovnika godišnje: 1,13 (95% CI 0,99–1,28) za muškarce i 0,58 (95% CI 0,48–0,72) za žene (Tabela 2). S obzirom da podaci o broju stanovnika po uzrasnim grupama nisu bili dostupni za Republiku Srpsku, incidencija standardizovana prema svetskoj populaciji je računata za Srbiju i Crnu Goru i iznosila je 0,86 na 100 000 stanovnika godišnje: 1,14 za muškarce i 0,58 za žene.

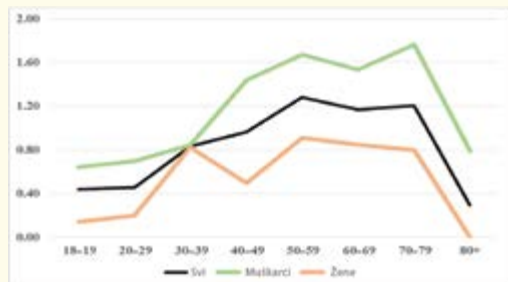
Incidenција	Srednja vrednost	95% CI
Oba pola		
Srbija	0,94	0,86–1,01
R. Srpska	0,55	0,36–0,76
Crna Gora	0,76	0,42–1,13
Sve zemlje	0,87	0,78–0,95
Muškarci		
Srbija	1,26	1,16–1,48
R. Srpska	0,54	0,27–0,93
Crna Gora	1,04	0,61–1,65
Sve zemlje	1,13	0,99–1,28
Žene		
Srbija	0,58	0,45–0,74
R. Srpska	0,60	0,26–0,90
Crna Gora	0,49	0,16–0,82
Sve zemlje	0,58	0,48–0,72

Tabela 2 – Incidencija GBS prema polu i zemlji boravka

Prema podacima iz literature, incidencija GBS se kreće od 0,16 do 3,0 obolela na 100 000 godišnje [2]. U Evropi i Severnoj Americi ona obično iznosi 0,81–1,89. S obzirom da su u našu studiju uključeni samo bolesnici iz tercijarnih centara, smatramo da je stvarna incidencija bolesti i veća od 0,86.

GBS je jedna od retkih autoimunih bolesti koje su češće kod muškaraca, odnos je 1,5 do 2,2 prema jedan u korist muškog pola [3,5,13,15].

Najveća incidencija GBS zapažena je u populaciji starosti 50–80 godina, što je naročito izraženo kod muškaraca (Slika 5). Sa druge strane, kod osoba ženskog pola uočena su dva pika obolevanja – jedan u četvrtoj deceniji života, a drugi nakon 50. godine.



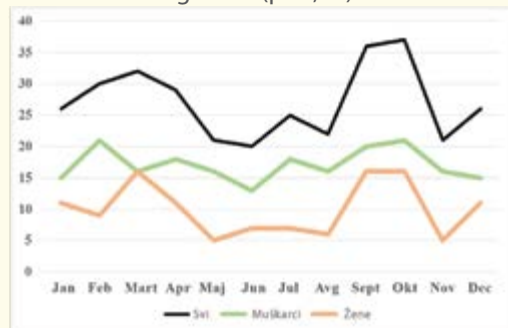
x osa – starosne grupe; y osa – incidencija

Slika 5 – Incidencija GBS prema starosnim grupama i polu

Iako je GBS prisutan u svim uzrasnim grupama, metaanaliza pokazuje eksponencijalni porast incidencije sa starošću [2]. Opservirani pad incidencije u našoj populaciji starijih od 80 godina najverovatnije ukazuje na činjenicu da se bolest ne dijagnostikuje dovoljno dobro kod veoma starih.

Interesantno je da smo uočili bimodalnu distribuciju starosti obolelih žena, što je ranije opisivano u nekim kohortama bolesnika sa GBS, ali i u drugoj autoimunoj neuromišićnoj bolesti – mijasteniji gravis [19].

Iako je najveća učestalost GBS zapažena krajem zime i početkom jeseni, sezonske varijacije nisu bile statistički značajne ($p > 0,05$) (Slika 6). Međutim, kada se bolesnici razdvoje prema polu, dobija se da je učestalost GBS kod žena statistički značajno veća u martu, septembru i oktobru u odnosu na druge mesece tokom godine ($p < 0,05$).

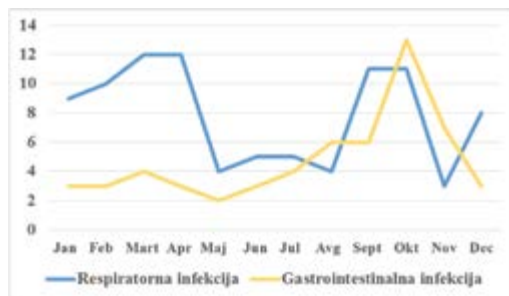


x osa – mesec; y osa – broj bolesnika; $p < 0,05$ za žene

Slika 6 – Učestalost GBS prema polu tokom godine

GBS na prostoru Evrope i Severne Amerike obično ne pokazuje značajne sezonske varijacije zbog inverzne sezonske distribucije precipitirajućih respiratornih i gastrointestinalnih infekcija. Međutim, u pojedinim studijama se opisuju varijacije u učestalosti GBS tokom godine. Zapažen je porast incidencije bolesti u hladnim mesecima u Švedskoj, SAD i Velikoj Britaniji [4,13,16]. Sa druge strane, povećana incidencija u prolećnim mesecima uočena je u zemljama sa toplijom klimom – Španiji, Grčkoj, Izraelu i Tajvanu [3,5,13]. Letnji pik bolesti je zapažen u zemljama sa predominacijom aksonalne varijante bolesti kojoj prethodi gastroenteritis, uključujući Kinu, Južnu Koreju i Brazil.

Učestalost GBS sa prethodnom respiratornom infekcijom je bila najčešća u martu, aprilu i oktobru, ali nivo statističke značajnosti za ove rezultate nije dostignut ($p > 0,05$). Sa druge strane, GBS nakon gastrointestinalne infekcije je bio najčešći u oktobru ($p < 0,05$) (Slika 7).



x osa – mesec; y osa – broj bolesnika; $p < 0,05$ za varijaciju učestalosti GBS nakon gastrointestinalne infekcije

Slika 7 – Učestalost GBS nakon respiratorne i gastrointestinalne infekcije tokom godine

Opservirani oktobarski skok učestalosti GBS posle gastrointestinalne infekcije u skladu je sa činjenicom da infekcija bakterijom *Campylobacter jejuni* ima pik tokom letnjih meseci.

Zaključak

Sirova incidencija GBS na prostoru Srbije, Republike Srpske i Crne Gore iznosila je 0,87 obolelih na 100 000 stanovnika godišnje. Incidencija je bila naročito visoka kod muškaraca starosti 50–80 godina. Potrebno je uložiti dodatne napore da se poboljša dijagnostika, a samim tim i lečenje GBS kod veoma starih osoba.

GBS je bio nešto češći u kasnu zimu i ranu jesen. GBS sa prethodnom gastrointestinalnom infekci-

jom je imao pik javljanja u oktobru. Ovi podaci nam omogućavaju da organizujemo zdravstveni sistem za očekivane male epidemije u navedenim mesecima.

Najčešće varijante GBS su bile AIDP i aksonalne forme. GBS je teška bolest – u piku bolesti gotovo polovina naših pacijenata je bila nepokretna i/ili je zahtevala mehaničku ventilaciju, dok je 5% bolesnika preminulo. IVlg su ordinirani kod 56% obolelih, a TIP su primenjivane kod 25%. Naš budući cilj bi trebalo da bude povećanje procenta bolesnika lečenih pomoću IVlg.

Naposletku, ali ne i najmanje bitno, naša studija otvara značajne mogućnosti za buduću saradnju u istraživačkim projektima o GBS na evropskom i svetskom nivou.

Reference

- Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2005; 366(9497): 1653–66.
- Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 2011; 36(2): 123–33.
- Markoula S, Giannopoulos S, Sarmas I, Tzavidi S, Kyritsis AP, Lagos G. Guillain-Barré syndrome in northwest Greece. *Acta Neurol Scand*. 2007; 115(3): 167–73.
- González-Suárez I, Sanz-Gallego I, Rodríguez de Rivera FJ, Arpa J. Guillain-Barré syndrome: natural history and prognostic factors: a retrospective review of 106 cases. *BMC Neurol*. 2013; 13: 95.
- Chroni E, Papapetropoulos S, Gioldasis G, Ellul J, Diamadopoulos N, Papapetropoulos T. Guillain-Barré syndrome in Greece: seasonality and other clinico-epidemiological features. *Eur J Neurol*. 2004; 11(6): 383–8.
- McKhann GM, Cornblath DR, Griffin JW, Ho TW, Li CY, Jiang Z, Wu HS, Zhaori G, Liu Y, Jou LP, et al. Acute motor axonal neuropathy: a frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol*. 1993; 33(4): 333–42.
- Ramos-Alvarez M, Bessudo L, Sabin AB. Paralytic syndromes associated with noninflammatory cytoplasmic or nuclear neuropathy. Acute paralytic disease in Mexican children, neuropathologically distinguishable from Landry-Guillain-Barré syndrome. *JAMA*, 1969; 207(8): 1481–92.
- Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 2012; 366(24): 2294–304.
- Chiò A, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R. Piemonte and Valle d'Aosta Register for Guillain-Barré Syndrome. Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology*, 2003; 60(7): 1146–50.
- Overell JR, Willison HJ. Recent developments in Miller Fisher syndrome and related disorders. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18(5): 562–6.
- Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, Burwen DR, Cornblath DR, Cleerhout J, Edwards KM, Heining U, Hughes R, Khuri-Bulos N, Korinthenberg R, Law BJ, Munro U, Maltezou HC, Nell P, Oleske J, Sparks R, Velentgas P, Vermeer P, Wiznitzer M; Brighton Collaboration GBS Working Group. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 2011; 29(3): 599–612.
- Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, Walgaard C, van Doorn PA, Jacobs BC. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain*, 2014; 137(1): 33–43.
- Cuadrado JJ, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemilán CA, Díaz M, Duarte J, Fernández MD, Fernández O, García-López F, García-Merino A, Velásquez JM, Martínez-Matos JA, Palomo F, Pardo J, Tobias A. Spanish GBS Epidemiological Study Group. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barré syndrome in Spain, 1998–1999: the view from a sentinel network of neurologists. *Neurol Sci*. 2004; 25(2): 57–65.
- Lehmann HC, Hartung HP, Kieseier BC, Hughes RA. Guillain-Barré syndrome after exposure to influenza virus. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(9): 643–51.
- Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012; 83(7): 711–8.
- Shui IM, Rett MD, Weintraub E, Marcy M, Amato AA, Sheikh SI, Ho D, Lee GM, Yih WK. Vaccine Safety Datalink Research Team. Guillain-Barré syndrome incidence in a large United States cohort (2000–2009). *Neuroepidemiology*, 2012; 39(2): 109–15.
- Dimachkie MM, Barohn RJ. Guillain-barré syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2013; 15(3): 338–49.
- Hughes RA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 8: CD001446.
- Lavrnić D, Basta I, Rakocevic-Stojanovic V, Stevic Z, Peric S, Nikolic A, Marjanovic I, Pekmezovic T. Epidemiological study of adult-onset myasthenia gravis in the area of Belgrade (Serbia) in the period 1979–2008. *Neuroepidemiology*, 2013; 40(3): 190–4.

OBAVEŠTENJE O DOBITNIKU NAGRADE

Nagrada Brus Šenberg

Rezultati ove studije pod nazivom *Clinical and epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in Western Balkans* predstavljeni su u vidu usmene prezentacije na Godišnjem sastanku Američke akademije neurologa u aprilu 2015. godine u Vašingtonu, SAD.



Prof. dr. Elan Luiz sa Univerziteta Kolumbija uručuje nagradu Brus Šenberg dr Stojanu Periću

Tom prilikom dr Stojan Perić, a samim tim i čitav tim GBSerbia, dobio je Nagradu Brus Šenberg za izuzetno postignuće u neuroepidemiologiji. U obrazloženju stoji da je istraživanje nagrađeno zbog toga što predstavlja klasičnu epidemiološku studiju, da su rezultati prezentovani kratko i jasno i da je sada otvoren interesantan prozor u poznavanje ovog sindroma na prostoru balkanskih zemalja.

DA LI STE ZNALI?

Sve je više pokazatelja da bi ples mogao biti dobra metoda rehabilitacije bolesnika sa blagom do umerenom kliničkom slikom Parkinsonove bolesti. Nakon časova plesa, ovi bolesnici pokazuju poboljšanje u domenima ravnoteže, pokretljivosti i izdržljivosti.

Shanahan J, Moris ME, Bhriain ON, Saunders J, Clifford AM. Dance for people with Parkinson disease: what is the evidence telling us? *Arch Phys Med Rehabil*, 2015 Jan; 96(1): 141–53.

DOKTORSKA DISERTACIJA

Efekti primene intravenske trombolitičke terapije kod pacijenata sa moždanim udarom izazvanim atrijskom fibrilacijom

Autori: Višnja Pađen¹, Ljiljana Beslač-Bumbaširević^{1,2}, Marie Bodenant^{3,4}, Dejana Jovanović^{1,2}, Nelly Ponchelle-Dequatre^{3,4}, Charlotte Cordonnier^{3,4}, Marko Ercegović^{1,2}, Ivana Berisavac^{1,2}, Predrag Stanarčević^{1,2}, Maja Stefanović Budimkić^{1,2}, Didier Leys^{3,4}

1 Klinika za neurologiju, KCS, Beograd

2 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

3 Odeljenje neurologije, Univerzitetska bolnica Roger Salengro, Lil

4 EA 1046, Univ Lille Nord de France, Lil

Apstrakt**Uvod**

Atrijska fibrilacija (AF) je nezavisni faktor koji pet puta povećava rizik od nastanka akutnog ishemijskog moždanog udara (AIMU), a takođe je i značajan prediktor lošeg ishoda AIMU.

Cilj i metode

Analiziran je ishod pacijenata sa AIMU koji su lečeni intravenskom trombolitičkom terapijom (IVT) u Beogradu (Srbija) i Lilu (Francuska). Procenjivan je nastanak simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH) u ranoj fazi AIMU i pojava lošeg funkcionalnog ishoda nakon tri meseca, koji je definisan kao modifikovan Rankinov skor (mRS) 3–6.

Rezultati

Od 734 pacijenta uključena u studiju, 155 (21,2%) je imalo AF. U poređenju sa bolesnicima kod kojih je AIMU druge etiologije, bolesnici sa AF su bili: 12 godina stariji, češće ženskog pola, češće su bolovali od arterijske hipertenzije i imali INR >1,2, dok su ređe bili pušači. Takođe, imali su više vrednosti inicijalnog NIHSS skora, više vrednosti dijastol-

nog arterijskog pritiska i više vrednosti serumske glikemije. Bolesnici sa AF se nisu razlikovali kada je u pitanju pojava sICH (5,8% naspram 5,5%; $p=0,893$), ali su češće imali loš (52,3% naspram 35,2%; $p<0,001$) ili smrtni ishod (21,9% naspram 9,0%; $p<0,001$) nakon tri meseca. Nezavisni prediktor za pojavu sICH je bila vrednost inicijalnog NIHSS skora ($_{adj}OR$ 1,05; 95% CI 1,01–1,10). Nezavisne varijable povezane sa nastankom lošeg ishoda nakon tri meseca su bile starost ($_{adj}OR$ 1,04; 95% CI 1,03–1,06), vrednost inicijalnog NIHSS skora ($_{adj}OR$ 1,17; 95% CI 1,13–1,21) i pojava sICH ($_{adj}OR$ 47,6; 95% CI 10,2–250), ali ne i AF.

Zaključak

Kao posledica činjenice da su stariji i da imaju teži inicijalni neurološki deficit, trombolizirani bolesnici sa AF imaju lošiji ishod AIMU u odnosu na bolesnike bez AF.

Ključne reči: akutni ishemijski moždani udar, atrijska fibrilacija, intravenska tromboliza, ishod

Uvod

Intravenska trombolitička terapija (IVT) je jedina odobrena terapija za lečenje bolesnika sa AIMU u vremenskom okviru od 4,5 časova od trenutka nastanka tegoba, i ona značajno povećava proporciju bolesnika koji ostaju bez neurološkog deficita nakon tri meseca [1]. Takođe, postoje jasni podaci o efikasnosti primene ove terapije kod bolesnika sa AIMU starijih od 80 godina, kod kojih je atrijska fibrilacija (AF) veoma često prisutna [2,3].

AIMU kod bolesnika sa AF su teži [4], češće povezani sa pojavom hemoragijske transformacije (HT) [5,6] i imaju lošiji ishod [7]. Smatra se da je češća pojava HT posledica aktuelne antitrombotične terapije [8], odložene rekanalizacije [9] ili prethodno postojećih asimptomatskih promena, koje se češće javljaju kod starijih, kao što su intrakranijska mikrokrvarenja, leukoarajoza, nemi infarkti ili cerebralna amiloidna angiopatija [10,11].

Kada je reč o randomiziranim kliničkim studijama u vezi sa primenom IVT kod AIMU, kliničke karakteristike na prijemu kao i ishodi AIMU kod AF bolesnika su prikazani detaljnije samo u nekoliko studija [2,12,13]. Međutim, njihovi rezultati su različiti: utvrđen je nesignifikantan trend ka primeni placeba u ECASS III studiji [12], dok je taj trend usmeren ka primeni IVT u IST-3 studiji [2], a

u NINDS studiji nije utvrđeno postojanje razlike u primeni ili neprimeni IVT [13]. Opservacione studije koje su sprovedene kod tromboliziranih pacijenata su takođe prikazale kontradiktorne rezultate. Najveći broj njih je ukazao da postoji potencijalna korist od primene IVT kod pacijenata sa AF [14–16] uprkos lošijem ishodu i većem riziku od pojave HT [17–20], ali su određene studije ukazale na postojanje negativne povezanosti između ishoda i primene IVT kod pacijenata sa AF [21]. Ove diskrepancije mogu biti posledica postojanja povezanosti AF sa starošću i stepenom neurološkog deficita kao glavnim prediktorima lošeg ishoda.

Cilj

Cilj ove studije je bio da se izvrši analiza ishoda AIMU kod pacijenata sa AF koji su lečeni intravenoskom trombolitičkom terapijom.

Metode rada

Izvršena je analiza prospektivno prikupljenih podataka o bolesnicima sa AIMU koji su lečeni trombolitičkom terapijom u dva medicinska centra: Klinici za neurologiju KCS (Beograd, Srbija) i Klinici *Roger Salengro* (Lil, Francuska). Detalji o inkluzionim i ekskluzionim kriterijumima za primenu intravenske trombolize, kao i karakteristikama registara bolesnika lečenih u Beogradu i Lilu su prethodno već opisani [22–26]. Pregled magnetnom rezonancom (MR) je zamenio kompjuterizovanu tomografiju (CT) kao inicijalnu neuroimidžing proceduru u Lilu u maju 2009. godine. Takođe, osim intravenske trombolize u Lilu se u određenim situacijama koriste i intraarterijska, kao i kombinacija intravenske i intraarterijske trombolize (ovi bolesnici nisu bili uključeni u našu studiju).

Klinička procena

Svi bolesnici su na prijemu pregledani od strane specijaliste neurologije. Nakon uzimanja detaljne anamneze i dobijanja podataka iz lične anamneze o faktorima rizika, rađen je detaljan neurološki pregled. Dijagnoza AIMU je postavljena na osnovu kliničkih kriterijuma, a klinička procena težine moždanog udara je određivana korišćenjem NIHSS skora [27]. Postavljena klinička dijagnoza AIMU je potom potvrđivana neuroimidžingom (nekontrastni CT snimak ili MR pregled endokranijuma) koji je rađen na prijemu i analiziran od strane neuroradiologa. Procena uzroka AIMU je vršena primenom TOAST kriterijuma [28].

Procena atrijalne fibrilacije

Svi bolesnici koji su uključeni u studiju su imali nevalvularnu AF, koja je bila dokumentovana najmanje jednim EKG zapisom. Taj EKG zapis je podrazumevao podatke iz prethodne medicinske dokumentacije i/ili verifikaciju za vreme hospitalizacije gde su bolesnici po prijemu bili na najmanje 72-časovnom EKG monitoringu, a po potrebi, u zavisnosti od kliničkih simptoma, i duže. AF je klasifikovana kao: (i) od ranije poznata – u slučajevima kada je postojala AF ili atrijalni flater na nekom od ranije rađenih EKG pregleda, a to je verifikovano od strane nadležnog kardiologa ili od strane lekara tima za moždani udar; (ii) *de novo* – ukoliko u ranijoj medicinskoj dokumentaciji nije bilo podataka o prethodnoj AF ili atrijalnom flateru, a to je verifikovano ili na EKG pregledu učinjenom na prijemu ili na nekom od EKG pregleda tokom hospitalizacije (na obaveznom 72h monitoringu).

Ishod

Svi bolesnici su praćeni minimum tri meseca ili do smrtnog ishoda. Kontrolne kliničke procene su vršene od strane specijaliste neurologije nakon sedam dana i tri meseca od nastanka AIMU. Ishod moždanog udara nakon tri meseca je procenjivan korišćenjem skora na modifikovanoj Rankinovoj skali (mRS) [29]. Studija je uključivala procenu nastanka simptomatske intracerebralne hemoragije (sICH) u ranoj fazi AIMU (u prvih sedam dana), koja je definisana prema ECASS 3 kriterijumima i pojave lošeg funkcionalnog ishoda nakon tri meseca, koji je definisan kao mRS 3–6.

Statistička analiza

Rezultati su bili podvrgnuti metodama deskriptivne i analitičke statističke obrade podataka, za koje je korišćen SPSS 15.0 program za Windows.

Vrednosti obeležja za svaki modalitet ispitivanja su predstavljene u vidu apsolutnih i srednjih vrednosti, odnosno medijana, interkvartalnih opsega (IQR) i procenata (95% interval poverenja (95% CI)). Za poređenje kategorijskih varijabli su korišćeni χ^2 test sa Jejtsovom korekcijom ili Fišerov test, kao i odnos mogućnosti tj. *odds ratio* (OR) sa 95% intervalom poverenja, a za

	Sa atrijalnom fibrilacijom (n=155)	Bez atrijalne fibrilacije (n=579)	P vrednosti
Demografske karakteristike			
Ženski pol	90 (58,1%)	257 (44,4%)	0,002
Starost*	76 (67–83)	64 (52–76)	<0,001
Centar Beograd	34 (21,9%)	115 (19,9%)	0,569
Medicinska istorija			
Arterijska hipertenzija	124 (80,0%)	359 (62,3%)	<0,001
<i>Diabetes mellitus</i>	31 (20,0%)	91 (15,7%)	0,203
Hiperholesterolemija	70 (45,2%)	266 (45,9%)	0,863
Pušenje	29 (18,7%)	174 (30,1%)	0,005
Alkohol	11 (7,1%)	58 (10,0%)	0,268
Prethodni ishemijski moždani udar	15 (9,7%)	63 (10,9%)	0,666
Prethodni infarkt miokarda	22 (14,2%)	52 (9,0%)	0,056
Kliničke i biološke karakteristike			
Vreme od nastanka tegoba do primene IVT (u časovima)*	148 (114–178)	153 (120–192)	0,073
NIHSS skor na prijemu*	14 (8–18)	10 (6–16)	<0,001
Sistolni arterijski pritisak (mmHg)*	155 (140–170)	150 (137–165)	0,110
Dijastolni arterijski pritisak (mmHg)*	83 (79–95)	80 (73–90)	0,018
INR >1,2	13 (8,4%)	10 (1,7%)	<0,001
Glikemija (mmol/l)*	7,06 (6,05–8,57)	6,66 (5,77–7,91)	0,036
Broj trombocita (10 ⁹ /L)*	212 (179–244)	230 (194–270)	<0,001
MR pregled kao prva dijagnostička procedura	55 (35,5%)	232 (40,1%)	0,299
Ishemija u regiji <i>a.cerebri mediae</i>	136 (87,7%)	503 (87,6%)	0,970
<i>Bridžing</i> terapija	1 (0,6%)	19 (3,3%)	0,120
Ishod			
Simptomatska hemoragijska transformacija	9 (5,8%)	32 (5,5%)	0,893
Loš ishod (mRS 3–6)	81 (52,3%)	204 (35,2%)	<0,001
Smrtni ishod nakon 3 meseca	34 (21,9%)	52 (9,0%)	<0,001

Vrednost su medijane (interkvartilni opseg), a p vrednosti su izračunate pomoću Man-Vitnijevog U testa; NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale* skor; MR – magnetna rezonanca; IVT – intravenska tromboliza; mRS – modifikovan Rankinov skor; INR – *International Normalised Ratio*

Tabela 1 – Kliničke karakteristike i ishod AIMU kod bolesnika sa i bez AF

poređenje kontinuiranih obeležja posmatranja korišćen je Man-Vitnijev U test. Za predviđanje ishoda u kohortama oba centra korišćene su metode logističke regresije [30] sa „lošim ishodom“ nakon tri meseca i „sICH“ kao zavisnim varijablama. Nezavisne varijable koje su uključene u ove analize su selektovane nakon bivarijantne analize sa vrednošću $p=0,25$ ili manje kao skrining kriterijumom za selektovanje varijabli [31]. Varijable „centar“ (citirana kao 1 za pacijente iz Beograda i kao 0 za pacijente iz Lila), kao i „atrijalna fibrilacija“ su uključene u model. Registrovanje eventualne kolinearnosti između varijabli je proveravano određivanjem korelacije između varijabli (definisan kao $r>0,6$). Korigovani odnos mogućnosti tj. *adjusted OR* (_{adj}OR) i 95% CI su računati iz analiza logističke regresije.

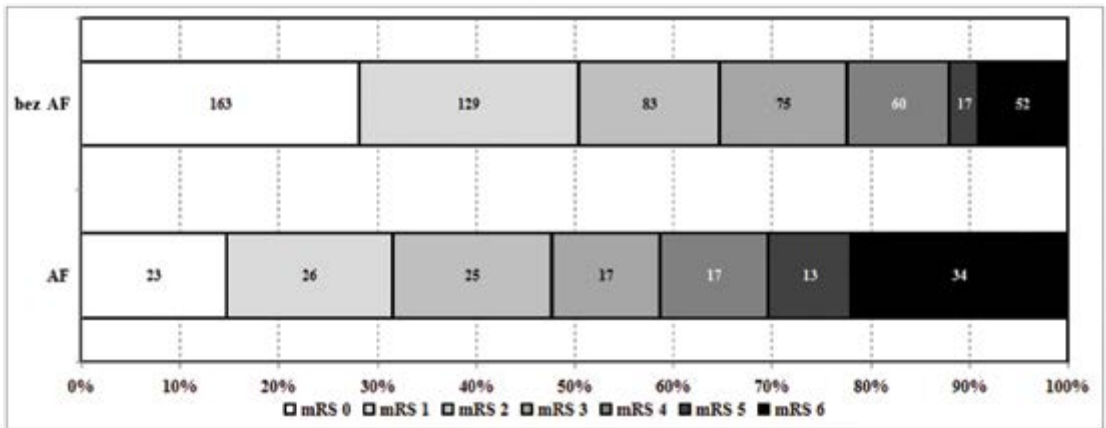
Etički aspekt

Uključivanje bolesnika u ovu opservacionu studiju u Beogradu je odobreno od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. U Lilu, odobrenje je dobijeno od strane Etičkog komiteta Univerzitetske bolnice *Roger Salengro*.

Rezultati

Inicijalne kliničke karakteristike i ishod

Za vreme studijskog perioda trombolitičku terapiju u jedinicama za moždani udar oba centra primilo je ukupno 734 bolesnika, 149 u Beogradu (20,3%) i 585 u Lilu (79,7%). Od tog broja 155 bolesnika je imalo AF (21,2%), od kojih je 140 (90,3%) bilo prethodno poznatih AF, a 15 (9,7%) *de novo* AF. Kliničke karakteristike na prijemu, kao i ishodi studijske populacije, prikazani su u Tabeli 1. Studija je pokazala da su bolesnici sa AF i AIMU bili stariji, češće ženskog pola, češće su bolovali



p>0,05

Grafikon 1 – Vrednosti modifikovanog Rankinovog skora (mRS) nakon tri meseca kod bolesnika sa i bez AF

od arterijske hipertenzije i imali $INR > 1,2$. Sa druge strane, ređe su bili pušači. Bolesnici sa AF i AIMU su imali više vrednosti NIHSS skora na prijemu, više vrednosti dijastolnog arterijskog pritiska i više vrednosti serumske glikemije, a imali su niži broj trombocita u krvi. Oni se nisu razlikovali kada je u pitanju pojava sICH, ali su bolesnici sa AF i AIMU češće imali loš ili smrtni ishod nakon tri meseca. Analiza kompletnog spektra mRS vrednosti u studijskoj populaciji je pokazala lošiji ukupan ishod AIMU kod bolesnika sa AF (Grafikon 1). Jedina nezavisna varijabla koja je bila povezana sa pojavom sICH je bila vrednost NIHSS skora na prijemu ($_{adj}OR$ 1,05; 95% CI 1,01–1,10). AF, starost, arterijska hipertenzija, pušenje, prethodni infarkt miokarda i prethodna OAK nisu bili povezani sa prisustvom (ili odsustvom) sICH ($p < 0,048$; r_2 : 0,043; 94,4% prediktivna moć modela). Ostale varijable se nisu kvalifikovale za unošenje u model. Nezavisne varijable povezane sa lošim ishodom nakon tri meseca su bile: starost ($_{adj}OR$ 1,04; 95% CI 1,03–1,06), vrednost NIHSS skora na prijemu ($_{adj}OR$ 1,17; 95% CI 1,13–1,21) i sICH ($_{adj}OR$ 47,6; 95% CI 10,2–250). Sa druge strane, AF, arterijska hipertenzija, pušenje, prethodni infarkt miokarda i prethodna OAK nisu bili povezani sa prisustvom (ili odsustvom) lošeg ishoda nakon tri meseca ($p < 0,001$; r_2 : 0,393; 75,4% prediktivna moć modela). Ostale varijable se nisu kvalifikovale za unošenje u model. Nakon uklanjanja sICH iz modela, starost i NIHSS su ostale jedine dve varijable koje su nezavisno uticale na nastanak lošeg ishoda AIMU.

Diskusija

Naša studija je pokazala da: (i) trombolizirani pacijenti sa AF imaju lošiji ishod od onih bez AF, ali da pojava hemoragijske transformacije moždanog udara nije češća kod pacijenata sa AF; (ii) AF nije nezavisan prediktor niti smrtni niti lošeg funkcionalnog ishoda; (iii) osnovni razlozi zašto AF pacijenti imaju lošiji ishod AIMU jeste činjenica da su ovi pacijenti stariji i imaju inicijalno teži neurološki deficit.

Naša studijska populacija je reprezentativna kada je reč o tromboliziranim pacijentima. Inicijalne kliničke karakteristike naših pacijenata su veoma slične onima uključenim u registre [32–35,4], izuzev činjenice da je naša studijska populacija nešto starija. Proporcija pacijenata sa AF je u skladu sa pacijentima slične starosne dobi koji su uključeni u prethodne kliničke studije [27,36–38,2,14] i registre [32–35]. Takođe, reč je o pacijentima koji su lečeni u dva centra, u realnom vremenu, i ova studijska populacija predstavlja jednu od najbrojnijih kada je reč o AF pacijentima koji su trombolizirani.

Sa druge strane, jedno od ograničenja naše studije je činjenica da na prijemu nije rađena procena određenih faktora koji mogu uticati na ishod AIMU, kao što su veličina lezije i prisustvo i lokalizacija arterijske okluzije, iz razloga što su u našoj studiji pacijenti odmah nakon učinjene dijagnostike (CT ili MR pregled) lečeni trombolitičkom terapijom. Nadalje, ne

može se isključiti činjenica da je prevalencija AF potcenjena u našoj studiji. Kao što je već navedeno, kod svih bolesnika je detaljno analizirana prethodna medicinska dokumentacija, svima je urađen EKG zapis na prijemu i svi su bili na 72-časovnom EKG monitoringu, pa i duže ukoliko je to bilo potrebno. Međutim, moguće je da je kod nekih bolesnika koji su imali paroksizmalnu AF njena dijagnoza postavljena tek po završetku studije. Ali čak i ta činjenica da postoji mogućnost da je prevalencija AF u našoj studijskoj populaciji potcenjena (odnosno da su AF bolesnici klasifikovani kao bolesnici bez AF) čini naše rezultate još značajnijima. Još jedno ograničenje može biti i činjenica da nije rađena diferencijacija tipova AF (paroksizmalna/permanentna).

Osnovno objašnjenje zašto trombolizirani pacijenti sa AF imaju lošiji ishod u našoj studijskoj populaciji je nađeno u činjenici da su oni stariji i imaju inicijalno teži neurološki deficit. Ovi nalazi su u skladu sa analizom VISTA studije [14]. Međutim, ovaj rezultat ne treba interpretirati u smislu manje efikasnosti IVT kod pacijenata sa AF. U našoj studiji, proporcija pacijenata sa mRS 3–6 nakon tri meseca je bila značajno manja u poređenju sa placebo grupom AF pacijenata u IST-3 studiji [2]. Nije moguće napraviti direktno poređenje rezultata IST-3 studije sa našima, jer su karakteristike studija različite: postoji razlika od dva poena u inicijalnoj vrednosti NIHSS skora i šestogodišnja razlika u starosti ispitivane populacije, a takođe postoji i za nijansu različita definicija povoljnog ishoda [2]. Međutim, ovi rezultati ukazuju, u krajnjoj liniji, da naša studija nije pokazala da IVT ne treba primenjivati kod bolesnika sa AF i AIMU. Ako se naši rezultati uporede sa onima koji su dobijeni u VISTA studiji, uočava se da je ishod bio bolji u našoj populaciji: registrovana je manja proporcija nastanka lošeg ishoda (51,6 naspram 68,9%), kao i smrtnog ishoda (20,1 naspram 23,2%). U poređenju sa pacijentima iz VISTA studije, naši bolesnici su imali blaži neurološki deficit pre primene IVT (medijana vrednosti NIHSS skora 13 naspram 14), ali su bili stariji (76 naspram 74 godine). Još jednom, iako direktno poređenje nije moguće, ovi rezultati ipak ne isključuju korist primene IVT kod bolesnika sa AF.

Naša studija je pokazala i da aktuelno uzimanje oralne antikoagulantne terapije (OAK) nije nezavisan prediktor ishoda. Ovo može imati nekoliko objašnjenja: (i) bolesnici koji su uzimali OAK su imali vrednosti PT INR koje su kontraindikacija za primenu IVT; (ii) samo mali broj bolesnika sa vrednostima PT INR >1,2 je bio tretiran trombolitičkom terapijom, što je rezultiralo malom statističkom snagom da bi se ispitao uticaj na pojavu sICH i samim tim i ishod, što je onemogućilo i sprovođenje logističke regresije; (iii) rizik od krvarenja kod bolesnika koji imaju PT INR >1,2 je možda precenjen, što je pokazala helsinška grupa [39].

Zaključak

Naša studija je potvrdila da, kada je reč o pacijentima lečenim trombolitičkom terapijom, oni sa AF imaju inicijalno teži neurološki deficit i lošiji ishod AIMU u poređenju sa pacijentima koji nemaju AF. Međutim, poređenjem sa placebo grupama IST-3 [2] i VISTA studije [14] došlo se do zaključka da bolesnici sa AIMU uzrokovanim AF imaju jasnu korist od primene trombolitičke terapije. Ovakvi rezultati bi trebalo da istaknu neophodnost primene jasnih preventivnih strategija, kao i da ohrabre dalja istraživanja u cilju unapređenja postojećih terapijskih strategija u akutnoj fazi AIMU.

Ovaj rad je deo doktorske disertacije pod naslovom Akutni ishemijski moždani udar kod bolesnika sa atrijalnom fibrilacijom: Kliničke karakteristike i ishod autora Višnje Pađen.

Reference

1. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, Albers GW, Kaste M, Marler JR, Hamilton SA, Tilley BC, Davis SM, Donnan GA, Hacke W, Allen K, Mau J, Meier D, del Zoppo G, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Barber PA, Levi C, Bladin C, Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*, 2010; 375 (9727): 1695–1703.
2. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RL, Dennis M, Cohen G, Murray G, Innes K, Venables G, Czlonkowska A, Kobayashi A, Ricci S, Murray V, Berge E, Slot KB, Hankey GJ, Correia M, Peeters A, Matz K, Lyrer P, Gubitz G, Phillips SJ, Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012; 379 (9834): 2352–2363.
3. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen G. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2012; 379 (9834): 2364–2372.
4. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005; 76 (5): 679–683.
5. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, Moulin T, Boutitie F, Lees KR, Hommel M. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. *MAST-E Group. Stroke*, 1999; 30 (7): 1326–1332.
6. Lee JH, Park KY, Shin JH, Cha JK, Kim HY, Kwon JH, Oh HG, Lee KB, Kim DE, Ha SW, Cho KH, Sohn SI, Oh MS, Yu KH, Lee BC, Kwon SU. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation. *Eur Neurol*. 2010; 64 (4): 193–200.
7. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 1996; 27 (10): 1760–1764.
8. Larrue V, von Kummer RR, Muller A, Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*, 2001; 32 (2): 438–441.
9. Kimura K, Iguchi Y, Yamashita S, Shibazaki K, Kobayashi K, Inoue T. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2008; 267 (1-2): 57–61.
10. Murao K, Bodenart M, Cordonnier C, Bombois S, Henon H, Pasquier F, Bordet R, Leys D.

Does pre-existing cognitive impairment no-dementia influence the outcome of patients treated by intravenous thrombolysis for cerebral ischaemia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013; 84 (12): 1412–4.

11. Leys D, Cordonnier C. rt-PA for ischaemic stroke: what will the next question be? *Lancet*, 2012; 379 (9834): 2320–2321.
12. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, Machnig T, Sauce C, Wahlgren N, Wardlaw J, Hacke W. Stroke treatment with alteplase given 3.0–4.5h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2009; 8 (12): 1095–1102.
13. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*, 1997; 28 (11): 2119–2125.
14. Frank B, Fulton R, Weimar C, Shuaib A, Lees KR. Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolysed patients with stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*, 2012; 43 (7):1872–1877.
15. Zhang JB, Ding ZY, Yang Y, Sun W, Hai F, Sui XN, Li XY, Wang HZ, Wang XT, Zheng JL. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke patients with atrial fibrillation. *Neurol Res*. 2012; 32 (4): 353–358.
16. Sung SF, Chen YW, Tseng MC, Ong CT, Lin HJ. Atrial fibrillation predicts good functional outcome following intravenous tissue plasminogen activator in patients with severe stroke. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 115 (7):892–895.
17. Seet RC, Zhang Y, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol*. 2011; 68 (11):1454–1458.
18. Kimura K, Iguchi Y, Shibazaki K, Iwanaga T, Yamashita S, Aoki J. IV t-PA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation. *J Neurol Sci*. 2009; 276 (1–2): 6–8.
19. Tu HT, Campbell BC, Christensen S, Collins M, De Silva DA, Butcher KS, Parsons MW, Desmond PM, Barber PA, Levi CR, Bladin CF, Donnan GA, Davis SM. Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 30 (4): 389–395.
20. Sanak D, Herzig R, Kral M, Bartkova A, Zapletalova J, Hutryra M, Skoloudik D, Vlachova I, Veverka T, Horak D, Kanovsky P. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J Neurol*. 2010; 257 (6): 999–1003.
21. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R, Zhou L, Hart RG. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes. *Stroke*, 2013; 44 (1): 99–104.
22. Jovanovic DR, Beslac-Bumbasirevic L, Budimkic M, Pekmezovic T, Zivkovic M, Kostic VS. Do women benefit more from systemic thrombolysis in acute ischemic stroke? A Serbian experience with thrombolysis in ischemic stroke (SETIS) study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111 (9): 729–732.
23. Bodenat M, Leys D, Debette S, Cordonnier C, Dumont F, Henon H, Giroit M, Lucas C, Devos D, Defebvre L, Deplanque D, Leclerc X, Bordet R. Intravenous Thrombolysis for Acute Cerebral Ischaemia: Comparison of Outcomes between Patients Treated at Working versus Nonworking Hours. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 30 (2): 148–156.
24. Cordonnier C, Giroit M, Dorp E, Rimetz P, Bouillaguet S, Henon H, Lucas C, Godefroy O, Leys D. Stroke units from scientific evidence to practice: the experience of the Lille stroke unit. *Cerebrovasc Dis*. 2000; 10 Suppl 4: 17–20.
25. Leys D, and the members of the Lille stroke program. Misdiagnoses in 1250 consecutive patients admitted in an acute stroke unit. *Cerebrovasc Dis*. 1997; 7: 284–288.
26. Bogosavljevic V, Bodenat M, Beslac-Bumbasirevic L, Cordonnier C, Jovanovic DR, Budimkic M, Leys D. Intravenous Thrombolysis for Acute Cerebral Ischemia in Belgrade, Serbia: Comparison with Lille, France. *Eur Neurol*. 2011; 66 (1): 30–36.
27. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New Engl J Med*. 1995; 333: 1581–1587.
28. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*. *Stroke*, 1993; 24 (1): 35–41.
29. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988; (5): 604–607.
30. Bendt R, Affi A. Comparison of stopping rules in forward regression. *J Am Stat Ass*. 1977; 72: 46–53.
31. Glantz S, Slinker B. *Primer of applied regression and analysis of variance*. New York, McGraw Hill; 1990.
32. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Ford GA, Grund M, Hacke W, Hennerici MG, Kaste M, Kuelkens S, Larrue V, Lees KR, Roine RO, Soine L, Toni D, Vanhooren G. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*, 2007; 369 (9558): 275–282.
33. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, Hacke W, Millan M, Muir K, Roine RO, Toni D, Lees KR. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. *Lancet*, 2008; 372 (9646): 1303–1309.
34. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ*, 2005; 172 (10): 1307–1312.
35. Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Endo K, Miyagi T, Osaki M, Minematsu K, Toyoda K. Low-Dose Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy for Patients With Stroke Outside European Indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rPA Registry. *Stroke*, 2011; 43 (1): 253–5.
36. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359 (13): 1317–1329.
37. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, Boysen G, Bluhmki E, Hoxter G, Mahagne MH, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*, 1995; 274 (13): 1017–1025.
38. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, Donnan G, Schneider D, Diez-Tejedor E, Trouillas P. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*, 1998; 352 (9136): 1245–1251.
39. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, Hoppola O, Lindsberg PJ, Mustajoki S, Piironen K, Pitkanieniemi J, Rantanen K, Sairanen T, Salonen O, Silvennoinen H, Soine L, Strbian D, Taininen M, Kaste M. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke*, 2010; 41 (7): 1450–1458.

IZVEŠTAJ SA USAVRŠAVANJA

Međudjeljenska razmena Evropske neurološke akademije (EAN Department to Department Programme) – iskustva iz Gisena (Nemačka)

Ukoliko se bavite neurologijom, imate manje od 40 godina, govorite engleski, u sebi imate bar iskru avanturizma i višak entuzijazma, te smognete hrabrosti da kontaktirate neke od prestižnih evropskih neuroloških centara (<http://www.eaneurology.org/Contact-Details-of-Hosting-Departments.1548.0.html>), imate dobre šanse da dobijete stipendiju koja će vam, u profesionalnom smislu, otvoriti oči i unaprediti vas. Period od šest do dvanaest nedelja koji je predviđen za boravak će vam omogućiti da ne budete samo puki posmatrač, već neko ko svoje ideje može i da sprovede u delo.

Univerzitetska klinika Gisen se nalazi u istom imenom akademskom gradiću nadomak Frankfurtu, gde sam vreme provodio na Klinici za neurologiju pod mentorstvom prof. dr Manfreda Kapsa, na odeljenju koje decenijama unazad gradi temelje evropske cerebrovaskularne škole. Prozor u način funkcionisanja i duh ove Klinike, kao i baza za učenje mi je, prema sopstvenoj želji, bila ultrazvučna laboratorija. Osim u evaluaciji kompleksnih neuroloških pacijenata, u Gisenu je ultrazvuk nezamenljiv alat u evaluaciji pacijenata u urgentnoj službi, gde stoji rame uz rame sa CT dijagnostikom i pomaže donošenju kliničkih odluka. Imao sam nepisano odobrenje da samostalno radim (što inače nije slučaj), usavršio tehniku kolor-kodiranog transkranijalnog doplera i za ovo kratko vreme uspeo da vidim neke od rarednih sonografskih slučajeva. Kao kuriozitet ove posete je činjenica da sam bio deo tima koji je u ovom centru započeo ultrazvučnu evaluaciju pozicije dubokih moždanih elektroda.

Ako zanemarimo usko stručni aspekt posete (gde smo, po mom mišljenju, u egalu sa nemačkim kolegama) i ako vas sudbina povede u Gisen, moći ćete da uživate u sistemu, jer besprekorno funkcioniše, i sveprisutnoj atmosferi poštovanja radne etike koji je meni toliko prijao.

Nikola Veselinović

REVIJALNI RAD

Matične ćelije u terapiji neuroloških bolesti

Autori: Dragana Obradović, Marija Grunauer, Rade Popović, Ranko Raičević
Klinika za neurologiju, Vojnomedicinska akademija, Beograd

Neurogeneza se odvija u adultnom mozgu, njeni nosioci su matične ćelije (MĆ) – neuralne progenitorske ćelije, koje imaju sposobnost samoobnavljanja, tj. stvaranja identične ćerke-ćelije, ali i diferencijacije ka ćelijama neuronskog ili glijalnog tipa [1,2]. Broj ovih ćelija relativno je mali i ograničen na dve regije adultnog CNS – hipokampus, odnosno subgranularnu zonu (SGZ) [3] *gyrus dentatus* i subventrikularnu zonu lateralnih komora (SVZ) [4]. Neuralne progenitorske ćelije izolovane su i iz drugih delova CNS kao odgovor na oštećenje [3].

Količina MĆ, kao i brzina neurogeneze u adultnom CNS, nisu dovoljni za reparaciju i regeneraciju oštećenja koja postoje kod neuroloških oboljenja [5,6].

Mogući terapijski, egzogeni izvori MĆ, su embrionalne i fetalne matične ćelije, ćelije pupčane vrpce, masno tkivo, kostna srž, kloniranje, a od nedavno inducibilne pluripotentne matične ćelije (iPMĆ) [7]. Primena embrionalnih i fetalnih MĆ, pored etičke dileme, nosi rizik od formiranja teratoma nakon CNS transplantacije. Kloniranje podrazumeva transfer jedra iz somatske ćelije u jajnu ćeliju iz koje je uklonjeno jedro, što bi omogućilo stvaranje velikog broja MĆ za autolognu transplantaciju, s tim što ostaju zakonska i etička ograničenja vezana za ovu proceduru. Matične ćelije iz pupčane vrpce uzete nakon rođenja i pohranjene u banku MĆ predstavljaju značajan izvor ovih ćelija, koje se mogu koristiti u slučaju kasnijeg razvoja bolesti, pre svega u dečijem dobu [8]. Kostna srž ostaje najveći i najdostupniji izvor MĆ, uz mogućnost relativno lakog sakupljanja i krioprezervacije ovih ćelija [9], sa ili bez

njihove *in vitro* diferencijacije i naknadne transplantacije u ciljni deo CNS. Nedavni eksperimentalni radovi pokazali su veliki potencijal transdiferencijacije ovih ćelija, odnosno mogućnost ekspresije neuronskih markera i posledičnu funkcionalnost ćelija nakon ciljane fokalne aplikacije [10–13]. U svakom slučaju, publikovani rezultati potvrđuju postojanje funkcionalnog oporavka, koji je često u disproportiji sa postignutom reparacijom, odnosno stepenom zamenjenosti oštećenih ćelija novoformiranima iz MĆ [11]. To bi značilo da je zamena oštećenih ćelija samo jedan od mehanizama ćelijske terapije, moguće i manje značajan, dok bi ključni faktor predstavljalo delovanje MĆ na faktore lokalnog miljea u smislu neuroprotekcije i indukovanja mehanizama samozaštite i oporavka [11, 13]. Mogućnost da se reprogramiranjem bilo koje diferencirane somatske ćelije (koža, mišić, kost itd.) forsiranom prekomernom ekspresijom četiri gena za pluripotentne MĆ-EĆ dobiju primitivne pluripotentne autologe ćelije, tzv. iPSC, otvorila je celu novu eru u ćelijskoj terapiji. Ovako dobijene ćelije mogu se potom umnožavati, diferencirati i koristiti za lečenje različitih neuroloških oboljenja [14]. Brojne studije koje ispituju klinički efekat i pre svega brojne potencijalne neželjene efekte ove terapije su u toku [15].

Parkinsonova bolest

Pokazano je da se simptomi PB ispoljavaju tek kada nivo dopamina u strijatumu padne ispod 70%, tako da se transplantacija fetalnih mezencefaličnih dopaminergičkih neurona, odnosno supstitucija degenerisanih dopaminergičkih neurona, činila kao logičan izbor u pokušaju lečenja, pre svega kod medikamentno rezistentnih i uznapredovalih formi PB [16,17]. Rezultati prvih, malih kliničkih studija sa intrastrijatalnom transplantacijom fetalnih dopaminergičkih neurona, pokazali su da transplantirani neuroni preživljavaju, otpuštaju dopamin i reinervišu strijatum [18–20]. Što se tiče kliničkog efekta, kod pojedinih bolesnika postignuta je dobra i dugotrajna kontrola PB [20, 21]. Pokazano je, na autopsijskom materijalu transplantiranih, da je za dobar klinički oporavak potrebno preživljavanje bar 100 000 dopaminergičkih neurona u putamenu, odnosno reinervacija 1/3–1/2 putamena [19]. Ovi prvi pozitivni rezultati inicirali su randomizovanu placebo-kontrolisanu studiju u koju je bilo uključeno 40 bolesnika sa teškom formom PB (kod 20 je rađena implantacija fetalnog mezencefaličnog tkiva u putamen bilateralno, a

kod drugih 20 „lažna“ neurohirurgija – bez implantacije) [22]. Rezultati su bili neočekivano skromni. Naime, izvesno poboljšanje postignuto je kod bolesnika mlađih od 60 godina, ali je došlo do razvoja distonije i diskinezija kod 15% transplantiranih bolesnika nakon godinu dana [22]. Istovremeno, potvrđeno je preživljavanje i očuvanost funkcije transplantiranih MĆ bogatih dopaminom. U drugoj placebo-kontrolisanoj studiji koja je takođe obuhvatala bolesnike sa uznapredovalom PB, čak 56% bolesnika razvilo je diskinezije, a postignuto kliničko poboljšanje bilo je na granici statističke značajnosti [23]. Naknadnom analizom utvrđeno je da je loš ishod bio kod onih bolesnika kod kojih je i preoperativno postojala degeneracija dopaminskih neurona u delovima gde nije implantiran graft, kao i da implantacija MĆ ne zaustavlja dalju degeneraciju dopaminskih neurona u neimplantiranim regionima [24]. Neuroni poreklom iz grafta nisu podlegali procesu degeneracije [23,24]. Za graftom indukovane diskinezije utvrđeno je da nisu posledica preteranog otpuštanja dopamina iz grafta, već moguće posledica neravnomerne i delimične reinervacije strijatuma [24,25]. Dakle, bolja selekcija bolesnika, odnosno odabir onih sa manje uznapredovalom bolešću, omogućila bi i bolje kliničke efekte nakon transplantacije. Upotreba MĆ iz kostne srži, koje bi *in vitro* bile umnožene i diferencirane ka dopaminskim neuronima, značajno bi unapredila transplantaciju u PB, s obzirom na etička ograničenja koja nosi primena fetalnih MĆ i činjenicu da je potreban veći broj fetusa za jednu transplantaciju [21]. Takođe, neophodno je pre same transplantacije locirati mesta degeneracije dopaminskih neurona korišćenjem 18F-dopa pozitron emisije tomografije (*Positron Emission Tomography* – PET) i nakon toga vršiti ciljane multiple implantacije MĆ u te delove, što bi rezultovalo boljim kliničkim oporavkom i odsustvom diskinezija [24]. Nedavno su objavljeni ohrabrujući rezultati primene *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF) u vidu direktnih infuzija u putamen obolelih od PB tokom godinu dana [26]. Ovaj faktor rasta ekspimiraju transplantirane MĆ u eksperimentnom modelu PB. Pokazano je da on ispoljava snažno neuroprotektivno delovanje, utičući na oporavak disfunkcionalnih dopaminergičkih neurona, što otvara mogućnost njegove primene u kombinaciji sa transplantacijom MĆ kod PB [26].

Marta 2013. godine u Kalifornijskom institutu za

regenerativnu medicinu održana je dvodnevna radionica na temu ćelijske terapije Parkinsonove bolesti. Najznačajniji rezultat ovog skupa jeste optimizovanje dizajna kliničkih studija u vezi transplantacije ćelija kod obolelih od PB. Evropski konzorcijum TRANS-EURO će sprovesti prvu ćelijsku transplantaciju nakon dve gore pomenute studije. Eksperimenti izvedeni na modelima pacova sa PB pokazuju da poslednje varijante dopaminskih ćelija poteklih od matičnih ćelija u potpunosti podražavaju karakteristike i funkciju dopaminskih neurona izgubljenih u PB [27,28].

Interesantno je pitanje neurogeneze kod PB. Naime, pokazano je da klasičnoj kliničkoj slici PB prethodi period depresivnosti, poremećaja prostorne orijentacije i poremećaja mirisa, s tim što su ovi simptomi nezavisni od nivoa dopamina, i uglavnom prođu neopaženo [29]. Pojedini autori skloni su da ih pripišu insuficijentnoj neurogenezi u SVZ i SGZ, s obzirom da se identični simptomi izazivaju eksperimentnom inhibicijom neurogeneze u ovim područjima [29,30]. Pokazano je da dopamin stimuliše adultnu neurogenezu preko receptora sličnih D2 receptorima, prisutnih na neuralnim progenitorskim ćelijama u SVZ [29]. Kod obolelih od PB, u autopsijskom materijalu nađena je redukcija broja neuralnih progenitorskih ćelija u SVZ i SGZ, što može biti posledica deplecije dopamina i razlog za insuficijentnu neurogenezu kod PB [31]. Mogućnost aplikacije dopamimetičkih lekova sa ciljem stimulacije endogene neurogeneze u SVZ i SGZ predstavlja značajan potencijal za lečenje PB stimulacijom reparacionih procesa. U adultnoj *substantia nigra* obolelih od PB identifikovane su progenitorske neuralne ćelije sa sposobnošću diferencijacije u neurone [32]. Stimulacija svrsishodne i dovoljne neurogeneze na ovom nivou značila bi, verovatno, ključni pomak u lečenju i izlečenju PB.

Alchajmerova demencija (AD)

U radovima na eksperimentnom modelu AD pokazano je da postoji insuficijencija neurogeneze u hipokampusu [33]. S druge strane, u nedavno objavljenoj studiji na humanom materijalu AB, u hipokampusu je nađen povećan broj ćelija koje ekspimiraju rane, razvojne neuronalne markere, što bi se moglo tumačiti

kao povećanje neurogeneze kod AB [34]. Ovo bi moglo da bude od ključnog kliničkog i terapijskog značaja, imajući u vidu ulogu hipokampusa u procesu učenja i pamćenja. Već je pokazano da starenjem dolazi do smanjenja neurogeneze u hipokampusu, i to u korelaciji sa poremećajem pamćenja, kao i da estrogen i kognitivno stimulišuće aktivnosti smanjuju rizik od razvoja AB [35–37]. Eksperimentno je dokazano da se transplantacijom neuralnih progenitorskih ćelija u mozak pacova popravlja poremećaj pamćenja izazvan procesom starenja [38]. Dakle, hipokampus, odnosno stimulacija neurogeneze u hipokampusu, mogla bi da bude terapijski cilj u lečenju AB. Prema podacima dobijenim na eksperimentnim životinjama, neurogenezu u hipokampusu stimulišu učenje, socijalni kontakti, fizička aktivnost, visok nivo estrogena, dijetetski režim ishrane, dok kortikosteroidi, stres, inflamacija i podređeni, inferorni položaj jedinke, deluju inhibitorno [35]. Interesantno, u depresiji je smanjena neurogeneza, a svi poznati antidepresivi, čak i elektrokonvulzivna terapija, stimulišu neurogenezu [35,39].

Druga terapijska opcija kod AB je primena NGF (*nerve growth factor*), koji sprečava propadanje holinergičkih neurona, deluje neuroprotektivno i dovodi do poboljšanja pamćenja na animalnom modelu AB [40]. Objavljeni su rezultati I faze kliničke studije sa primenom NGF u lečenju AB kod ljudi [41]. Naime, rađena je autologa transplantacija genetski modifikovanih fibroblasta – korišćenjem retrovirusa kao vektora osposobljeni su da proizvode NGF, pri čemu je vršena njihova stereotaksična aplikacija u širi region *nucleus basalis*. Nisu registrovani neželjeni efekti terapije nakon dve godine praćenja, a nađeno je značajno usporenje napredovanja kognitivnih oštećenja. Kod bolesnika u ranoj fazi AB nađen je smanjen broj cirkulišućih CD34+ ćelija, odnosno hematopoetskih MĆ [42]. Imajući u vidu potencijal hematopoetskih MĆ da se diferenciraju prema neuronima, ovaj nalaz bi mogao da govori u prilog insuficijenciji hematopoetskih MĆ u uslovima pojačane potrebe za reparacijom oštećenih delova kod AB [10,43]. Na ovaj način bi čak i sistemska aplikacija hematopoetskih MĆ, ili

pak mezenhimnih MĆ, imala opravdanje u lečenju AB. Dakle, čini se da buduća ispitivanja i kliničke studije kod AB mogu ići u nekoliko pravaca – stimulacija neurogeneze u hipokampusu i SVZ, ali i u delovima mozga gde se ona ne odvija spontano, a gde postoje MĆ koje mogu biti indukovane ka daljoj diferencijaciji; primena faktora rasta koji imaju neuroprotektivni potencijal korišćenjem genetski modifikovanih MĆ. Zbog difuznosti procesa i raznolikosti oštećenih neurona, lokalna ili sistemska aplikacija MĆ predstavlja najveći terapijski izazov.

Jedna od novih metoda koja bi mogla da značajno doprinese terapiji AB jeste direktno reprogramiranje indukovanih neuralnih progenitorskih ćelija (*induced neural progenitor cells* – iNPCs). Naime, iako su funkcionalni neuroni uspešno generisani direktnim reprogramiranjem, neproliferativna priroda neurona nastalih direktnim reprogramiranjem ograničava njihovu širu aplikaciju u ćelijskoj transplantaciji u AB. Grupa autora je prijavila uspešno konvertovanje somatskih ćelija u iNPCs ektopijskiom ekspresijom određenih transkripcionih faktora, koji su vrlo slični sa primarnim neuralnim progenitorima kada su u pitanju mogućnosti proliferacije, samoobnavljanja i diferencijacije. Ova strategija izbegava etičke dileme i smanjuje rizik od stvaranja tumora [44].

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS)

Ne postoji terapija koja bi značajnije usporila napredovanje ALS. S obzirom da se radi o neuronima koji imaju najduže aksone, primena MĆ sa ciljem njihove diferencijacije i zamene oštećenih motoneurona ima malo izgleda za uspeh. Ali, kao što je već pomenuto, zamena oštećenih ćelija matičnim ćelijama najverovatnije i nije ključni mehanizam evidentiranog funkcionalnog oporavka [11,13]. Kao i kod drugih neurodegenerativnih bolesti, i kod ALS je veoma bitna interakcija između neurona – motoneurona i glijalnih ćelija za održavanje morfološke i funkcionalne sposobnosti neurona [45]. Naime, na eksperimentnom modelu – analog familijarne SOD1 forme ALS, pokazano je da je neophodno prisustvo mutacije za SOD1 i u motoneuronima i u glijalnim ćelijama da bi se bolest ispoljila, odnosno degeneracija SOD1+ motoneurona bila je značajno usporena ukoliko su u njihovom okruženju bile glijalne ćelije koje ne ekspimiraju SOD1 mutaciju [46,47]. Ovo govori u prilog neuroprotektivnom delovanju glijalnih ćelija, a upravo MĆ imaju

sposobnost da indukuju promene u lokalnom okruženju, stimulišući neuroprotektivno delovanje i/ili diferencirajući se ka ćelijama glijne [13,21]. Nedavno su objavljeni rezultati koji potvrđuju da transplantacija neuralnih progenitorskih ćelija kod SOD1 transgenog miša – analog ALS, dovodi do diferencijacije u neurone i integracije donorskih ćelija u kičmenu moždinu, kao i pojačane produkcije faktora rasta IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) i VEGF (*vascular endothelial growth factor*) sa posledičnim pozitivnim kliničkim efektom [48].

Na animalnom modelu pokazano je da intravenska aplikacija humanih MĆ iz pupčane vrpce i kostne srži dovodi do produženja života i to dozno zavisno, kao i da MĆ nakon intravenske aplikacije migriraju ka oštećenim motoneuronima [47,49]. Ovi nalazi su i inicirali prve pokušaje lečenja pomoću MĆ koje potiču iz kostne srži kod obolelih od ALS. Tako, kod tri bolesnika urađena je intratekalna aplikacija autologih CD34+ ćelija poreklom iz kostne srži, pri čemu nije bilo neželjenih efekata, ali nije registrovan ni pozitivan klinički pomak nakon 12 meseci [50]. Autologa transplantacija MĆ iz kostne srži u spinalnu regiju T7–T9 kod sedam bolesnika bila je praćena prolaznim dizestetičnim smetnjama, pri čemu je nakon tri meseca kod šest bolesnika evidentiran pozitivan klinički efekat – usporavanje mišićne slabosti kod četvero i čak pojačavanje mišićne snage kod dvoje [51]. Nakon tri godine u ovoj grupi bolesnika, pozitivan klinički efekat i dalje je prisutan [52]. Stimulacija neurogeneze u SGZ hipokampusa i SVZ lateralnih komora, ali i u delovima mozga gde se normalno ne odvija neurogeneza (cerebralni korteks i kičmena moždina), predstavlja važno potencijalno mesto terapijskog delovanja u ALS. Na animalnom modelu ALS pokazano je da dolazi do stimulacije neurogeneze na spinalnom nivou, i to ne samo na nivou stvaranja novih neuralnih progenitora, nego i njihove migracije i dalje diferencijacije u područja degeneracije motoneurona [53].

U toku je faza 1 studije u kojoj je sedam pacijenata dva puta tretirano mezenhimalnim stromalnim ćelijama intratekalno. U toku 12 meseci praćenja nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja. Najveći deo neželjenih događaja se spontano povukao ili se povukao na simptomatsku terapiju unutar četiri dana. Pad u ALSFRS-R skor u nije značajno ubrzan u šestomesečnom periodu praćenja. Planirana je faza 2 studije u narednom periodu [54].

Nedavno je razvijena i neurohirurška endoskopska metoda za izolaciju neuralnih progenitora iz SVZ bočnih komora, uz mogućnost njihove i *in vitro* ekspanzije pre naknadne transplantacije [47,55]. Ovaj sofisticiraniji, usmereni pristup mogao bi da bude od značaja u slučajevima sa značajnom lokalnom degeneracijom motornih neurona, dok dosadašnji rezultati iniciranih kliničkih studija i ispitivanja vijabilnosti MĆ iz kostne srži ALS bolesnika govore u prilog autologe systemske aplikacije MĆ, s obzirom na očuvanu sposobnost diferencijacije MĆ [56].

Povreda kičmene moždine

Dva su osnovna pravca u reparaciji oštećene kičmene moždine kada je u pitanju ćelijska terapija: transplantacija (ne)diferenciranih MĆ i stimulacija endogene neurogeneze. Praćenje transplantiranih MĆ pomoću magnetne rezonance (MR) na eksperimentnom modelu pokazalo je da, nezavisno od načina aplikacije, MĆ tokom prve nedelje migriraju ka mestu oštećenja i vidljive su u tom regionu oko 30 dana, što je praćeno funkcionalnim oporavkom i smanjenjem veličine lezije [57]. Studije na eksperimentnom modelu pokazale su da transplantirane embrionalne MĆ preživljavaju, diferenciraju se i dovode do funkcionalnog oporavka, najverovatnije putem sekrecije trofičkih faktora i remijelinizacije [58–60]. Rezultati ovih studija ukazuju na rizik koji sa sobom nosi nekontrolisana diferencijacija MĆ nakon transplantacije. Naime, postoji mogućnost ekscesivne diferencijacije u astrocite i aberantno grananje aksona sa posledičnim razvojem alodinjije [61]. Dodatno je pitanje optimalnog vremena za transplantaciju MĆ, odnosno postizanja boljih kliničkih efekata u slučaju akutne ili hronične povrede. Zna se da je intenzitet inflamatorne reakcije na mestu povrede kičmene moždine kod nižih primata čak deset puta veći nego kod sisara, kao i da oni imaju sposobnost potpunog funkcionalnog oporavka nakon povrede [62]. Istraživanja su pokazala da ovaj inflamatorni odgovor na mestu oštećenja u velikom broju čine autoreaktivni T limfociti, upereni na antigene nervnog tkiva, kao oni u multiploj sklerozi [62]. Takođe, administracijom autoreaktivnih T limfocita u eksperimentnom modelu u pe-

riodu do 15 dana od povrede postiže se gotovo potpuna reparacija organa i oporavak funkcije [62,63]. Ovo se najverovatnije postiže sekrecijom neurotrofina – faktora rasta i diferencijacije od strane autoreaktivnih T limfocita [62,63]. Polazeći od ovih rezultata, Maviglia i sar. [64] pokazali su da u zajedničkoj kulturi autoreaktivni T limfociti uzeti od bolesnika sa povredom kičmene moždine uzrokuju diferencijaciju mezenhimnih MĆ poreklom iz kostne srži u neurone – neuralne MĆ. Ovi autori otišli su i korak dalje, pa su bolesnicima sa hroničnom povredom kičmene moždine preko spinalne arterije nivoa povrede ubacili autologe autoreaktivne T limfocite, a nakon 48 sati i transdiferencirane neuralne MĆ (nastale kokulturom mezenhimnih MĆ i autoreaktivnih T limfocita) [65]. Nakon šest meseci praćenja postignut je značajan oporavak motornih i senzitivnih funkcija kod oba bolesnika [65]. Olfaktorne *ensheathing* ćelije (OEC) predstavljaju jedinstvene ćelije glijne prisutne samo u olfaktornom sistemu, poseduju izuzetnu plastičnost i nosioci su neurogeneze za granični deo perifernog nervnog sistema i CNS u olfaktivnom regionu [66]. Najviše se koriste upravo u povredama kičmene moždine, s obzirom na dokazan lokalni neuroprotektivni efekat, stimulišu rast i remijelinizaciju aksona, kao i angiogenezu [66]. Njihovom transplantacijom – graftingom – u područje povrede, kod sedam bolesnika sa hroničnom povredom kičmene moždine postignut je oporavak na skali motornih i senzitivnih funkcija, izvestan oporavak autonomnih funkcija, kao i MR verifikovano delimično ili potpuno ispunjenje lezije [67]. U slučaju povrede kičmene moždine (eksperimentni model), procesom endogene neurogeneze dolazi do diferenciranja progenitorskih MĆ u oligodendrocite i astrocite, sa posledičnom remijelinizacijom i izvesnim stepenom funkcionalnog oporavka [68]. Stimulacija ovog procesa određenim faktorima rasta i diferencijacije omogućila bi lokalnu *in situ* reparaciju sa željenim oporavkom oštećenih funkcija [69].

U novijim radovima se spominje i transplantacija astrocita dobijenih diferencijacijom iz matičnih ćelija. Naime, astrociti u blizini oštećenih područja su podložni morfološkim i funkcionalnim promenama koje kompromituju njihova intrinzična svojstva. Dokazi

iz animalnih i studija na ljudima pokazuju da smanjena funkcija astrocita značajno doprinosi susceptibilnosti neurona ćelijskoj smrti. Zamena astrocita može biti obećavajuća terapija koja će dati dovoljnu neurotropnu podršku oštećenom tkivu i stimulisati endogenu reparaciju CNS [70].

Multipla skleroza (MS)

Po analogiji sa drugim autoimunim bolestima, razmatrana je, a 1995. godine prvi put i urađena, autologa transplantacija matičnih ćelija (ATMĆ) u MS nakon prethodno sprovedene imunoablativne terapije [71]. Do sada je urađeno preko 600 ATMĆ u svetu [72–75]. Kriterijume i protokol za ATMĆ kod MS predložilo je 2000. godine Evropsko udruženje neurologa [76]. Osnovna postavka ove terapije je poništavanje autoreaktivnog, patološkog imunog sistema, intenzivnim imunoablativnim režimom – kombinacijom citostatika i naknadnom ATMĆ poreklom iz periferne krvi samog bolesnika, radi uspostavljanja novog funkcionalnog imunog sistema [77]. Dakle, cilj je da se zaustavi dalje inflamatorno, imunološki posredovano oštećenje u CNS, dok još nije postignuta kritična deplecija aksona sa postizanjem ireverzibilnih neuroloških oštećenja. Ova vrsta terapije je pre svega indikovana kod pacijenata sa agresivnom, inflamatornom formom MS, odnosno kod onih koji imaju veliki broj pogoršanja bolesti, kod kojih dolazi do brzog napredovanja onesposobljenosti, uz prateći veliki broj demijelinizacionih lezija registrovanih na MRI pregledu mozga. Ovakav vid ATMĆ predstavlja transplantaciju dominantno CD34+, odnosno hematopoetskih MĆ. Pomenuto je da su neka istraživanja pokazala njihov potencijal diferencijacije i u progenitore neuralnih i ćelija glijne, što bi značilo da pored restitucije novog imunog sistema dolazi možda i do ćelijske reparacije (proces remijelinizacije demijelinizovanih aksona, regeneracije ćelija lokalnog *milieu* i nastanak novih neurona) [10]. U prilog ovoj tezi govore nalazi *post mortem* studija osoba transplantiranih zbog leukemije, gde su donori bili HLA podudarni, ali drugog pola od primaoca, tako da se bojenjem polnih hromozoma mogu identifikovati ćelije donora godinama kasnije. Naime, kod ovih osoba je desetinama godina posle transplantacije u brojnim tkivima, uključujući mozak i mišiće, nađeno prisustvo ćelija koje potiču od donora, visokodiferenciranih i funkcionalno integrisanih u lokalnu sredinu [78]. Nedavno publikovani rezultati višegodišnjeg praćenja transplantiranih MS pacijenata pokazuju

da je bez progresije bolesti nakon 15 godina bilo čak 44% pacijenata sa aktivnom/inflamatornom MS, odnosno 10% pacijenata sa neinflamatornom MS [79–81]. Održavanje poboljšanja i stabilizacija EDSS skora (*Expanded Disability Status Scale*), koji je mera težine neurološkog deficita, registrovani su kod 66% pacijenata nakon pet, odnosno kod 48% nakon sedam godina praćenja [79–81]. Poboljšanje >1 u EDSS skoru je registrovano kod čak 31% pacijenata sa relapsno-remitentnom MS (RRMS). Ovakav terapijski efekat u MS nema nijedan do sada registrovani lek, i to nakon jednokratnog lečenja, kao što je slučaj sa ATMĆ. Svi publikovani rezultati ukazuju na bolji ishod kod RRMS, gde je inflamacija dominantan patološki proces i značajnije doprinosi težini neurološkog deficita, za razliku od kasnijih faza bolesti kad prevladuje neurodegeneracija.

Najveći rizik ovakvog lečenja je periproceduralni mortalitet zbog imunoablacije, koji je primenom novih protokola i pažljivijom selekcijom pacijenata redukovana na 1,3% [80], odnosno na 0% [82, 83]. Stimulacija remijelinizacije i neuroprotekcija aksona predstavljaju jedan od ključnih terapijskih ciljeva kod MS, za razliku od sada prisutnih lekova koji se baziraju na menjanju imunog odgovora i supresiji inflamacije [21,84]. Spontana remijelinizacija odvija se tokom trajanja bolesti i to zahvaljujući postojanju prekursora. Dakle, terapija bi trebala da se zasniva na stimulaciji remijelinizacije od strane POD i otkrivanju i uklanjanju faktora koji je onemogućavaju. Pokazano je da hijaluronan poreklom iz astrocita, koji se nagomilava u demijelinizacionim lezijama, sprečava maturaciju endogenih POD [21]. Interesantno je da sami oligodendrociti nemaju sposobnost remijelinizacije, već isključivo njihovi progenitori [85].

Remijelinizacija bi se mogla pospešiti transplantacijom MĆ, moguće i hematopoetskih CD34+, izvesno adultnih i embrionalnih POD i mezenhimnih MĆ (MMĆ). Pokazano je da sistemski date neuralne MĆ migriraju do ognjišta demijelinizacije, neke se diferenciraju u POD i remijelinišu aksona, dok druge ostaju nediferencirane i deluju imunosupresivno [21,86]. Takođe, embrionske POD i POD iz adultnog ljudskog mozga vrše remijelinizaciju demijelinizovanog mozga i kičmene moždine [21,87]. Naravno, reč je o eksperimentalnim modelima MS. Izdvajanje pobrojanih ćelija i njihova naknadna fokalna ili sistemska aplikacija kod ljudi pove-zana

je sa brojnim tehničkim ograničenjima [84]. Posebno je interesantna mogućnost transplantacije MMĆ koje imaju dokazan i siguran potencijal transdiferencijacije u prekursora neurona i OD, uz to su i lako dostupne, s obzirom da se nalaze u kostnoj srži [88]. Tamo ih ima u daleko manjem broju nego hematopoetskih, 1:10 000, nešto se teže izdvajaju, ali se relativno lako mogu umnožiti *in vitro* i naknadno plasirati intratekalnim ili sistemskim putem [89]. Rezultati studija na eksperimentalnom modelu MS govore da intravenska aplikacija MMĆ dovodi do zaustavljanja demijelinizacije i inflamacije i kliničkog oporavka bolesnih životinja [90]. Pokazano je njihovo imunomodulatorno delovanje – supresija T, B i NK (*natural killer*) ćelijskog odgovora, anergija T limfocita i sekrecija *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) sa efektom na proliferaciju OD prekursora [91]. Ovi rezultati inicirali su prve pilot studije sa autologom transplantacijom MMĆ u MS, bez prethodne imunoablativne terapije [89]. Iranski autori objavili su rezultate svoje pilot studije na 10 bolesnika rezistentnih na standardnu terapiju, kojima su intratekalno date MMĆ iz kostne srži, ekspandirane *in vitro* [92]. U periodu praćenja od 13 do 26 meseci, kod četiri bolesnika nije bilo kliničkih promena, jedan se značajno popravio (EDSS od 5 na 2,5), kod petoro je došlo do povećanja EDSS skora (od 0,5 na 2,5, što znači da su potpuno funkcionalno aktivni), dok je MR nalaz bio stacionaran kod devet bolesnika [92]. Ozbiljniji komentar opravdanosti i efikasnosti ovakvog lečenja zahteva rezultate drugih započetih pilot studija [93]. Mogućnost primene MMĆ se ne ograničava samo na MS, već i na druge neurodegenerativne i inflamatorne neurološke oblasti.

Da li je i neurogeneza u MS insuficijentna? Ukoliko je suditi po broju perifernih CD34+ ćelija, odgovor bi bio potvrđan [94]. Tok bolesti govori u prilog suficijentne neurogeneze u ranoj fazi MS, kada još dolazi do reparacije oštećenog mijelina i funkcionalnog oporavka. U svakom slučaju, MĆ iz SVZ i SGZ sa dokazanom sposobnošću migracije, parakrinog delovanja i diferencijacije ka POD, doprinose samo ograničeno reparaciji demijelinizacionih lezija, pa se MĆ iz SVZ smatraju odgovornima za remijelinizaciju ograničenu

na regiju *corpus callosum* [85]. Iako je pokazano da pojava nove demijelinizacione lezije dovodi do četvorstrukog porasta broja pluripotentnih MČ, tzv. B ćelija, i trenutne ekspresije markera POD [95], ova vrsta autoreparacije očigledno nije dovoljna za saniranje lezija kod MS. Pojedini autori smatraju da stimulacija neurogeneze u SGZ i SVZ ne bi znatnije doprinela procesu remijelinizacije u udaljenim demijelinizacionim lezijama, s obzirom da bi moglo da dođe do kompeticije sa lokalnim POD i uzajamne inhibicije [84], dok drugi nemogućnost *in situ* reparacije, čak lokalizirano bliskih periventrikularnih demijelinizacionih lezija, objašnjavaju prostornim promenama unutar SVZ koje su uzrokovane inflamacijom, što dovodi do terminalne diferencijacije ćelija [95].

Infarkt mozga (IM)

Primena trombolitičke terapije unutar prva 4,5 sata od pojave simptoma akutnog ishemijskog moždanog udara omogućava rekanalizaciju krvnog suda sa ciljem redukcije oštećenja moždanog tkiva i posledičnog neurološkog deficita. Ne postoji bilo kakva neuroprotektivna terapija koja bi podržala i pospešila reparaciju oštećenja u zoni penumbre i rezultirala boljim neurološkim oporavkom [96,97].

Primena ćelijske terapije u moždanom udaru ima za cilj zaštitu ugroženog moždanog parenhima u akutnoj fazi ili alternativno promociju endogene reparacije kako u akutnoj, tako i u subakutnoj i hroničnoj fazi [96–99]. Brojni su mehanizmi pomoću kojih ove ćelije ostvaruju svoj terapijski efekat. Jedan od njih je inhibicija apoptoze, naročito u zoni penumbre, koja se najverovatnije odvija kroz sekreciju i ushodnu regulaciju različitih trofičkih faktora. Zatim, antiinflamatorno dejstvo posredovano ushodnom regulacijom antiinflamatornih, a sniženom ekspresijom proinflamatornih citokina kako u ishemijskom, tako i hemoragijskom moždanom udaru. Promocija angiogeneze, kao značajan faktor reparacije oštećenog parenhima, je najverovatnije stimulirana sekrecijom VEGF, ali i drugih faktora rasta, dok stimulacija neurogeneze i drugih endogenih procesa reparacije otelotvorenih u potenciranju

neuroplasticiteta predstavlja naročito važan mehanizam morfološkog i funkcionalnog oporavka ugroženog tkiva. Sa druge strane, dokazi o formiranju novih sinapsi su još uvek skromni [97].

Brojni rezultati eksperimentalnih istraživanja na animalnom modelu, kao i potreba definisanja modaliteta kliničkih ispitivanja sa primenom matičnih ćelija u infarktu mozga, inicirali su i zvanične publikovane preporuke, STEPS I i II (*Stem Cell Therapy as an Emerging Paradigm for Stroke*) 2009 i 2011 [99,100]. Postoje dva klinička pristupa u ćelijskoj terapiji moždanog udara: endogeni i egzogeni. Endogeni pristup podrazumeva stimulaciju mobilizacije već postojećih matičnih ćelija obolelog, čime se podstiču sopstveni kapaciteti neuroprotektivnih i neuroreparacionih mehanizama [97,101]. U tom smislu su u brojnim prekliničkim istraživanjima ispitivani bezbednost i efekti terapije faktorom stimulacije granulocitne loze (*granulocyte-colony stimulating factor* – G-CSF) i eritropoetinom (EPO) u ishemijskom moždanom udaru. Monocentrična, duplo slepa, placebo kontrolisana II faza studije sprovedena je na 60 ispitanika koji su primili 10 mikrog/kg G-CSF u toku pet uzastopnih dana između trećeg i tridesetog dana i placebo grupa ispitanika, a koji su praćeni u periodu od 90 dana. Mereni su bezbednost i održivost primene, kao i efikasnost, izraženu stepenom neurološkog deficita (NIHSS), zavisnošću od tuđe pomoći (mRS), kvalitetom života (*Barthel Index*, NEADL), kognitivnim statusom (MMSE) i raspoloženjem (*Zang Depression Score*) desetog i devedesetog dana, ali i zapreminu infarktne lezije magnetnom rezonancom prvog i devedesetog dana. Kod subpopulacije ispitanika u obe grupe praćen je porast gvožđem obeleženih CD34+ ćelija i njihova migracija u ishemično tkivo moždanog parenhima. Rezultati su pokazali ne-dvosmislenu bezbednost odnosno odsustvo razlike u ozbiljnim neželjenim efektima u obe grupe i pozitivan trend svih ispitivanih parametara efikasnosti – NIHSS, Bartelov indeks, Rankinov skor, depresija i kognitivni status [102]. Druga prospektivna, randomizirana, placebo kontrolisana studija sprovedena na 167 ispitanika procenjivala je uticaj eritropoetina na nivo cirkulišućih endotelijalnih progenitorskih ćelija (EPC) u cirkulaciji, kao i uticaj na ishod ishemijskog moždanog udara. Ispitanici su podeljeni u dve grupe, od kojih je jedna primala eritropoetin 48h i 72h nakon prvih simptoma, dok je kontrolna

grupa dobijala placebo. Rezultati su pokazali visoku statističku značajnost u porastu nivoa EPC, kao i bolji funkcionalni ishod u pogledu i vrednosti NIHSS, rekurentnog moždanog udara i smrtnog ishoda 90 dana nakon inicijalnog događaja, u grupi pacijenata koji su primali eritropoetin [103]. Egzogeni pristup odnosi se na lokalnu ili sistemsku transplantaciju matičnih ćelija [97,98]. Mala nerandomizovana studija koja je pratila deset bolesnika (starosti od 18 do 80 godina) sa akutnim ishemijskim moždanim udarom (AIMU) u slivu srednje cerebralne arterije (ACM) u periodu od 6 meseci, a podrazumevala je intravensku autologu transplantaciju mononuklearnih ćelija iz kostne srži koje su davane u periodu od 24 do 72h nakon početka prvih simptoma, dala je ohrabrujuće rezultate. Prosečna vrednost NIHSS je bila 13 pre aplikacije ćelija, sedam dana po primanju terapije, a tri nakon šest meseci. Takođe, na kraju perioda praćenja došlo je do pomaka u vrednosti mRS od jednog poena u odnosu na vrednost zabeleženu sedmog dana, kao i u postizanju vrednosti Bartelovog indeksa >90 kod sedam od deset ispitanika [104].

U jednoj tako dizajniranoj randomizovanoj, otvorenoj, duplo slepoj studiji sa ukupno 52 bolesnika sa infarktom u slivu ACM, jedna grupa je intravenski primila mezenhimalne autologe ćelije u petoj i sedmoj nedelji od AIMU, dok je kontrolna grupa primala placebo. Posle dobrih kratkoročnih rezultata u prvih godinu dana, u grupi pacijenata koja je primala mezenhimalne ćelije pokazan je bolji funkcionalni oporavak (meren mRS i Bartelovim indeksom) na granici statističke značajnosti ($p=0,51$) i nakon pet godina praćenja [105,106]. Krajem 2014. godine objavljeni su rezultati multicentrične randomizovane studije koja je ispitivala bezbednost i efikasnost autologe transplantacije mononuklearnih ćelija kostne srži u subakutnom ishemijskom moždanom udaru. U ispitivanje je uključeno 120 pacijenata praćenih 180 dana. Efikasnost se procenivala uz pomoć Bartelovog indeksa, mRS, procenom redukcije zapremine infarktne lezije i NIHSS. Registrovan je trend boljih rezultata u grupi tretiranih ćelijskom terapijom, ali bez statističke značajnosti [107].

Nedoumice u primeni ćelijske terapije se ne odnose samo na odabir porekla i načina umnožavanja ćelija za transplantaciju, već i na optimalno vreme za primenu ove terapije (akutna, subakutna, hronična faza), kao i na način administracije transplanti-

ranih ćelija, bilo lokalno, intracerebralnom implantacijom ili sistemski – intravenskom ili intraarterijskom primenom [96,97,99]. U toku je veliki broj kliničkih studija sa primenom MČ u lečenju infarkta mozga [108].

Reference

- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science*, 2000; 287(5457): 1433–8.
- Temple S. The development of neural stem cells. *Nature*, 2001; 414(6859): 112–7.
- Elder GA, De Gasperi R, Gama Sosa MA. Research update: neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders. *Mt Sinai J Med*, 2006; 73(7): 931–40.
- Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*, 2002; 22(3): 629–34.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. *Annu Rev Neurosci*, 2005; 28: 223–50.
- Ortiz-Gonzalez XR, Keene CD, Verfaillie CM, Low WC. Neural induction of adult bone marrow and umbilical cord stem cells. *Curr Neurovasc Res*, 2004; 1(3): 207–13.
- Rice CM, Halfpenny CA, Scolding NJ. Stem cells for the treatment of neurological disease. *Transfus Med*, 2003; 13(6): 351–61.
- Škorić D, Balint B, Petakov M, Sindić M, Rodić P. Collection strategies and cryopreservation of umbilical cord blood. *Transfus Med*, 2007; 17(2): 107–13.
- Balint B, Ivanović Z, Petakov M, Taseski J, Jovčić G, Stojanović N. et al. The cryopreservation protocol optimal for progenitor recovery is not optimal for preservation of marrow repopulating ability. *Bone Marrow Transplant*, 1999; 23(6): 613–9.
- Mezey E, Chandross KJ, Harta G, Maki RA, McKercher SR. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow. *Science*, 2000; 290(5497): 1779–82.
- Zhao LR, Duan WM, Reyes M, Keene CD, Verfaillie CM, Low WC. Human bone marrow stem cells exhibit neural phenotypes and ameliorate neurological deficits after grafting into the ischemic brain of rats. *Exp Neurol*, 2002; 174(1): 11–20.
- Woodbury D, Schwarz EJ, Prockop DJ, Black IB. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons. *J Neurosci Res*, 2000; 61(4): 364–70.
- Tai YT, Svendsen CN. Stem cells as a potential treatment of neurological disorders. *Curr Opin Pharmacol*, 2004; 4(1): 98–104.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 2006 Aug 25; 126(4): 663–76.
- Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H. et al. Improved clinical outcome after intracoronary administration of bone-marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction: final 1-year results of the REPAIR-AMI trial. *Eur Heart J*, 2006; 27(23): 2775–83.
- Gerarerts M, Krylyshkina O, Debyser Z, Baekelandt V. Concise review: therapeutic strategies for Parkinson disease based on the modulation of adult neurogenesis. *Stem Cells*, 2007; 25(2): 263–70.
- Fillmore HL, Holloway KL, Gillies GT. Cell replacement efforts to repair neuronal injury: a potential paradigm for the treatment of Parkinson's disease. *Neuro Rehabilitation*, 2005; 20(3): 233–42.
- Lindvall O, Rehnström S, Brundin P, Gustavii B, Aestedt B, Widner H. et al. Human fetal dopamine neurons grafted into the striatum in two patients with severe Parkinson's disease. A detailed account of methodology and a 6-month follow-up. *Arch Neurol*, 1989; 46(6): 615–31.
- Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, Vingerhoets FJ, Mufson EJ, Sanberg PR. et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 1995; 332(17): 1118–24.
- Piccini P, Brooks DJ, Björklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O. et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci*, 1999; 2(12): 1137–40.
- Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*, 2006; 441(7097): 1094–6.
- Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao R. et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2001; 344(10): 710–9.
- Olanow GW, Coetzee CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF. et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 2003; 54(3): 403–14.
- Piccini P, Pavese N, Hagell P, Reimer J, Björklund A, Oertel WH. et al. Factors affecting the clinical outcome after neural transplantation in Parkinson's disease. *Brain*, 2005; 128(Pt 12): 2977–86.
- Carlsson T, Winkler C, Lundblad M, Cenci MA, Björklund A, Kirik D. Graft placement and uneven pattern of reinnervation in the striatum is important for development of graft-induced dyskinesia. *Neurobiol Dis*, 2006; 21(3): 657–68.
- Gill SS, Patel NK, Hottot GR, O'Sullivan K, McCarter R, Bunnage M. et al. Direct brain infusion of glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson disease. *Nat Med*, 2003; 9(5): 589–95.
- Canet-Aviles RL, Lomax G, Feigal E, Priest C. Proceedings: Cell Therapies for Parkinson's Disease From Discovery to Clinic. *Stem Cells Translational Medicine*, 2014; 3: 979–991.
- Grealish S, Diguat E, Kirkeby A, Mattsson B, Heuer A, Broumouly Y, Van Camp N, Perrier A, Hantraye P, Björklund A, Parmar M. Human ESC-Derived Dopamine Neurons Show Similar Preclinical Efficacy and Potency to Fetal Neurons when Grafted in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*, 2014 Nov 6; 15: 653–665.
- Borta A, Höglinger GU. Dopamine and adult neurogenesis. *J Neurochem*, 2007; 100(3): 587–95.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S. et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 2003; 301(5634): 805–9.
- Höglinger GU, Rizk P, Münzel MP, Duyckaerts C, Oertel WH, Caille I. et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci*, 2004; 7(7): 726–35.
- Lie DC, Dziezcwzopski G, Willhoite AR, Kaspar BK, Shults CW, Gage FH. The adult substantia nigra contains progenitor cells with neurogenic potential. *J Neurosci*, 2002; 22(15): 6639–49.
- Wang R, Dineley KT, Sweatt JD, Zheng H. Presenilin 1 familial Alzheimer's disease mutation leads to defective associative learning and impaired adult neurogenesis. *Neuroscience*, 2004; 126(2): 305–12.
- Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC. et al. Increased hippocampal

neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(1): 343–7.

35. Elder GA, De Gasperi R, Gama Sosa MA. Research update: neurogenesis in adult brain and neuropsychiatric disorders. *Mt Sinai J Med*. 2006; 73(7): 931–40.

36. Cholerton B, Gleason CE, Baker LD, Asthana S. Estrogen and Alzheimer's disease: the story so far. *Drugs Aging*. 2002; 19(6): 405–27.

37. Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA*. 2002; 287(6): 742–8.

38. Hodges H, Zeivovic T, Bray N, French SJ, Rashid TP, Chadwick A, et al. Conditionally immortal neuroepithelial stem cell grafts reverse age-associated memory impairments in rats. *Neuroscience*. 2000; 101(4): 945–55.

39. Malberg JE. Implications of adult hippocampal neurogenesis in antidepressant action. *J Psychiatry Neurosci*. 2004; 29(3): 196–205.

40. Fischer W, Wictorin K, Björklund A, Williams LR, Varon S, Gage FH. Amelioration of cholinergic neuron atrophy and spatial memory impairment in aged rats by nerve growth factor. *Nature*. 1987; 329(6134): 65–8.

41. Tuszyński MH, Thal L, PayM, Salmon DP, UHS, Bakay R, et al. Aphase I clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med*. 2005; 11(5): 551–5.

42. Maler JM, Spitzer P, Lewczuk P, Kornhuber J, Herrmann M, Wittfang J. Decreased circulating CD34+ stem cells in early Alzheimer's disease: Evidence for a deficient hematopoietic brain support? *Mol Psychiatry*. 2006; 11(12): 1113–5.

43. Cogle CR, Yachnis AT, Laywell ED, Zander DS, Wingard JR, Steindler DA, et al. Bone marrow transdifferentiation in brain after transplantation: a retrospective study. *Lancet*. 2004; 363(9419): 1432–7.

44. Lai S, Zhang M, Xu D, Zhang Y, Qiu L, Tian C, Zheng JC. Direct reprogramming of induced neural progenitors: a new promising strategy for AD treatment. *Transl Neurodegener*. 2015; 4: 7.

45. Silani V, Cova L, Corbo M, Ciammola A, Polli E. Stem-cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2004; 364(9429): 200–2.

46. Clement AM, Nguyen MD, Roberts EA, Garcia ML, Boillée S, Rule M, et al. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science*. 2003; 302(5642): 113–7.

47. Ende N, Weinstein F, Chen R, Ende M. Human umbilical cord blood effect on sod mice (amyotrophic lateral sclerosis). *Life Sci*. 2000; 67(1): 53–9.

48. Corti S, Locatelli F, Papadimitriou D, Del Bo R, Nizzardo M, Nardin M, et al. Neural stem cells LewisX+ CXCR4+ modify disease progression in an amyotrophic lateral sclerosis model. *Brain*. 2007; 130(Pt 5): 1289–305.

49. Garbuzova-Davis S, Willing AE, Zigova T, Saporta S, Justen EB, Lane JC, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. *J Hematother Stem Cell Res*. 2003; 12(3): 255–70.

50. Janson CG, Ramesh TM, During MJ, Leone P, Heywood J. Human intrathecal transplantation of peripheral blood stem cells in amyotrophic lateral sclerosis. *J Hematother Stem Cell Res*. 2001; 10(6): 913–5.

51. Mazzini L, Fagioli F, Boccaletti R, Mareschi K, Oliveri G, Olivieri C, et al. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003; 4(3): 158–61.

52. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Vassallo E, Oliveri G, Boccaletti R, et al. Autologous mesenchymal stem cells: clinical applications in amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Res*. 2006; 28(5): 523–6.

53. Chi L, Ke Y, Luo C, Li B, Gozal D, Kalyanaram B, et al. Motor neuron degeneration promotes neural progenitor cell proliferation, migration, and neurogenesis in the spinal cords of amyotrophic lateral sclerosis mice. *Stem Cells*. 2006; 24(1): 34–43.

54. Oh KW, Moon C, Kim HY, Oh SJ, Park J, Lee JH, Chang IY, Kim KS, Kim SH. Phase I trial of repeated intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Jun; 4(6): 590–7.

55. Westerlund U, Moe MC, Varghese M, Berg-Johnsen J, Ohlsson M, Langmoen IA, et al. Stem cells from the adult human brain develop into functional neurons in culture. *Exp Cell Res*. 2003; 289(2): 378–83.

56. Svendsen CN, Langston JW. Stem cells for Parkinson disease and ALS: replacement or protection? *Nat Med*. 2004; 10(3): 224–5.

57. Skyová E, Jendelová P. Magnetic resonance tracking of transplanted stem cells in rat brain and spinal cord. *Neurodegener Dis*. 2006; 3(1–2): 62–7.

58. McDonald JW, Liu XQ, Zu Y, Liu S, Mickey SK, Turetsky D, et al. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord. *Nat Med*. 1999; 5(12): 1410–2.

59. Cummings BJ, Uchida N, Tamaki SJ, Salazar DL, Hooshmand M, Summers R, et al. Human neural stem cells differentiate and promote locomotor recovery in spinal cord-injured mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(39): 14069–74.

60. Ogawa Y, Sawamoto K, Miyata T, Miyao S, Watanabe M, Nakamura M, et al. Transplantation of in vitro-expanded fetal neural progenitor cells results in neurogenesis and functional recovery after spinal cord contusion injury in adult rats. *J Neurosci Res*. 2002; 69(6): 925–33.

61. Hofstetter CP, Holmström NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, et al. Allogeneic limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nat Neurosci*. 2005; 8(3): 346–53.

62. Moalem G, Leibowitz-Amir R, Yoles E, Mor F, Cohen IR, Schwartz M. Autoimmune T cells protect neurons from secondary degeneration after central nervous system axotomy. *Nat Med*. 1999; 5(1): 49–55.

63. Hauben E, Butovsky O, Nevo U, Yoles E, Moalem G, Agranov E, et al. Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J Neurosci*. 2000; 20(17): 6421–30.

64. Moviglia GA, Varela G, Gaeta CA, Brizuela JA, Bastos F, Saslavsky J. Autoreactive T cells induce in vitro BM mesenchymal stem cell transdifferentiation to neural stem cells. *Cytotherapy*. 2006; 8(3): 196–201.

65. Moviglia GA, Fernandez Viña R, Brizuela JA, Saslavsky J, Vrsalovic F, Varela G, et al. Combined protocol of cell therapy for chronic spinal cord injury. Report on the electrical and functional recovery of two patients. *Cytotherapy*. 2006; 8(3): 202–9.

66. Richter MW, Roskams AJ. Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *Exp Neurol*. 2008; 209(2): 353–67.

67. Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, Hasse-Ferreira A, Capucho C, Peduzzi JD. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *J Spinal Cord Med*. 2006; 29(3): 191–203.

68. Yang H, Lu P, McKay HM, Bernot T, Keirstead H, Steward O, et al. Endogenous neurogenesis replaces oligodendrocytes and astrocytes after primate spinal cord injury. *J Neurosci*. 2006; 26(8): 2157–66.

69. Johansson BB. Regeneration and plasticity in the brain and spinal cord. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007; 27(8): 1417–30.

70. Nicaise C, Mitrecic D, Falnikar A, Lepore AC. Transplantation of stem cell-derived astrocytes for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis and spinal cord injury. *World J Stem Cells*. 2015 Mar 26; 7(2): 380–398.

71. Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V,

et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20(8): 631–8.

72. Freedman MS. Bone marrow transplantation: does it stop MS progression? *J Neuro Sci*. 2007; 259(1–2): 85–9.

73. Burt RK, Traynor AE, Cohen B, Karlin KH, Davis FA, Stefoski D, et al. T cell-depleted autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: report on the first three patients. *Bone Marrow Transplant*. 1998; 21(6): 537–41.

74. Saiz A, Carreras E, Berenguer J, Yague J, Martinez C, Marin P, et al. MRI and CSF oligoclonal bands after autologous hematopoietic stem cell transplantation in MS. *Neurology*. 2001; 56(8): 1084–9.

75. Mancardi GL, Saccardi R, Filippi M, Gualandi F, Muraldo A, Inglesse M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation suppresses Gd-enhanced MRI activity in MS. *Neurology*. 2001; 57(1): 62–8.

76. Comi G, Kappos L, Clanet M, Ebers G, Fassas A, Fazekas F, et al. BMT-MS Study Group. Guidelines for autologous blood and marrow stem cell transplantation in multiple sclerosis: a consensus report written on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Charcot Foundation. *J Neuro Sci*. 2000; 247(5): 376–82.

77. Fassas A, Kimiskidis VK. Stem cell transplantation for multiple sclerosis: what is the evidence? *Blood Rev*. 2003; 17(4): 233–40.

78. Scolding N, Marks D, Rice A. Autologous mesenchymal bone marrow stem cells: practical considerations. *J Neuro Sci*. 2008; 265(1–2): 111–5.

79. Fassas A, Kimiskidis VK, Sakellari I, Kapinas K, Anagnostopoulos A, Tsimourou V, et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology*. 2011; 76: 1066–1070.

80. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M, Vuolo L, Gualandi F, Amato MP, et al. Italian BMT Study Group. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler*. 2012; 18(6): 835–42.

81. Burt RK, Balabanov R, Han X, Sharrack B, Morgan A, Quigley K, et al. Association of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA*. 2015 Jan 20; 313(3): 275–84.

82. Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A, Lycke J, Gunnarsson M, Nilsson S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85(10): 1116–21.

83. Krasulova E, Trnecny M, Kozak T, Vackova B, Pohreich D, Kemlink D, et al. High-dose immunoblation with autologous hematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single center 10-year experience. *Mult Scler*. 2010; 16: 685–693.

84. Duncan ID. Replacing cells in multiple sclerosis. *J Neuro Sci*. 2008; 265(1–2): 89–92.

85. Zhao C, Zawadzka M, Roulois AJ, Bruce CC, Franklin RJ. Promoting remyelination in multiple sclerosis by endogenous adult neural stem/precursor cells: defining cellular targets. *J Neuro Sci*. 2008; 265(1–2): 12–6.

86. Pluchino S, Zanotti L, Rossi B, Brambilla E, Ottoboni L, Salani G, et al. Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature*. 2005; 436(7048): 266–71.

87. Windrem MS, Nunes MC, Rashbaum WK, Schwartz TH, Goodman RA, McKhann G 2nd, et al. Fetal and adult human oligodendrocyte progenitor cell isolates myelinate the congenitally dysmyelinated brain. *Nat Med*. 2004; 10(1): 93–7.

88. Giordano A, Galderisi U, Marino IR. From the laboratory bench to the patient's bedside: an update on clinical trials with mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*. 2007; 211(1): 27–35.

89. Karussis D, Kassir I, Kurkalli BG, Slavov S. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neuro Sci*. 2008; 265(1–2): 131–5.

90. Zhang J, Li Y, Chen J, Cui Y, Lu M, Elias SB, et al. Human bone marrow stromal cell treatment improves neurological functional recovery in EAE mice. *Exp Neurol*. 2005; 195(1): 16–26.

91. Spaggiari GM, Capobianco A, Becchetti S, Mingari MC, Moretta L. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood*. 2006; 107(4): 1484–90.

92. Mohyeddin Bonab M, Yazdanbakhsh S, Lotfi J, Alimoghaddam K, Talebian F, Hooshmand F, et al. Does mesenchymal stem cell therapy help multiple sclerosis patients? Report of a pilot study. *Iran J Immunol*. 2007; 4(1): 50–7.

93. Obradović D, Tukić LJ, Radovinović-Tasić S, Petrović B, Elez M, Ostojić G, Balint B. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in combination with immunosuppressive protocol in secondary progressive multiple sclerosis – 10 years follow-up of the first transplanted patient. *Vojnosanit preg*. 2015, OnLine-First (2015): 45–45. doi:10.2298/VSP150304045O.

94. Papadaki HA, Tsaqounisakis M, Mastorodemos V, Pontikoglou C, Damianaki A, Pyrovolaki K, et al. Normal bone marrow hematopoietic stem cell reserves and normal stromal cell function support the use of autologous stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(12): 1053–63.

95. Pluchino S, Martino G. The therapeutic plasticity of neural stem/precursor cells in multiple sclerosis. *J Neuro Sci*. 2008; 265(1–2): 105–10.

96. Sindén DJ, Muir WK. Stem cells in stroke treatment: the promise and the challenges. *International journal of stroke*. 2012; 7: 426–434.

97. Banarjee S, Williamson AD, Habib N, Chatway J. The potential benefit of stem cell therapy after stroke: an update. *Vascular health and Risk Management*. 2012; 8: 569–580.

98. Lou Y. Cell-based therapy for stroke. *J Neural Transm*. 2011; 118: 61–74.

99. Stem Cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke Participants: Stem Cell Therapies as an Emerging Paradigm in Stroke (STEPS): bridging basic and clinical science for cellular and neurogenic factor therapy in treating stroke. *Stroke*. 2009; 40(2): 510–515.

100. Savitz SI, Chopp M, Deans R, Carmichael ST, Phinney D, Wechsler L. Stem cell therapy as an emerging paradigm for stroke (STEPS II). *Stroke*. 2011; 42: 825–829.

101. Wang Y, Cooke MJ, Satchewsky N, Morshead CM, Shoichet MS. Bioengineered sequential growth factor delivery stimulates brain tissue regeneration after stroke. *J Control Release*. 2013; 172(1): 1–11.

102. England TJ, Abaei M, Auer DJ, Lowe J, Jones DRE, Sare G, et al. Granulocyte-colony stimulating factor mobilizing bone marrow stem cells in subacute stroke. *Stroke*. 2011; 43: 405–411.

103. Yip HK, Tsai TH, Lin HS, Chen SF, Sun CK, Liu S, et al. Effect of erythropoietin on level of circulating endothelial progenitor cell and outcome in patient after acute ischemic stroke. *Critical Care*. 2011; 15: R40(1–11).

104. Savitz SI, Misra V, Kasam M, Juneja H, Cox CS, Alderman S, et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2011; 70: 59–69.

105. Bang OY, Lee JS, Lee PH, Lee G. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients. *Ann Neurol*. 2005; 57: 874–872.

106. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, Bang YO. A Long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patient with ischemic stroke. *Stem Cells*. 2010; 28: 1099–1106.

107. Prasad K, Shara A, Garg A, Mohanty S, Bhatnagar S, Johri S, et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischaemic stroke. *Stroke*. 2014; 45: 3618–3624.

108. www.clinicaltrials.gov



OGLAS

Farmaceutska kuća **Actavis**

Kompanija *Actavis* jedan je od najvećih svjetskih proizvođača lekova koji posluje u više od 100 zemalja sveta. Nakon nedavnog spajanja *Actavisa* i drugog farmaceutskog giganta, *Allergana*, nastala je jedna od 10 najvećih farmaceutskih kompanija na svetu, koja nudi široki portfolio vrhunskih inovativnih i generičkih lekova iz gotovo svih terapijskih grupa. Kao deo integralnog lanca proizvodnje posluje i fabrika u Leskovcu, koja je deo proizvodne mreže od 60 najmodernijih fabrika lekova. *Actavis* je jedan od najznačajnijih snabdevača tržišta lekovima u Srbiji, ali i izvoznika, jer 60 procenata kompletne proizvodnje odlazi na tržišta regiona, EU, Rusije, Ukrajine itd. Ova kompanija izgrađena je na posvećenosti razvoju partnerskih odnosa sa medicinskom zajednicom, lekarima, farmaceutima i pacijentima, kako bi im pružila inovativne tretmane i poboljšala pristup savremenim terapijama širom sveta. *Actavis* poseduje vodeću globalnu komercijalnu snagu u ovoj industriji, sa najtraženijim brendovima u ključnim terapijskim kategorijama i širokom tržišnom mrežom.

Actavis je jedan od najznačajnijih proizvođača lekova iz oblasti neurologije, psihijatrije, kardiologije, gastroenterologije, pedijatrije, ginekologije, estetske medicine i oftalmologije. Ova kompanija je rodonačelnik novog načina poslovanja u farmaceutskoj industriji, koji kombinuje



najnovije inovativne terapije i poznate farmaceutske brendove sa proverenim generičkim lekovima dokazanog dejstva, omogućavajući pacijentima i zdravstvenim sistemima celokupan spektar terapija i mogućnosti za lečenje. Sa ciljem da omogućimo pacijentima savremene lekove koji su dostupni, što je naša primarna misija, u proteklom periodu lansirali smo nove preparate iz svih farmakoterapijskih grupa. Kompletirali smo terapiju Alchajmerove demencije, koja uključuje IAcHE i antagonist NMDA receptora. Lansirani su levetiracetam i pregabalin iz grupe antikonvulziva, antipsihotici olanzapin u orodisperzibilnoj formi sa jedinstvenim dozama na tržištu, kao i kvetiapin, čime smo uz duže prisustvo na tržištu SSRI i SNRI antidepresiva u potpunosti zaokružili naš CNS portfolio. Daljim razvojem farmaceutskih proizvoda vrhunskog kvaliteta trudićemo se da izađemo u susret sadašnjim i budućim potrebama pacijenata, sa ciljem da unapredimo zajednicu u kojoj živimo i radimo.



GRANIČNA OBLAST

Imunizacija protiv pertusisa i neurološke bolesti

Autori: *Tatjana Pekmezović, Darija Kisić-Tepavčević, Gorica Marić*
Institut za epidemiologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Apstrakt

Vakcinacija protiv pertusisa prvi put je dovedena u vezu sa pojavom neuroloških neželjenih efekata 1933. godine. Od tada su sprovedene mnoge studije u kojima je ispitivana povezanost primene ovih vakcina i pojave neželjenih efekata. Rezultati naj-reprezentativnijih retrospektivnih kohortnih studija u koje su bila uključena deca uzrasta 6–24 meseca su ukazali na odsustvo povišenog rizika za pojavu konvulzija u periodu od nultog do trećeg dana po vakcinaciji DTaP (difterija, tetanus, acelularna vakcina protiv pertusisa) vakcinom, kao i to da je vakcina bezbedna za rutinsku imunizaciju u ranom detinjstvu. Ipak, autori su naveli da bi ova negativna povezanost mogla da bude i posledica prisustva konfundiranja usled kontraindikacija. Naime, kod dece koja su već imala konvulzije, ili kod onih kod kojih postoji predispozicija za njihovu pojavu, vakcinacija protiv pertusisa se često odlaže, ili čak izbegava. S druge strane, u nekim studijama je pokazan dva puta veći rizik za febrilne napade na dan vakcinacije petovalentnom (DTaP-IPV-Hib) vakcinom u poređenju sa decom koja nikad nisu vakcinisana. U jednoj od najreprezentativnijih populacionih studija, koja je uključila oko 400 000 dece, rizik za pojavu febrilnih napada tokom nedelju dana od vakcinacije nije bio povišen u poređenju sa referentnom grupom.

Ključne reči: imunizacija, pertusis, febrilni napadi, afebrilni napadi

Vakcinacija predstavlja najefektivniju specifičnu meru primarne prevencije, koja je spasila više života nego bilo koja druga zdravstvena intervencija [1]. Međutim, pad obolevanja od bolesti čija je prevencija moguća vakcinom, i posledično smanjenje učestalosti ozbiljnih komplikacija ovih oboljenja, usloveli su stavljanje u fokus neželjenih efekata vakcinacije [2,3]. Zbog toga su istraživanja koja za cilj imaju ispitivanje bezbednosti primene vakcina, kao i mogućih rizika, od suštinskog značaja za postizanje predviđenog obuhvata imunizacijom [4].

Vakcinacija može biti praćena različitim neželjenim efektima, najčešće se radi o lokalnim reakcijama. Međutim, imunizaciju nekada mogu da prate i određeni neurološki neželjeni događaji, poput febrilnih i afebrilnih napada, što može značajno da utiče na prihvatanje programa imunizacije od strane roditelja i zdravstvenih radnika [5,6].

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), u 2013. godini u svetu je registrovano 136 036 slučajeva pertusisa, što ovo oboljenje i dalje čini jednim od značajnih uzroka obolevanja i umiranja od zaraznih bolesti [7]. Epidemije pertusisa se najčešće javljaju ciklično, u periodima od dve do pet godina, kao i u periodu pre uvođenja vakcinacije [8], što ukazuje na to da se imunizacijom kontroliše oboljenje, ali ne i cirkulacija uzročnika [9]. Razlozi za porast obolevanja od pertusisa, koji je zabeležen kod starije dece i mlađih odraslih osoba, uključuju postvakcinalni imunitet i izmene karakteristika prouzrokovaca tokom vremena. To je uslovalo povišen rizik obolevanja novorođenčadi i odojčadi u periodu pre njihove vakcinacije [1]. Aktuelna epidemiološka situacija na globalnom nivou dovela je do usavršavanja postojećih i nastanka novih preporuka o vakcinaciji protiv pertusisa, u skladu sa kojima bi u nekim područjima odrasli i adolescenti trebalo da prime i buster dozu vakcine [10]. Ovakva praksa uvedena je u Velikoj Britaniji, gde se vakcinacija protiv pertusisa sprovodi u uzrastu od 2, 3 i 4 meseca, a zatim se aplikuje i buster doza u uzrastu između 40 i 60 meseci. Postojeća epilepsija i/ili stabilno neurološko oboljenje ne predstavljaju kontraindikaciju za vakcinaciju [10]. Dokaz da je navedeni pristup uspešan je i podatak da su u zemljama u kojima je obuhvat imunizacijom visok i u kojima se primenjuje i buster doza, stope incidencije pertusisa jako niske [1].

Rad na pripremi vakcine protiv pertusisa započeo je 1906. godine. Do 1914. godine bilo je sintetisano šest različitih vakcina, ali se o njihovoj efikasnosti i neželjenim efektima nije mnogo znalo [1]. Zatim je, tridesetih i četrdesetih godina XX veka, usledila proizvodnja celočelijske vakcine protiv pertusisa, koja sadrži inaktivisanu bakteriju, a 1942. godine Eldering i Kendrik su napravili kombinovanu vakcinu koja sadrži inaktivisanu Bordetelu pertusis i toksoide difterije i tetanusa (Di-Te-Per). Međutim, zabrinutost zbog moguće povezanosti njihove primene sa pojavom epileptičkih spazama, febrilnih napada i epilepsije dovela je do smanjenog obuhvata imunizacijom i posledične pojave epidemija u nekoliko zemalja [11], uključujući Veliku Britaniju i Japan. Sve ovo uslovalo je razvoj acelularnih vakcina protiv pertusisa sedamdesetih godina prošlog veka [12], kada je u Japanu proizvedena prva ovakva vakcina. S obzirom na jednaku efikasnost u poređenju sa celočelijskom vakcinom, ali značajno manje neželjenih efekata, uključujući febrilnost, acelularna vakcina protiv pertusisa zamenila je celočelijsku u većini zemalja [13].

Vakcinacija protiv pertusisa prvi put je dovedena u vezu sa pojavom neuroloških neželjenih efekata 1933. godine [14]. Od tada su sprovedene mnoge epidemiološke studije u kojima je ispitivana povezanost između primene ovih vakcina i pojave neželjenih efekata. U brojnim eksperimentalnim istraživanjima nije nađena razlika između acelularne i celočelijske vakcine u pogledu učestalosti konvulzija nakon vakcinacije [15–18]. Međutim, nalazi nekoliko studija pokazali su postojanje povećanog rizika za nastanak febrilnih napada ubrzo nakon administracije celočelijske vakcine, kao i rizika za razvoj ozbiljnih neuroloških oboljenja. Skorašnje studije, ipak, ukazuju da vakcina verovatno deluje samo kao okidač epileptične encefalopatije poznate kao Dravetin sindrom [23], u čijoj osnovi je mutacija SCN1A gena za natrijumov kanal [19]. Naime, studija iz 2006. godine pokazala je da je pojava encefalopatije povezana sa vakcinacijom protiv pertusisa kod 14 dece, za koju nije postojalo drugo objašnjenje [19]. Kasnijim ispitivanjem ispostavilo se da je osmoro dece imalo Dravetin sindrom, četvoro modifikovanu formu Dravetinog sindroma, a dvoje Lenoks-Gastoov sindrom. Kod 11 od 12 dece sa Dravetinim sindromom identifikovana je mutacija gena za natrijumov kanal [19].

U cilju provere hipoteze o povezanosti imunizacije DTaP (difterija, tetanus, acelularna vakcina protiv pertusisa) vakcinom i pojave neuroloških simptoma kod dece uzrasta od 6 do 24 meseca, u SAD je izvedena retrospektivna kohortna studija u periodu od 1997. do 2006. godine. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno ukupno 433 654 deteta [20]. Rezultati studije su ukazali na odsustvo povišenog rizika za pojavu konvulzija u periodu od nultog do trećeg dana po vakcinaciji, kao i to da je vakcina bezbedna za rutinsku imunizaciju u ranom detinjstvu [20]. Ipak, autori su naveli da bi ova negativna povezanost mogla da bude i posledica konfundiranja usled kontraindikacija. Naime, kod dece koja su već imala konvulzije, ili kod onih kod kojih postoji predispozicija za njihovu pojavu, vakcinacija protiv pertusisa se često odlaže, ili čak izbegava [20]. Za razliku od navedenih istraživanja, studija izvedena u Velikoj Britaniji pokazala je dva puta veći rizik za konvulzije na dan vakcinacije petovalentnom (DTaP-IPV-Hib) vakcinom u poređenju sa decom koja nikada nisu bila vakcinisana [21]. Ovom problematikom bavila se i studija sprovedena u Danskoj, u kojoj se vakcina protiv pertusisa prima u uzrastu od 3, 5 i 12 meseci, dok se buster doza daje u petoj godini života [22]. Kohortna studija uključila je 378 834 deteta rođena između 1. januara 2003. godine i 31. decembra 2008. godine. Iz kohorte su isključena deca kojima je dijagnoza epilepsije ili febrilnih napada postavljena u prva tri meseca života. Period praćenja trajao je od uzrasta od 90 dana do početka febrilnih napada, epilepsije, smrti, emigracije ili kraja studije. Deca su se na početku perioda praćenja nalazila u referentnoj kohorti, a premeštana su u kohortu izloženih na dan vakcinacije i u njoj ostajala narednih sedam dana. Dan vakcinacije označavan je kao nulti dan. Procenjivan je rizik za pojavu febrilnih napada u toku nedelju dana nakon vakcinacije i upoređivan sa pripadnicima referentne grupe. Osim toga, procenjivani su rizici nultog dana, od prvog do trećeg dana i od četvrtog do sedmog dana, kao i prema polu. Posebno su procenjivani rizici nakon prve, druge i treće aplikacije vakcine. Pored toga, upoređivan je rizik za ponovnu pojavu febrilnih napada i epilepsije kod dece kod koje su se febrilni na-

padi javili u toku prvih 7 dana od vakcinacije, sa decom koja nisu imala ove neželjene efekte u pomenutom periodu. Tokom perioda praćenja ukupno 7811 (2,1%) dece imalo je febrilne napade, od toga 17 tokom 7 dana posle prve aplikacije vakcine (incidenција 0,8/100 000 osoba–godina), 32 deteta 7 dana posle druge aplikacije (incidenција 1,3/100 000 osoba–godina) i 201 dete u nedelji nakon treće aplikacije vakcine (incidenција 8,5/100 000 osoba–godina). Kumulativni rizik za pojavu febrilnih napada tokom nedelju dana nakon vakcinacije nije bio povišen u poređenju sa referentnom grupom [22].

Iako su neke studije pokazale postojanje povezanosti između imunizacije vakcinom protiv pertusisa i neuroloških neželjenih efekata, ta povezanost najčešće nije bila statistički značajna. Većina istraživanja opovrgla je ovu povezanost i ukazala na to da je vakcinacija protiv pertusisa u ranom detinjstvu bezbedna. Ovo je posebno značajno kada se na umu imaju sve prednosti vakcinacije kao najefikasnije i najefektivnije preventivne mere.

Reference

- Shorvon S, Berg A. Pertussis vaccination and epilepsy—an erratic history, new research and the mismatch between science and social policy. *Epilepsia*, 2008; 49(2): 219–25.
- Shui IM, Shi P, Dutta-Linn MM, Weintraub ES, Hambidge SJ, Nordin JD, Lieu TA; Vaccine Safety Datalink Research Team. Predictive value of seizure ICD-9 codes for vaccine safety research. *Vaccine* 2009;27(39):5307–12.
- Gold M, Dugdale S, Woodman RJ, McCaul KA. Use of the Australian Childhood Immunisation Register for vaccine safety data linkage. *Vaccine* 2010;28(26):4308–11.
- Pruna D, Balestri P, Zamponi N, Grosso S, Gobbi G, Romeo A, Franzoni E, Osti M, Capovilla G, Longhi R, Verrotti A. *Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines*. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 7:13–22.
- Wharton M. Vaccine safety: current systems and recent findings. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(1):88–93.
- Cendes F, Sankar R. Vaccinations and febrile seizures. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 3:23–5.
- World Health Organization. "Pertussis." 3 September 2014. Retrieved 19 April 2015. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/.
- Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18(2): 326–382.
- Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: Suppl 3: S259–263.
- Schafer S, Gillette H, Hedberg K, Cieslak P. A community-wide pertussis outbreak: an argument for universal booster vaccination. *Arch Intern Med*. 2006; 166(12): 1317–21.
- Edwards KM, Decker MD. Acellular pertussis vaccines for infants. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 391–2.
- Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*, 2003; 21(17–18): 2003–14.
- Hviid A, Stellfeld M, Andersen PH, Wohlfahrt J, Melbye M. Impact of routine vaccination with pertussis toxin in Denmark. *Vaccine*, 2004; 22(27–28): 3530–4.
- Madsen T. Vaccination against whooping cough. *JAMA*, 1933; 101: 187–8.
- Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SG. Progetto Pertosse Working Group. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med*. 1996; 334(6): 341–8.
- Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996; 334(6): 349–55.
- Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Lind L, Sundh V, Zackrisson G, Lowe CU, Blackwelder W, Robbins JB. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxin vaccine. *N Engl J Med*. 1995; 333(16): 1045–50.
- Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, Anderson EL, Deloria MA, Reed GF. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*, 1995; 96(3 Pt 2): 557–66.

- Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, Pelekanos JT, Zuberi SM, Wirrell EC, Gill DS, Iona X, Mulley JC, Scheffer IE. De-novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2006; 5(6): 488–92.
- Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR, Weintraub ES, Iskander JK, Klein NP, Baggs JM; Vaccine Safety Datalink Team. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics*, 2010; 126(2): 263–9.
- Andrews N, Stowe J, Wise L, Miller E. Post-licensure comparison of the safety profile of diphtheria/tetanus/whole cell pertussis/haemophilus influenza type b vaccine and a 5-in-1 diphtheria/tetanus/acellular pertussis/haemophilus influenza type b/polio vaccine in the United Kingdom. *Vaccine*, 2010; 28(44): 7215–20.
- Sun Y, Christensen J, Hviid A, Li J, Vedsted P, Olsen J, Vestergaard M. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type B. *JAMA*, 2012; 307(8): 823–31.
- Tro-Baumann B, von Spiczak S, Lotte J, Bast T, Haberlandt E, Sassen R, Freund A, Leiz S, Stephani U, Boor R, Holthausen H, Helbig J, Kluger G. A retrospective study of the relation between vaccination and occurrence of seizures in Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(1):175–178.

DA LI STE ZNALI?



Rita Levi Montalcini (1909–2012) je bila neurofiziolog italijansko-jevrejskog porekla.

U Italiji su 1938. godine stupili na snagu zakoni koji su branili Jevrejima da se, između ostalog, bave akademskim radom, te je Levi Montalcini bila primorana da tokom II svetskog rata

čak u dva navrata napravi improvizovanu laboratoriju u svom stanu i radi u tajnosti. U tim je uslovima došla do rezultata koji su postavili temelje za kasnija istraživanja, a čiji su joj rezultati doneli brojna priznanja. Najvažnije je svakako to da je sa kolegom, biohemičarem Stenlijem Koenom, 1986. godine dobila Nobelovu nagradu u oblasti fiziologije i medicine za zajednički rad koji je doveo do otkrića nervnog faktora rasta.

Citat:

Nesavršenost – a ne savršenost – je krajnji rezultat programa upisanog u veličanstveno kompleksnu mašinu ljudskog mozga.

STUDENTSKI RAD

Značaj kontinuirane edukacije za kliničku epistemologiju: Lečenje epilepsija vođeno etiologijom

Autori: Maja Drašković¹, Aleksandar Ristić², Olivera Tamaš³, Maša Kovačević², Dragoslav Sokić²

1 Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

2 Klinika za neurologiju, KCS, Beograd

3 Opšta bolnica Subotica

Apstrakt**Uvod**

Kontinuirana medicinska edukacija (KME) predstavlja specifičan oblik kontinuiranog obrazovanja, koja medicinskim profesionalcima omogućava sticanje novih znanja i veština u njihovoj oblasti.

Cilj

Procena promene znanja putem analize ostvarenih bodova na ulaznom i izlaznom testu dvodnevno edukativnog sastanka Društva mladih neurologa Srbije (DMNS), koji je akreditovan kao kontinuirana medicinska edukacija.

Materijal i metode

Ukupno 129 učesnika (27 kliničkih lekara, 53 lekara na specijalizaciji iz neurologije, 49 specijalista neurologije) je na osnovu broja ostvarenih bodova na ulaznom testu podeljeno u tri grupe: I grupa (0–4 ostvarena boda), II grupa (5–7 bodova), III grupa (8–10 bodova). Efekti edukacije su procenjeni za sve učesnike zajedno, kao i po grupama (u odnosu na postignuća na ulaznom testu i prema formalnom stepenu neurološke edukacije).

Rezultati

Pokazano je ukupno poboljšanje znanja kao rezultat edukativnog sastanka (ukupni skor ulaznog testa – medijana 5 (opseg 1–10), ukupni skor izlaznog testa – medijana 10 (opseg 5–10)) ($p < 0,001$). Poboljšanje znanja pokazano kroz povećanje ukupnog skora na izlaznom testu u odnosu na ulazni test je detektovano i u svakoj pojedinačnoj grupi (prema nivou znanja pokazanom na ulaznom

testu i prema formalnom stepenu neurološke edukacije). Prosečna vrednost tačnih odgovora na ulaznom testu nije različita u odnosu na formalni stepen neurološke edukacije: klinički lekari 5,52 ($\pm 2,424$), specijalizanti neurologije 5,49 ($\pm 1,898$), specijalisti neurologije 6,20 ($\pm 1,968$) ($F=1,806$; $p=0,169$).

Zaključak

KME je veoma efikasna u sticanju i retenciji znanja, stavova, veština i kliničkih ishoda nezavisno od grupe ispitanika i njihovog prethodnog znanja.

Ključni pojmovi

kontinuirana medicinska edukacija, uticaj na znanje, epilepsija

Uvod

Kontinuirana medicinska edukacija (KME) predstavlja specifičan oblik kontinuiranog obrazovanja koji medicinskim profesionalcima omogućava sticanje novih znanja i veština. KME pomaže u očuvanju, razvijanju i poboljšanju znanja, sposobnosti i profesionalnih performansi [1], što je neophodno za bezbednost kliničke prakse [2]. KME se može sprovoditi kroz različite aktivnosti: predavanja, pisana izdanja, *online* sadržaje, audio, video ili druge elektronske prezentacije. Kontinuiranu edukaciju obično razvijaju, kontrolišu i održavaju članovi fakulteta koji su eksperti u svojim oblastima [1].

Treća edukativna škola sa glavnim temom epilepsija, a u organizaciji Društva mladih neurologa Srbije (DMNS) i Klinike za neurologiju KCS u Beogradu, akreditovana je kao KME i održana 3. i 4. oktobra 2014. godine na Paliću. Edukativni sastanak Treće edukativne škole DMNS pod nazivom *Lečenje epilepsije vođeno etiologijom* održan je shodno savremenom stavu da su prognoza i način lečenja epilepsije pre svega uslovljeni etiologijom poremećaja.

Cilj ove studije je da proceni efekat dvodnevne KME na znanje polaznika škole. Analiza je vršena na osnovu ukupnog zbira tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu.

Materijal i metode

Kursu su prisustvovala osobe različitog formalnog stepena neurološke edukacije:

klinički lekari, lekari na specijalizaciji iz neurologije i lekari specijalisti neurologije. Svi polaznici Treće škole DMNS su na početku kursa uradili ulazni test sastavljen od 10 pitanja (Prilog I), a zatim po završenom kursu i izlazni test koji je takođe imao 10 pitanja (Prilog II). Pitanja izlaznog testa razlikovala su se od pitanja ulaznog testa. Kreator pitanja bio je rukovodilac KME.

Na osnovu zbira tačnih odgovora na ulaznom testu učesnici su podeljeni u tri grupe – I grupa (0–4 boda), II grupa (5–7 bodova), III grupa (8–10 bodova) – radi poređenja efekata kontinuirane medicinske edukacije u svakoj od ovih grupa.

Normalnost raspodele je testirana matematičkim (CV, *skewness* i *kurtosis*) i grafičkim metodama (histogram, *box-plot*). Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode i metode za testiranje statističkih hipoteza. Za procenu postojanja razlike u broju ostvarenih bodova na ulaznom i izlaznom testu svakog pojedinca korišćen je Vilkoksonov test ekvivalentnih parova. Za testiranje razlike u broju ostvarenih bodova na ulaznom testu između grupa (klinički lekar, specijalizant, specijalista) korišćen je test ANOVA One Way. Za testiranje razlike u broju ostvarenih bodova na izlaznom testu između grupa (klinički lekar, specijalizant, specijalista) korišćen je Kruskal-Valisov test. Za procenu efekata kontinuirane edukacije u svakoj od grupa lekara (klinički lekar, specijalizant, specijalista), kao i u svakoj od grupa prema ostvarenom broju bodova na ulaznom testu (I, II, III grupa) korišćen je Vilkoksonov test ekvivalentnih parova. Hipoteze su testirane na nivou statističke značajnosti od 0,05.

Rezultati

Od 129 učesnika kursa, 27 su klinički lekari, 53 lekari na specijalizaciji iz neurologije i 49 lekari specijalisti neurologije. Učesnici su takođe grupisani na osnovu broja tačnih odgovora na ulaznom testu: I grupa (0–4 boda) 33 učesnika, II grupa (5–7 bodova) 68 učesnika, III grupa (8–10 bodova) 28 učesnika (Tabela 1, Prilog III). Medijana i opseg broja tačnih odgovora na ulaznom testu za sve ispitanike iznosi 5 (opseg 1–10), dok je vrednost na izlaznom testu 10 (5–10). Postoji statistički

značajna razlika u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu za sve ispitanike ($p < 0,001$) (Tabela 2, Prilog IV).

Pitanje sa najviše tačnih odgovora na ulaznom testu je pitanje broj 2 (118 tačnih, 11 netačnih odgovora), a pitanje sa najmanje tačnih odgovora na ulaznom testu je pitanje broj 10 (26 tačnih, 103 netačna odgovora) (Tabela 3, Prilog V). Pitanje sa najviše tačnih odgovora na izlaznom testu je pitanje broj 8 (128 tačnih, 1 netačan odgovor), a pitanje sa najmanje tačnih odgovora na izlaznom testu je pitanje broj 5 (103 tačna, 26 netačnih odgovora) (Tabela 4, Prilog VI). Prosečna vrednost tačnih odgovora na ulaznom testu u grupi kliničkih lekara iznosi 5,52 ($\pm 2,424$), u grupi specijalizanata 5,49 ($\pm 1,898$) i u grupi specijalista 6,20 ($\pm 1,968$). Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom broju ostvarenih bodova na ulaznom testu u zavisnosti od stepena obrazovanja ($F=1,806$; $p=0,169$) (Tabela 5, Prilog VII). Srednji opseg tačnih odgovora na izlaznom testu u grupi kliničkih lekara iznosi 63,19, u grupi specijalizanata 61,92, a u grupi specijalista 69,33. Ne postoji statistički značajna razlika u broju ostvarenih bodova na izlaznom testu u zavisnosti od stepena obrazovanja ($\chi^2=1,307$; $p=0,520$) (Tabela 6, Prilog VIII). Medijana i opseg broja tačnih odgovora na ulaznom testu u grupi kliničkih lekara iznosi 5 (1–10), dok je vrednost na izlaznom testu 10 (5–10). Postoji statistički značajna razlika u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u grupi kliničkih lekara ($Z=-4,300$; $p < 0,001$) (Tabela 7, Prilog IX). Medijana i opseg broja tačnih odgovora na ulaznom testu u grupi lekara na specijalizaciji iz neurologije iznosi 5 (1–10), dok je vrednost na izlaznom testu 10 (5–10). Postoji statistički značajna razlika u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u grupi lekara na specijalizaciji iz neurologije ($Z=-6,030$; $p < 0,001$) (Tabela 8, Prilog X). Medijana i opseg broja tačnih odgovora na ulaznom testu u grupi lekara specijalista neurologije iznosi 6 (3–10), dok je vrednost na izlaznom testu 10 (5–10). Postoji statistički značajna razlika u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u grupi specijalista neurologije ($Z=-5,555$; $p < 0,001$) (Tabela 9, Prilog XI).

Medijana i opseg broja tačnih odgovora na ulaznom testu u I grupi učesnika (0–4 tačnih odgovora na ulaznom testu) iznosi 3 (1–4), dok je vrednost na izlaznom testu 9 (5–10). Postoji statistički značajna razlika u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u I grupi učesnika ($Z=-5,041$;

$p < 0,001$) (Tabela 10, Prilog XII). Medijana i opseg broja tačnih odgovora na ulaznom testu u II grupi učesnika (ostvareno 5–7 bodova na ulaznom testu) iznosi 6 (5–7), dok je vrednost na izlaznom testu 9 (5–10). Postoji statistički značajna razlika u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u II grupi učesnika ($Z = -7,158$; $p < 0,001$) (Tabela 11, Prilog XIII). Medijana i opseg broja tačnih odgovora na ulaznom testu u III grupi učesnika (ostvareno 8–10 bodova na ulaznom testu) iznosi 6 (8–10), dok je vrednost na izlaznom testu 10 (5–10). Postoji statistički značajna razlika u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u III grupi učesnika ($Z = -2,177$; $p = 0,029$) (Tabela 12, Prilog XIV).

Diskusija

KME je kao specifičan oblik obrazovanja veoma bitna za održanje, razvijanje i unapređenje znanja i veština lekara. U našoj studiji pokazano je da KME značajno utiče na poboljšanje performanse lekara i postizanje viših rezultata na izlaznom testu u poređenju sa rezultatima na ulaznom testu. Efekti su postignuti u svim grupama ispitanika nezavisno od formalnog stepena neurološkog obrazovanja (klinički lekar, specijalizant, specijalista) i od broja tačnih odgovora na ulaznom testu (I, II, III grupa). Studija je takođe pokazala da nema značajne razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom, odnosno izlaznom testu u zavisnosti od formalnog stepena neurološkog obrazovanja lekara.

Analiza pitanja sa ulaznog testa ukazuju na strukturu znanja učesnika pre edukacije, dok analiza pitanja sa izlaznog pokazuje koja poruka je najbolje, odnosno najslabije shvaćena tokom edukacije. Ova pitanja su bitna jer ukazuju na koje aspekte treba posebno obratiti pažnju.

Do danas, relativno malo je učinjeno da se sveobuhvatno i sistematski analiziraju dokazi u vezi sa KME [3]. Kvantitativni dokazi opravdanosti, pouzdanosti, efikasnosti i isplativosti različitih metoda nedostaju [2]. Međutim, naši nalazi su u skladu sa nalazima drugih studija [1], koje uprkos ograničenom broju dokaza sugerišu da je KME efikasna, bar u izvesnoj meri. Nasuprot tome, određeni autori [3] smatraju da tradicionalni sistem KME, koji se sastoji samo od predavanja, dovodi do neznatnog poboljšanja u kliničkoj praksi.

Neki autori [4] smatraju da uspešnost KME zavisi od veština predavača, značaja informacije i prijatnosti okruženja. Naša studija se prvenstveno bazi-

ra na rezultatima postignutim na testu, pa su ograničenja prvenstveno vezana za nesagleđavanje prethodno navedenih faktora. Pored toga, naša studija ne procenjuje efekte KME u zavisnosti od primenjenih metoda i aktivnosti.

Zaključak

Uprkos malom broju validnih dokaza, KME je veoma efikasna u sticanju i zadržavanju znanja, stavova, veština i kliničkih ishoda. Više istraživanja je neophodno kako bi se sa sigurnošću utvrdilo koje vrste metoda, tehnika i karakteristika spoljašnjeg okruženja utiču na poboljšanje efekata KME.

Prilog I

Škola epilepsije

Lečenje epilepsije vođeno etiologijom Palić, 03–04.10.2014.

ULAZNI TEST PROVERE ZNANJA

1. Koliki je životni vek bolesnika sa epilepsijom?

- Isti kao i kod osoba bez epilepsije
- Skraćen, slično kao i kod osoba sa koronarnom bolešću
- Skraćen kod osoba sa nekontrolisanim napadima, očekivano dug (kao i kod osoba bez epilepsije) kod osoba sa punom kontrolom napada
- Skraćen, zavisno od tipa napada i uzroka epilepsije

2. Šta je farmakorezistentna epilepsija?

- Epilepsija kod koje se napadi javljaju barem 1x mesečno
- Epilepsija kod koje se napadi javljaju barem 1x godišnje
- Epilepsija kod koje napadi ne mogu da se kontrolišu uprkos primeni bar 2 antipileptička leka adekvatna za tip napada, u adekvatnoj dozi i u adekvatno dugom periodu
- Epilepsija sa veoma teškim i čestim epileptičkim napadima

3. Šta je epilepsija?

- Prolazna elektrohemijska disfunkcija velike populacije nervnih ćelija
- Hronična neurološka bolest u kojoj se javljaju spontani epileptički napadi i kod koje postoje epileptiformne promene u interiktalnom EEG

c. Hronična neurološka bolest u kojoj postoji bar 2 ili više spontana napada ili jedan spontan napad i verovatnoća novih napada koja je slična riziku od recidiva posle 2 ili više spontanih epileptičkih napada (~75%)

d. Hronična dominantno genetski determinisana neurološka bolest u kojoj se javljaju spontani epileptički napadi

4. Kako se postavlja dijagnoza epilepsije?

a. Dokazivanjem njene biološke prirode, klasifikovanjem napada i sindroma, utvrđivanjem etiologije, funkcionalnog stanja, prisustva komorbiditeta i farmakorezistentnosti

b. Dokazivanjem interiktalnih EEG promena i kortikalnih lezija na MRI mozga

c. Dokazivanjem genetskih uzroka i/ili strukturnih promena u kori mozga

d. Dokazivanjem neurobioloških, kognitivnih, psihosocijalnih, morfoloških, genetskih i strukturnih poremećaja mozga

5. Koja je najčešća podela fokalnih epilepsija?

a. Na kompleksne i jednostavne parcijalne napade

b. Na temporalne i ekstratemporalne epilepsije

c. Na fokalne kompleksne i sekundarno generalizovane epilepsije

d. Na primarno i sekundarno generalizovane epilepsije

6. Da li su febrilne konvulzije udružene sa kasnijom pojavom epilepsije?

a. Verovatno, a najčešće su prisutne kod pacijenata sa kasnijom mezijalnom temporalnom epilepsijom

b. Nije utvrđeno, ali najređe su prisutne kod pacijenata sa kasnijom mezijalnom temporalnom epilepsijom

c. Verovatno, a najčešće su prisutne kod pacijenata sa idiopatskim generalizovanim epilepsijama

d. Nije utvrđeno, ali najređe su prisutne kod pacijenata sa epilepsijom sa monogenskom etiologijom

7. Koje su radiološke karakteristike hipokampalne skleroze?

a. Hipotrofija i hiperintenzitet hipokampusa, hipotrofija forniksa

b. Hipotrofija hipokampusa na T2 i IR sekvencijama, hiperintenzitet signala na FLAIR i gubitak unutrašnje strukture na T1 sekvenci MRI

c. Proširen temporalni rog lateralne komore, atrofija fimbrije forniksa na glavi hipokampusa, amorfna struktura hipokampusa na koronarnom anguliranom preseku

d. Nijedan odgovor nije tačan.

e. Svi odgovori su tačni.

8. Koji su najčešći uzroci fokalnih epilepsija?

a. Kod farmakorezistentnih epilepsija: kriptogeni, fokalne kortikalne displazije, provocirajući faktori, genetski uzroci

b. Kod farmakorezistentnih epilepsija: hipokampalna skleroza, fokalne kortikalne displazije, glioneuralni („embrionalni“) tumori i kavernomi

c. Kod idiopatskih generalizovanih epilepsija: genetski uzroci

d. Nijedan odgovor nije tačan.

e. Svi odgovori su tačni.

9. Čemu služi neuropsihološko testiranje u pripremi za operativno lečenje farmakorezistentnih epilepsija?

a. Nalaz očuvanog vizuelnog modaliteta pamćenja ukazuje na njegovo verovatno pogoršanje posle desne temporalne lobektomije

b. Nalaz očuvanog verbalnog modaliteta pamćenja ukazuje na njegovo verovatno pogoršanje posle leve temporalne lobektomije

c. Nalaz oštećenja verbalnog modaliteta pamćenja ukazuje verovatno na neizmenjeno verbalno memorijsko funkcionisanje posle leve temporalne lobektomije

d. Nalaz oštećenja vizuelnog modaliteta pamćenja ukazuje verovatno na neizmenjeno vizuelno memorijsko funkcionisanje posle leve temporalne lobektomije

e. Nijedan odgovor nije tačan.

f. Svi odgovori su tačni.

10. Koji je iskaz tačan?

a. Uzroci epilepsije se razlikuju u zavisnosti od toga da li su epilepsije farmakorezistentne ili farmakosenzitivne

b. Vrlo česti uzroci epilepsije mogu da se klasifikuju kao vaskularni, zapaljenjski, inflamatorni, neoplastički i degenerativni

c. Cisticerkoza je čest uzrok epilepsije u Srbiji

d. Genetski uzroci epilepsije po pravilu ne produkuju morfološki poremećaj u građi mozga

Ulazni test

Prilog II

Škola epilepsije

Lečenje epilepsije vođeno etiologijom
Palić, 03–04.10.2014.

ZAVRŠNI TEST PROVERE ZNANJA

1. Koji je uobičajeni nalaz u EEG kod mezijalne temporalne epilepsije?

- Interiktalno: mali pojedinačni oštri talasi nad prednjim temporalnim regionom; iktalno: temporalna teta aktivnost od 5-8 Hz koja ima evoluciju u vidu povećanja amplitude, usporenja frekvencije i propagacije na susedne elektrode
- Interiktalno: bitemporalni oštri i spori talasi; iktalno: regrutujući ritam šiljaka nad jednim temporalnim regionom sa obrascem povećanja i smanjenja amplitude i frekvencije
- Interiktalno: temporalni jednostrani šiljak-spor talas kompleksi; iktalno: paroksizam šiljak-talas kompleksa od 2-4 Hz
- Nijedan odgovor nije tačan.
- Svi odgovori su tačni.

2. Kako se najbolje prepoznaju pacijenti sa farmakorezistentnom epilepsijom kod kojih je obavezno indikovano ispitivanje mogućnosti hirurškog lečenja?

- Veoma teška epilepsija sa teškim i učestalim epileptičkim napadima
- Prisustvo ili aure, ili uočavanje fokalnih karakteristika napada, ili očigledno fokalne promene u EEG, ili jasna solitarna lezija u neelokventnom korteksu na MRI snimku mozga
- Prisustvo znakova fokalne lezije mozga: ili fokalni neurološki deficit ili fokalna lezija na radiološkim snimcima mozga, ili fokalne promene u EEG
- Fokalna epilepsija sa encefalopatskim promenama u EEG, ali bez kognitivnog i psihijatrijskog komorbiditeta

3. Koje su glavne neuropsihološke funkcije frontalnih režnjeva?

- Organizacija govora, pamćenja, praksije i vizuo-konstruktivnih funkcija
- Organizacija sensorimotorne kontrole očiju, ekstremiteta i govora
- Planiranje, organizacija, adaptivno rešavanje i izvršavanje adekvatnih obrazaca ponašanja
- Percepcija vremenskih i prostornih odnosa, prepoznavanje emocionalnog značaja mirisnih stimulusa

4. Koji čest uzrok epilepsije se prikazuje na MRI snimku kao fokalna zona zadebljanog korteksa sa „zamrljanim“ prelazom između sive i bele mase i hiperintenzivnom trakom na T2 i FLAIR sekvenci koja se od lezije prostire u dubinu mozga ka komori?

- Gliozna mozga
- Fokalna kortikalna displazija tip IA
- Fokalna kortikalna displazija tip IB
- Polimikrogirija

5. Koji je karakterističan EEG nalaz kod fokalne kortikalne displazije?

- Fokalni polišilci iznad zone fokalne kortikalne displazije
- Fokalni pojedinačni mali oštri talasi iznad fronto-centralnih regiona
- Fokalni interminuentni spori i oštri talasi na usporenoj osnovnoj aktivnosti
- Specifičan pseudoperiodičan fokalni obrazac oštarih i sporih talasa nad zonom fokalne kortikalne displazije

6. Koliko često pojedini tipovi tumora mozga uzrokuju fokalne epilepsije?

- Metastaze ~100%, glioblastomi ~90%, meningeomi ~70%
- Disembrioplastični neuroektodermalni tumor ~100%, gangliomi ~90%, nisko gradusni gliomi ~70%
- Ependimomi ~100%, kraniofaringeomi ~90%, lipomi ~80%
- Gliomi ~100%, meningeomi ~80%, adenomi hipofize ~70%

7. Koji antiepileptički lekovi imaju mali potencijal da ulaze u interakcije sa drugim lekovima?

- Karbamazepin i fenobarbiton
- Okskarbazepin i valproična kiselina
- Lamotrigin i topiramata
- Levetiracetam i pregabalin

8. Koji bolesnici sa epilepsijom imaju najveću korist od operativnog lečenja epilepsije?

- Pacijenti sa fokalnom farmakorezistentnom epilepsijom koji imaju solitarnu epileptogenu zonu u neelokventnom korteksu
- Pacijenti sa progresivno napredujućom epileptičkom encefalopatijom
- Pacijenti sa učestalim i teškim epileptičnim napadima

d. Pacijenti sa jednom lezijom na MRI mozga poput ekspanzivnih tumora ili AV malformacija

9. Koji kavernomi imaju najveću epileptogenost?

- Multipli kavernomi u supra- i infratentorialnom prostoru
- Kavernomi većeg dijametra u korteksu, posebno u meiotemporalnom režnju
- Ekstratemporalni kavernomi većeg dijametra
- Kavernomi u sklopu Osler-Weber-Renduovog sindroma

10. Koje epilepsije u svojoj osnovi imaju hromozomsku aberaciju?

- Angelmanov sindrom (delecija 15q11.2-q12); Miler-Diekerov sindrom (delecija 17p13.3)
- Sindrom prstenastog (*ring*) hromozoma 20; 18q sindrom; sindrom prstenastog (*ring*) hromozoma 14
- Vulf-Hiršhornov sindrom (delecija 4p16.3 segmenta), 1p36 monozomija, Daunov sindrom (trizomija 21)
- Nijedan odgovor nije tačan.
- Svi odgovori su tačni.

Izlazni test

Prilog III

Stepen neurološke edukacije	Broj	Broj tačnih odgovora na ulaznom testu	Broj
Kl. lekar	27	I grupa	33
Specijalizant	53	II grupa	68
Specijalista	49	III grupa	28
Ukupno	129	IV ukupno	129

Tabela 1 – Broj učesnika po grupama (prema nivou znanja pokazanom na ulaznom testu i prema formalnom stepenu neurološke edukacije)

Prilog IV

	Medijana	Min.	Maks.	Z	P
Ostvareni bodovi na ulaznom testu	5	1	10	-9,222	,000
Ostvareni bodovi na izlaznom testu	10	5	10		

Tabela 2 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu za sve ispitanike

Prilog V

Broj pitanja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tačno	54	118	110	114	53	76	74	69	52	26
Netačno	75	11	19	15	76	53	55	60	77	103
Ukupno	129	129	129	129	129	129	129	129	129	129

Tabela 3 – Broj tačnih i netačnih odgovora na pitanja sa ulaznog testa

Prilog VI

Broj pitanja	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tačno	118	117	120	119	103	116	113	128	118	112
Netačno	11	12	9	10	26	14	16	1	11	17
Ukupno	129	129	129	129	129	129	129	129	129	129

Tabela 4 – Broj tačnih i netačnih odgovora na pitanja sa izlaznog testa

Prilog VII

Stepen neurološke edukacije	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	F	P
Kl. lekar	5,52	2,424	1,806	,169
Specijalizant	5,49	1,898		
Specijalista	6,20	1,968		
Ukupno	5,77	2,056		

Tabela 5 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom testu u zavisnosti od stepena neurološke edukacije

Prilog VIII

Stepen neurološke edukacije	Aritmetička sredina	Standardna devijacija	χ^2	P
Kl. lekar	27	63,19	1,307	,502
Specijalizant	53	61,92		
Specijalista	49	69,33		
Ukupno	129			

Tabela 6 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na izlaznom testu u zavisnosti od stepena neurološke edukacije

Prilog IX

	Medijana	Min.	Maks.	Z	P
Broj tačnih odgovora na ulaznom testu	5	1	10	-4,333	,000
Broj tačnih odgovora na izlaznom testu	10	5	10		

Tabela 7 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u grupi kliničkih lekara

Prilog X

	Medijana	Min.	Maks.	Z	P
Broj tačnih odgovora na ulaznom testu	5	1	10	-6,030	,000
Broj tačnih odgovora na izlaznom testu	10	5	10		

Tabela 8 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u grupi lekara na specijalizaciji iz neurologije

Prilog XI

	Medijana	Min.	Maks.	Z	P
Broj tačnih odgovora na ulaznom testu	6	3	10	-5,555	,000
Broj tačnih odgovora na izlaznom testu	10	5	10		

Tabela 9 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u grupi lekara specijalista neurologije

Prilog XII

	Medijana	Min.	Maks.	Z	P
Broj tačnih odgovora na ulaznom testu	3	1	4	-5,041	,000
Broj tačnih odgovora na izlaznom testu	9	5	10		

Tabela 10 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u I grupi učesnika (ostvareno 0–4 boda na ulaznom testu)

Prilog XIII

	Medijana	Min.	Maks.	Z	P
Broj tačnih odgovora na ulaznom testu	6	4	7	-7,158	,000
Broj tačnih odgovora na izlaznom testu	9	5	10		

Tabela 11 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u II grupi učesnika (ostvareno 5–7 bodova na ulaznom testu)

Prilog XIV

	Medijana	Min.	Maks.	Z	P
Broj tačnih odgovora na ulaznom testu	9	7	10	-2,177	,029
Broj tačnih odgovora na izlaznom testu	10	5	10		

Tabela 12 – Analiza razlike u broju tačnih odgovora na ulaznom i izlaznom testu u III grupi učesnika (ostvareno 8–10 bodova na ulaznom testu)

Reference

1. Rodgers DJ. AOA continuing medical education. *J Am Osteopath Assoc.* 2013; 113(4): 320–338.
2. Ahmed K, Wang TT, Ashrafian H, Layer GT, Darzi A, Athanasios T. The effectiveness of continuing medical education for specialist recertification. *Can Urol Assoc J.* 2013 Jul-Aug; 7(7-8): 266–272.
3. Davidoff F. Continuing medical education resources. *J Gen Intern Med.* 1997 Apr; 12(Suppl. 2): S15–S19.
4. Fox R, Bennett N. Continuing medical education: Learning and change: implications for continuing medical education. *BMJ.* 1998; 316.

IZVEŠTAJ 2014.**Izveštaj sa Treće škole distonije (COST Dystonia Training School)**

Datum: 10–12.04.2015. godine

Mesto održavanja: Groningen, Holandija

Evropska istraživačka mreža na polju distonije (*The European Dystonia Research Network*) je nastala pod pokroviteljstvom evropske Grupe za saradnju u nauci i tehnologiji (*Cooperation in Science and Technology – COST*). *COST Dystonia Network* je po treći put organizovala školu distonije, prvenstveno namenjenju mladim kliničarima i istraživačima zainteresovanim za ovu oblast bolesti nevoljnih pokreta. Prethodnih godina škole distonije su održane u Hrvatskoj (Bol, Brač) i u Engleskoj (London).

Ove godine skup je održan od 10. do 12. aprila, a domaćin je bio grad Groningen (Holandija) na čelu sa prof. dr Marinom de Koning-Tijssen. Škola distonije je koncipirana po sličnom principu kao i zimske i letnje škole bolesti nevoljnih pokreta za mlade neurologe. Polaznicima je bilo omogućeno da čuju široku paletu predavanja, od bazičnih kliničkih znanja do najnovijih istraživačkih pomaka. Takođe, polaznici su imali priliku da pregledaju pacijente zajedno sa predavačima, kao i da predstave zanimljive slučajeve.

Celokupan program Škole distonije je održan u Univerzitetском medicinskom centru Groningena. Učestvovalo je 48 mladih neurologa i istraživača iz cele Evrope i Izraela. Predavači su bili vrhunski stručnjaci u oblasti distonije: prof. dr A. Albanese (Milano, Italija), prof. dr M. Vidailhet (Pariz, Francuska), prof. dr M. de Koning-Tijssen (Groningen, Holandija), prof. dr T. Gaser (Tibingen, Nemačka), prof. dr J. Ferreira (Lisabon, Portugal), prof. dr J. Rotvel (London, Engleska), prof. dr R. Gudčajld (Leven, Belgija), prof. dr O. Sibon (Groningen, Holandija), prof. dr A. Pisani (Rim, Italija), prof. dr M. Relja (Zagreb, Hrvatska), dr H. Koelman (Amsterdam, Holandija), dr T. de Koning (Groningen, Holandija), dr M. van Egmond (Groningen, Holandija).



Prvog dana je održan niz izuzetnih predavanja, počevši od predavljanja najnovije klasifikacije i aktuelnih skala za evaluaciju distonije, preko diferencijalno-dijagnostičkog spektra i specifičnog dijagnostičkog pristupa u posebnim grupama pacijenata, do duboke moždane stimulacije i animalnih modela sa potencijalnim terapijskim implikacijama u neurodegenerativnoj formi distonije. Poslepodnevnu sesiju obeležila su nova saznanja u genetskim formama distonije, sa naglaskom na fenotipskoj ekspanziji. Obrađen je i problem nemotornih simptoma na koje se često zaboravlja, kao i terapija botulinskim toksinom. Dan je završen druženjem i upoznavanjem polaznika, predavača i organizatora na koktelu, u prijatnom ambijentu restorana smeštenog u istorijskom jezgru grada.

Drugog dana fokus je bio na praktičnom radu. Polaznici, podeljeni u osam grupa, su pregledali osam bolesnika sa različitim vrstama distonije. Svakog bolesnika su analizirali sa jednim od predavača, tako da su imali priliku da i na ovaj način upoznaju predavače, tj. njihove specifične pristupe pri pregledu i u kliničkom razmišljanju. Ovo je bio posebno koristan deo, u kom su mladi neurolozi aktivno diskutovali o fenomenologiji i diferencijalnoj dijagnozi različitih formi distonije. Kasnije su polaznici u okviru svojih grupa predstavili

zanimljive slučajeve koje su analizirali sa profesorima i kolegama. Veče je proteklo u tradicionalnom flamanskom restoranu, u veoma veseloj atmosferi, a tokom večere je objavljeno osam najboljih prikaza slučaja.

Treći dan je počeo predavanjima o neurofiziološkim istraživanjima u distoniji, uključujući i animalne modele. Zatim je nastavljeno sa predavanjem o novim genetičkim strategijama u istraživanju distonije. Završeno je simbolično – predavanjem o potencijalnim budućim kliničkim studijama o distoniji.

Po završetku predavanja, osam prethodno izabranih finalista je predstavilo svoje prikaze slučaja. Polaznici su kao najbolji prikaz izabrali slučaj porodice obolele od glutaričke acidurije tip 1, koji je predstavio Gerd Tinkhauser iz Švajcarske. Svi učesnici su bili saglasni da je skup protekao veoma uspešno. Predavači su održali vrhunska predavanja, a polaznici unapredili svoja klinička razmišljanja, ali i dobili ideje za nove istraživačke projekte. Organizacija holandskih domaćina, prof. dr M. de Koning-Tijssen i njenih mladih saradnika, je bila odlična. Oni su uz relaksiranu atmosferu učinili da sve protekne po planu i u najboljem redu. Ovogodišnja Škola distonije ostaće zapamćena kao izuzetno korisno i prijatno iskustvo.

Aleksandra Tomić, Beograd

GOST IZ INOSTRANSTVA

Psychogenic facial movement disorders: A report of two cases and a review of the literature

Author: Vladimir Miletić, MD

University Hospital Centre Zagreb, Department of Neurology, Movement Disorders Centre, Zagreb

Introduction

Involuntary facial movements are not uncommon in general population. However, being diverse in phenomenology and etiology, they often represent a diagnostic and management challenge in everyday practice. Involuntary facial movements can present as isolated focal dystonia (blepharospasm, oromandibular dystonia), tics, hemifacial spasm (HFS), and tardive dyskinesia. In addition, abnormal facial movements can be a part of clinical phenotype of various acquired and inherited neurodegenerative diseases (Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, Huntington's disease, neuroacanthocytosis syndrome, pantothenate kinase-associated neurodegeneration), and systemic illnesses (tetanus, Whipple disease). Last but not least, if confounding clinical features such as distractibility, variability and suggestibility exist, psychogenic origin of abnormal movements should be considered.

Psychogenic (or functional) movement disorders (PMD) are a part of the spectrum of functional neurological disorders, which together account for 16% of new patients attending neurology outpatient clinics, and 2–20% of patients referred to movement disorder outpatient clinics [1,2,3]. Psychogenic facial movement disorders (PFMD) account for only 3–7% of all PMD [2,3]. Because of their rarity accompanied with non-recognition or attribution to other etiologies, literature dealing specifically with PFMD is rather sparse. Here we report two cases of female patients with PFMD revealed by positive clinical signs.

Case reports

Case 1

A previously healthy 26-year-old female student was referred to the Movement Disorders Unit for evaluation and treatment of involuntary facial movements that consisted of unilateral, clonic contractions of the left *orbicularis oculi* and lower face muscles, resembling HFS. The symptoms started abruptly, two years before admission, with simultaneous affection of the lid and lower face muscles. Movements were paroxysmal, often precipitated by stress and fatigue, absent during sleep, and were not induced by voluntary facial contraction. The patient denied premonitory urge or relief after movement. She described periods of spontaneous remission, usually during summer holidays. Six months prior to the hospital admission she had an outpatient visit to the psychiatrist because of episodes of panic attacks, but pharmacological treatment was not introduced. During that time, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with angiography was performed. There was no sign of vascular loop compression at the root exit zone of the facial nerve, and no structural brain lesion was found. Initial neurological examination revealed false *other* Babinski sign, with contraction of the right *frontalis* muscle simultaneous with clonic contractions of the left *orbicularis oculi* and left lower face muscles (Figure 1), while other findings were normal. According to clinical and medical history data, diagnosis of PFMD was made and psychological therapy was started. After the one-year follow-up the symptoms completely resolved.



Figure 1 – False *other* Babinski sign – contraction of the right *frontalis* muscle with eyelid elevation simultaneous with clonic contractions of the left *orbicularis oculi* and left lower face muscles

Case 2

A 33-year-old female was admitted to our Department in December 2013 because of involuntary movements involving limbs and craniofacial region. Her medical history included a six-year interval of well-controlled Hashimoto's thyroiditis, and an anxious-depressive disorder that started after the birth of a child with congenital cardiac anomaly, for which she had been seeing a psychiatrist for several years. Medication on admission consisted of daily doses of levothyroxine 150µg and paroxetine 10mg. The patient denied taking neuroleptics and drug abuse, while her family history was unremarkable with respect to neurological and psychiatric conditions. According to the patient's recall, six months before admission she lost consciousness during work in the grocery store after being exposed to unpleasant smell from poured paint. No convulsive symptoms were observed and after a few seconds she was fully alert and with a regained sense of direction.



Figure 2 – Downward pulling of the left lip associated with ipsilateral platysma contraction

A few days later, isolated whole-body tremor occurred abruptly and lasted for a few minutes. These episodes repeated several times in the next 30 days, and completely disappeared afterwards. However, new symptoms consisting of paroxysmal dystonic posturing of either left or right hand and both feet, downward pulling of the left lip and platysma contraction suddenly occurred. The set of the above-mentioned symptoms occurred either simultaneously or independently, and never appeared during sleep. Dystonic limb movements included wrist flexion, finger

extension, and foot inversion. They lasted from 15 seconds to 10 minutes and were usually not painful, regardless of which the patient occasionally reported severe limb pain during attacks. At the onset, dystonic limb movements occurred up to five times per day, but during the time, dystonic movements appeared less frequently, while downward lip pulling and platysma contraction became the predominant phenotype. The duration of abnormal cranio-facial movements was variable, ranging from 15 seconds to 30 minutes. No specific attack triggers such as caffeine, tea, alcohol, or sudden movement were detected. However, stressful situations and general exertion were reported to contribute to the onset of symptoms. There were days when she had up to 15 attacks involving craniofacial musculature, yet there were also symptom-free intervals of a couple of days. Initial neurological examination and brain MRI were normal. Lumbar puncture was performed in order to exclude paroxysmal exercise-induced dyskinesia, but cerebrospinal fluid glucose/plasma glucose ratio was normal. After psychiatric evaluation and debriefing, and the diagnosis of probable PMD, the patient was advised to continue cognitive behavioral therapy. After the hospital discharge, the patient never came back for a checkup, and follow-up data are lacking.

Discussion

Psychogenic movements may affect any topographical distribution, including the upper and lower limbs, palate, neck, trunk, and craniofacial region. Phenomenology of movements may also be diverse, with tremor and dystonia being the most common presentations of PMDs, and parkinsonism, tics, and chorea being the least common. It is common for patients to have a combination of two movement disorders. In the large series of 26 patients with paroxysmal PMDs, almost 70% of the patients had mixed or complex movement disorders [4]. Women are more frequently affected than men, and mean age of onset is 37 to 50 years, although PMDs may manifest in children and in the elderly as well [5,6].

PMDs have traditionally been interpreted as a diagnosis of exclusion, but updated clinical criteria emphasize the importance of positive clinical signs and 'laboratory-supported' findings rather than the presence of psychological distress in supporting the diagnosis of PMD [7]. Moreover, in the

recent study by Parees et al. psychological stressors were identified only in a minority of patients with PMD, while 80% of patients with PMD reported a physical event precipitating a functional symptom [8]. Both of our patients shared clinical features suggestive of PMD, such as abrupt onset, paroxysmal component, inconsistent and incongruous movements, spontaneous remission, and psychological stressors. In addition, positive clinical signs such as false *other* Babinski sign and asymmetric downward lip pulling were important clues in establishing the diagnosis. *The other* Babinski sign, first described by Joseph Babinski in 1905, is characterised by synchronised contraction of the *frontalis* muscle and the *orbicularis oculi* muscle in patients with hemifacial spasm (HFS), leading to simultaneous, ipsilateral eyebrow lifting during eye closure [9]. Forgotten for almost a century, *the other* Babinski sign was recently rediscovered and its utility investigated in several studies [10]. Pawlovski et al. demonstrated high prevalence (86%) of *the other* Babinski sign in HFS, with specificity of 100% and inter-rater reliability of 92%, thus highlighting its value in distinguishing HFS from other facial movement disorders such as blepharospasm, focal epilepsy, tics, and psychogenic facial movement disorders (PFMD) [11]. Opposite to the classic *other* Babinski sign, activa-

tion of the *frontalis* muscle contralateral to the abnormal *orbicularis oculi* contraction is known as the false *other* Babinski sign, and is highly suggestive of psychogenic etiology.

Recently, a multicentre study investigating PFMD was conducted [12]. Among the 61 included patients, the most prevalent clinical feature was lower cranial muscle affection with asymmetric lip pulling (83.6%), predominantly downward. Ipsilateral platysma contractions were present in 72.5% of patients with lip involvement. *The other* Babinski sign was not found in any of the patients with unilateral eyelid movements. On the contrary, false *other* Babinski sign was observed. In the comparative study of primary and secondary HFS, Colosimo et al. showed that secondary HFS can initially also affect lower facial muscles (with/without platysma involvement), but simultaneously with upper facial muscle involvement [13]. In such cases, positive clinical signs are of great importance and they are listed in Table 1 together with other features distinguishing psychogenic and organic facial movements. In contrast to the more common involvement of upper facial muscles in organic cranial movement disorders, the involve-

	Psychogenic	Organic
Onset	Abrupt, sudden	Gradual
Evolution	Spontaneous remissions and exacerbations	Slowly progressive
Sensory tricks	Absent or rarely present	May be present
Distribution	Most commonly lower face muscles, downward lip pulling	Most commonly upper face muscles
Platysma involvement	Common (ipsilateral)	Rare
<i>Orbicularis oculi</i> and <i>frontalis</i> muscle involvement	Contralateral involvement (false <i>other</i> Babinski sign)	Ipsilateral involvement (false <i>other</i> Babinski sign)
Movement pattern	Tonic	Phasic
Pain	May be present	Usually absent
Response to treatment	Atypical	Good response to classic treatment options (e.g. botulinum toxin)
Additional features	Multiple atypical triggers, inconsistency (changing sides and patterns), reduction with distraction	Could be task-specific, consistent and congruent features;

Table 1 – Comparison of psychogenic and organic facial movements

ment of the lower face (downward lip pulling with or without ipsilateral platysma contraction) appears to be characteristic of PFMDs.

Physiotherapy, together with psychological therapy, represents the mainstay of the treatment. The aim of physiotherapy is restoring movements and functions. Treatment techniques should be individualised and addressed to specific symptoms [14]. Cognitive behavioural therapy is a psychological therapy that shifts a presumably pathogenic dysfunctional pattern (cognitive distortions) into functional and adaptive beliefs, and can be of great efficacy resulting in long-term periods of remission [15].

In conclusion, because of overlapping clinical features of organic and psychogenic facial movements, making the correct diagnosis can be challenging. Clinicians should be familiar with signs and clues suggestive of non-organic etiology, such as false *other* Babinski sign and asymmetric downward lip pulling, because early recognition of PFMD prevents unnecessary investigation and enables appropriate treatment.

References

1. Stone J, Carson A, Duncan R. et al. Who is referred to neurology clinics?—the diagnoses made in 3781 new patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; 112: 747–51.
2. Factor SA, Podskalny GD, Malho ES. Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile, and characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 59: 406–12.
3. Williams DT, Ford B, Fahn S. Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders. *Adv Neurol.* 1995; 65: 231–57.
4. Ganos C, Aguirregomezorta M, Batla A. et al. Psychogenic paroxysmal movement disorders – clinical features and diagnostic clues. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20: 41–6.
5. Schwingenschuh P, Pont-Sunyer C, Surtees R. et al. Psychogenic movement disorders in children: a report of 15 cases and a review of the literature. *Mov Disord.* 2008; 23: 1882–88.
6. Batla A, Stamelou M, Edwards MJ. et al. Functional movement disorders are not uncommon in the elderly. *Mov Disord.* 2013; 28: 540–43.
7. Gupta A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22: 430–36.
8. Pareés I, Kojovic M, Pires C. et al. Physical precipitating factors in functional movement disorders. *J Neurol Sci.* 2014; 338: 174–77.
9. Babinski J. Hémispasme facial périphérique. *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière* 1905; 18: 418–23.
10. Devoize JL. "The other" Babinski's sign: paradoxical raising of the eyebrow in hemifacial spasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 70: 516. doi: 10.1136/jnnp.70.4.516.
11. Pawlowski M, Gess B, Evers S. The Babinski-2 sign in hemifacial spasm. *Mov Disord.* 2013; 28: 1298–300.
12. Fasano A, Valadas A, Bhatia KP. et al. Psychogenic facial movement disorders: clinical features and associated conditions. *Mov Disord.* 2012; 27: 1544–51.
13. Colosimo C, Bologna M, Lamberti S. et al. A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm. *Arch Neurol.* 2006; 63: 441–44.
14. Nielsen G, Stone J, Matthews A. et al. Physiotherapy for functional motor disorders: a consensus recommendation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Nov 28. doi: 10.1136/jnnp-2014-309255.
15. LaFrance WC Jr, Friedman JH. Cognitive behavioral therapy for psychogenic movement disorder. *Mov Disord.* 2009; 24: 1856–57.

DNS  kanal – 15 000 prikaza

Priprema video materijala za DNS kanal

Ako imate video materijal koji smatrate edukativnim ili informativnim za neurologe, a želite da se postavi na DNS kanal, kontaktirajte nas putem imejla na edukacija@drustvoneurologasrbije.org.

Uz materijal je potrebno poslati i određene informacije:

- Naslov: Upisati tačan naziv materijala koji će biti prikazan i vidljiv gledaocima.
- Opis: Opis video materijala, po kojem gledalac može da sazna više o radnji.
- Tagovi: Reči koje mogu biti povezane sa materijalom, a olakšavaju pretragu.
- Vreme: Zadato vreme za prikaz materijala (npr. petak, 7. februar 2015. u 14h), vodite računa da obimnijem materijalu treba vremena da se podigne na server i obradi na YOUTUBE.
- Slika: Ako postoji potreba da se u listi prikaza pojavi određena slika kao naslovna, dostavite sliku u .jpg ili .png formatu, idealno u 16:9 rezoluciji.
- Video materijal bi trebalo da bude solidnog kvaliteta, jasne slike i zvuka.
- Lice pacijenata i osoba čiji bi identitet trebalo da bude zaštićen OBAVEZNO prekriti: zamagljeno (u bluru), skremblovano (promenjen raspored piksela) ili prekriveno crnom trakom (oči i nos).
- Snimak bi trebalo da bude u jednom od sledećih formata: .MOV, .MPEG, MP4, .AVI, .WMV, .MPEGPS, .FLV, 3GPP, WebM.
- Dužina trajanja video materijala zavisi od potrebe, s obzirom da je YouTube skinuo sve restrikcije za DNS kanal.
- Za profesionalne video autore preporučujemo sledeći članak: <https://support.google.com/youtube/answer/1722171>.

Naravno, navedene informacije su opcione, služe da ubrzaju proces obrade. Svim sadašnjim i budućim saradnicima se zahvaljujemo.

Srdan Stanić, vebmaster DNS portala

MEĐUODELJENSKA RAZMENA

DOBITNIK RAZMENE ZA 2015.

Ovogodišnji dobitnik Međudjeljske razmene je dr Dragica Hajder, neurolog Klinike za neurologiju KC Vojvodine.

Dr Hajder će planiranu edukaciju obaviti na Odeljenju za epilepsije i poremećaje spavanja Klinike za neurologiju KC Srbije, pod mentorstvom prof. dr Dragoslava Sokića.

Poštovane kolege!

Društvo neurologa

Srbije je u prioritetu 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 Razmene *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 Međudjeljska razmena – Srbija omogućava mladim neurolozima, aktivnim članovima DMNS, da posete odeljenja neurologije u zdravstvenim centrima u Srbiji u cilju profesionalne edukacije.

Uslovi za dobijanje edukacije

Kandidat može biti lekar, aktivni član DMNS, volonter, istraživač/saradnik na projektu, klinički lekar/sekundarac, specijalizant, specijalista mlađi od 40 godina.

Predviđeni boravak je u trajanju od mesec dana. Za troškove smeštaja i boravka obezbeđena su sredstva u iznosu od 300 EUR (dinarska protivvred-

nost). Za vreme korišćenja jednomesečne edukacije kandidatu je neophodno obezbediti plaćeno odsustvo.

Konkurisanje se obavlja popunjavanjem i prilaganjem:

- 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 102, Srbija;**

i putem mejla: stipendija@drustvoneurologasrbije.org

Selekcija kandidata se obavlja prema ukupnom zbiru bodova, gde veći zbir ima prednost. Bodovni sistem je predefinisani 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) razlika u stepenu zdravstvene zaštite koju pružaju matična i ustanova u kojoj bi kandidat boravio, a 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 obavешteni poštom i elektronskom poštom. Rezultati konkursa biće objavljeni na sajtu DNS.

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

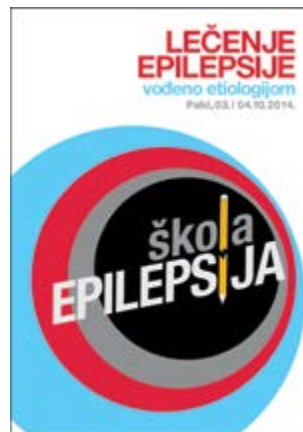
Po završetku edukacije, korisnik edukacije je u obavezi da podnese kratak izveštaj o boravku, koji bi sadržao opšti utisak o uspešnosti edukacije, prednosti i manjkavosti boravka i, eventualno, sugestije koje bi pomogle u daljem razvoju programa razmene.

Odbor za stipendije
Društva mladih neurologa Srbije

EDUKACIJE

Već od osnivanja Društva mladih neurologa Srbije, jedan od prvih postavljenih ciljeva bio je redovno održavanje Škole za mlade neurologe, sa temama koje bi održavale interes članova, ali i aktuelne tokove neurologije.

Dosadašnje Škole:



Prof. dr Jelana Drulović
Prof. dr Gordana Tončev

U SUSRET IV ŠKOLI DRUŠTVA MLADIH NEUROLOGA SRBIJE

Polaznici ove Škole će imati priliku da se upoznaju sa najsavremenijim kriterijumima za postavljanje dijagnoze multiple skleroze (MS). U prvom delu Škole posebna pažnja će biti posvećena širokom spektru različitih kliničkih ispoljavanja ove bolesti i nalaza na magnetnoj rezonanci (MR), koji nastaju kao posledica zahvaćenosti svih struktura centralnog nervnog sistema (CNS) u ovoj bolesti. Detaljno će, potom, biti razmotreno mesto kliničkih nalaza i MR u savremenim dijagnostičkim kriterijumima MS. Drugi deo škole će se baviti razmatranjem alternativnih dijagnoza koje je neophodno isključiti pre postavljanja dijagnoze MS. Posebno će biti analizirane druge demijelinizacione bolesti, kao što je na primer neuromijelitis optika, i one izazvane nutritivnim deficijencijama i hereditarnim poremećajima, zatim sistemski vaskulitisi koji zahvataju CNS, cerebrovaskularne bolesti mladih, infektivna oboljenja i drugo. Konačno, biće prodiskutovani savremeni aspekti terapijskog algoritma MS kroz pojedinačne slučajeve.

Aktivnosti će obuhvatiti predavanja lekara eksperata u oblasti demijelinizacionih bolesti CNS i diferencijalno-dijagnostičkih poremećaja, zatim video sesije prikaza slučajeva, kao i interaktivan deo programa u kome bi polaznici Škole sami diskutovali o fenomenologiji, diferencijalnoj dijagnozi, dijagnostičkim i terapijskim postupcima obolelih od različitih tipova demijelinizacionih bolesti CNS.

NAJAVA

Škola za mlade neurologe:

Dijagnostički izazovi u multiploj sklerozi

Datum: 04–05. septembar 2015. godine

Mesto održavanja: Velika terasa, Palić

Rukovodioci kursa:

Jelena Drulović
Gordana Tončev

Program – 04.09.

Moderatori: Jelena Drulović, Gordana Tončev
10:00–10:15 – *Ulazni test, Uvodna reč*, Jelena Drulović, Gordana Tončev

10:15–10:30 – *Interakcija između genetskih i sredinskih faktora u etiologiji multiple skleroze: Implikacije za prevenciju MS*, Tatjana Pekmezović

10:30–10:45 – *Koncept patogeneze multiple skleroze: Nova saznanja i budući izazovi*, Jelena Drulović

10:45–11:00 – *Kliničke forme i tok multiple skleroze*, Gordana Tončev

Diskusija

11:00–11:15 – Kafe pauza

Moderatori: Čongor Nađ, Slobodan Vojinović, Šarlota Mesaroš, Irena Dujmović Bašuroski

11:15–11:30 – *Savremeni kriterijumi za dijagnozu klinički izolovanog sindroma i relapsno-remitentne MS*, Šarlota Mesaroš

11:30–11:45 – *Kriterijumi za dijagnozu primarno progresivne multiple skleroze*, Čongor Nađ

11:45–12:00 – *Prediktivni faktori za tranziciju KIS u MS*, Irena Dujmović Bašuroski

12:00–12:15 – *Skale za procenu kliničkog deficita kod bolesnika sa MS (EDSS, MSFC)*, Slobodan Vojinović

12:15–13:15 – Prikazi slučajeva i diskusija

12:15–12:25 – *Klinički izolovani sindrom*, Katarina Vesić

12:25–12:35 – *Klinički izolovani sindrom*, Dejan Savić

12:35–12:45 – *Klinički izolovani sindrom*, Aleksandra Tomić

12:45–13:00 – *Relapsno-remitentna MS*, Milica Ječmenica Lukić

13:00–13:10 – *Primarno progresivna MS*, Gorana Mandić Stojmenović

13:15–14:30 – Ručak

Moderatori: Evica Dinčić, Jasna Jančić-Stefanović, Šarlota Mesaroš

14:30–14:45 – *Tipične kliničke manifestacije multiple skleroze*, Evica Dinčić

14:45–16:00 – Prikazi slučajeva i diskusija

14:45–14:55 – *Tipična relapsno-remitentna MS*, Dušica Popadić

14:55–15:05 – *Sekundarno progresivna MS*, Mihailo Vučinić

15:05–15:15 – *Tipična primarno progresivna MS*, Majda Nazalević

15:15–15:25 – *Benigna MS*, Milica Miljković

15:25–15:35 – *Maligna MS*, Iva Stanković

15:35–15:45 – *Pedijatrijska MS*, Ana Kosać

15:45–15:55 – *Pedijatrijska MS*, Vesna Suknjaja

16:00–16:15 – *Epilepsija kod osoba sa multiploj sklerozom*, Aleksandar Ristić

16:15–16:30 – *Nevoljni pokreti u multiploj sklerozi*, Igor Petrović

16:30–16:50 – Kafe pauza

Moderatori: Dragana Obradović, Aleksandra Parojčić, Jelena Dačković

16:50–17:00 – *Kognitivni poremećaji u MS*, Dragana Obradović

17:00–17:10 – *Poremećaji ličnosti u MS*, Aleksandra Parojčić

17:10–17:20 – *Psihotične manifestacije u MS*, Jelena Dačković

17:20–18:20 – Prikazi slučajeva i diskusija

17:20–17:30 – *MS sa kognitivnim deficitom*, Tanja Stojković

17:30–17:40 – *MS i psihoza*, Nikola Veselinović

17:40–17:50 – *Funkcionalni psihogeni neurološki poremećaj*, Ljubica Vojvodić

17:50–18:00 – *Funkcionalni psihogeni neurološki poremećaj*, Nikola Kresojević

18:00–18:10 – *Funkcionalni psihogeni neurološki poremećaj*, Snežana Simović

18:10–18:20 – *Funkcionalni psihogeni neurološki poremećaj*, Tamara Švabić Međedović

20:30–01:00 – Svečana večera

Program – 05.09.

Moderatori: Jelena Drušević, Slobodan Vojinović, Irena Dujmović Bašuroski

09:00–09:05 – *Diferencijalna dijagnoza MS*, Jelena Drušević

09:05–09:20 – *NMO i bolesti NMO spektra*, Irena Dujmović Bašuroski

09:20–10:10 – Prikazi slučajeva i diskusija

09:20–09:30 – *NMO*, Aleksandra Mitrović

09:30–09:40 – *NMO spektar*, Vanja Martinović

09:40–09:50 – *NMO spektar*, Stojan Perić

09:50–10:00 – *SLE i NMO*, Aleksandar Pantović

10:00–10:10 – *Leberova optička neuropatija*, Lorand Sakalaš

Moderatori: Dejana Jovanović, Gordana Tončev, Šarlota Mesaroš, Olivera Tamaš

10:10–10:25 – *Multipla skleroza i cerebrovaskularne bolesti: Komorbiditet i diferencijalna dijagnoza*, Dejana Jovanović

10:25–11:15 – Prikazi slučajeva i diskusija

10:25–10:35 – *MS udružena sa CVI*, Višnja Pađen

10:35–10:45 – *MS udružena sa CVI*, Maja Stefanović Budimkić

10:45–10:55 – *Tromboliza u MS*, Draginja Petković

10:55–11:05 – *Kortikalni venski infarkti u diferencijalnoj dijagnozi MS*, Tatjana Golubović

11:05–11:15 – *Značaj poliglobulije u diferencijalnoj dijagnozi MS*, Predrag Vojinović

11:15–11:30 – Kafe pauza

Moderatori: Evica Dinčić, Čongor Nađ i Slobodan Vojinović

11:30–11:45 – *Multipla skleroza i sistemski vaskulitisi: Komorbiditet i diferencijalna dijagnoza*, Evica Dinčić

11:45–12:40 – Prikazi slučajeva i diskusija

11:45–11:55 – *SLE i sekundarni APS*, Aleksandar Pantović

11:55–12:05 – *Neurosarkoidoza*, Rade Popović

12:05–12:15 – *Neuro-Sjogren*, Predrag Stanarčević

12:15–12:25 – *Sistemski vaskulitis sa zahvatanjem CNS*, Vladana Marković

12:25–12:35 – *Neuro-Behčev*, Davor Batinić



12:40–12:55 – *Vitaminske deficijencije u diferencijalnoj dijagnozi multiple skleroze*, Slobodan Vojinović

12:55–13:35 – Prikazi slučajeva

12:55–13:05 – *Subakutna kombinovana degeneracija*, Sabrina Hadžiosmanović

13:05–13:15 – *Subakutna kombinovana degeneracija*, Ana Pražić

13:15–13:25 – *Machiafava-Bignami*, Irena Velkova

13:25–13:35 – *Diferencijalna dijagnoza: Neuroborreliozna vs. primarno progresivna MS*, Aleksandar Krsmanović

Moderatori: Jelena Drušević, Gordana Tončev, Evica Dinčić, Slobodan Vojinović

13:35–13:50 – *Savremeni terapijski algoritam: Kako lečiti osobu sa MS?* Jelena Drušević

13:50–14:30 – Prikazi slučajeva i diskusija

13:50–14:00 – *Interferon-beta responder*, Nevena Petković

14:00–14:10 – *Terapijski non-responder*, Ivana Dejanović

14:10–14:20 – *Terapijski non-responder*, Velibor Jolić

14:20–14:30 – *Terapijski algoritam u MS*, Olivera Tamaš

14:30–14:45 – *Multicentrične studije multiple skleroze u regionu: Da li smo spremni?* Tatjana Pekmezović

14:45–15:00 – Izlazni test/podela sertifikata

15:00–16:00 – Ručak

16:30–Povratak kući

NAJAVA

Funkcionalni neurološki poremećaji

Datum: 18. septembar 2015. godine,
od 9 do 16 časova

Mesto održavanja: Svečana sala Rektorata
Univerziteta u Beogradu, Studentski Trg 1, Beograd



18. SEPTEMBAR 2015.
SVEČANA SALA REKTORATA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Organizatori:



Pokroviteljstvo:



Glavne teme: funkcionalni neurološki poremećaji

Organizator: Klinika za neurologiju, KCS; Klinički centar Srbije; Društvo neurologa Srbije

Pokroviteljstvo: Srpska akademija nauka i umetnosti

Akreditacija: u toku

Kotizacija: besplatna

Drage kolegice i kolege!

Neurolozi opisuju bolesnike sa funkcionalnim (psihogenim) neurološkim poremećajima (FNP) kao „veoma teške za lečenje” i stoga su FNP na dnu liste poremećaja koje neurolozi „žele da leče”. Ovakvi stavovi su najpre posledica drastičnog manjka znanja o svim aspektima FNP. Međutim, želeli to ili ne, poznato je da su FNP jedan od najčešćih poremećaja sa kojima će se neurolog susresti u svojoj kliničkoj praksi. U prošloj dekadi došlo je do povećane istraživačke aktivnosti i pojačanog interesovanja vezano za FNP, obuhvatanjem niza istraživačkih tehnika i disciplina, počev od elektrofiziologije kroz kognitivne neuro-nauke do psihoterapije. Raznolikost dobijenih podataka postala je intelektualno privlačna, ali i donekle zastrašujuća, jer izvodi neurologa iz njemu poznatih prostora.

Svedoci smo ohrabrujućih znakova renesanse stručnog i naučnog interesovanja za FNP, koja promovise integrativni pristup problemu, za razliku od uvrežene dualističke pretpostavke. Savremene dijagnostičke metode i preciznije definisanje fenomenologije FNP nude nove i uzbudljive mogućnosti u proučavanju mehanizama koji su u osnovi produkcije funkcionalnih neuroloških simptoma.

Iako u povelju, današnja metodologija obezbeđuje mogućnosti za konačno razjašnjenje pitanja koje prate FNP. Uporedo, okolnosti praktičnog rada su, takođe, unekoliko poboljšane, najpre u smislu korišćenja odgovarajuće metodologije za istraživanje osnovnih kliničkih sindroma i tumačenja kliničkih znakova, te načina komunikacije sa bolesnicima. Naravno, ostaje mnoštvo neodgovorenih pitanja, posebno u domenu lečenja ovakvih pacijenata.

Pozivamo Vas da na Simpozijumu *Funkcionalni neurološki poremećaji: Interdisciplinarni pristup* u stručnom i naučnom ambijentu razmenimo iskustva i sagledamo današnje perspektive ovog neprekidno aktuelnog kliničkog problema.

Aleksandar J. Ristić

Igor Petrović

Program predavanja

09:00–09:10 Uvod

Nomenklatura, klasifikacija i epidemiologija

09:10–09:35 – *Nomenklatura i klasifikacija:*

Neurološka perspektiva,

Vladimir S. Kostić

09:35–10:00 – *Nomenklatura i klasifikacija:*

Psihijatrijska perspektiva,

Dušica Lečić-Toševski

10:00–10:25 – *Funkcionalni neurološki pore-*

mećaji – Da li znamo koliko su

česti? Dragoslav Sokić

10:25–10:40 – Kafe pauza

Patofiziologija FNP

10:40–11:10 – *Causation-psychological*

factors, Michael Kerr

11:10–11:55 – *Neurobiological models of the*

FND, Mark Edwards

11:55–12:25 – Kafe pauza

Fenomenologija i dijagnostički kriterijumi FNP

12:25–12:55 – *Funkcionalne paralize - „negativ-*

ni“ neurološki simptomi,

Nataša Dragašević-Mišković

12:55–13:25 – *Psihogeni neepileptični napadi,*

Aleksandar J. Ristić

13:25–13:55 – *Funkcionalni nevoljni pokreti,*

Igor Petrović

13:55–14:30 – Ručak

Terapija i prognoza FNP

14:30–15:00 – *Therapeutic approach to func-*

tional neurological disorders –

role of the neurologist,

Mark Edwards

15:30–16:00 – *Therapeutic approach to func-*

tional neurological disorders –

role of the psychiatrist,

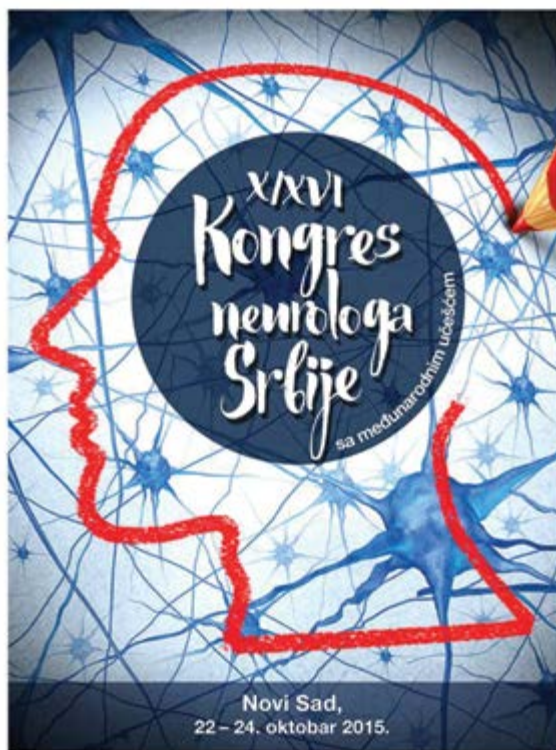
Michael Kerr

NAJAVA

X/XVI Kongres neurologa Srbije

Datum: 22–24. oktobar 2015. godine

Mesto održavanja: Master centar Novosad-
skog sajma, Novi Sad



Drage kolegice i kolege!

Pred nama je još jedan, X/XVI Kongres neurologa Srbije sa međunarodnim učešćem, koji će se održati u Novom Sadu, od 22. do 24. oktobra 2015.godine. Glavni organizator Kongresa je Društvo neurologa Srbije, a ovogodišnji domaćin Klinika za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine. Glavne teme Kongresa su cerebrovaskularne bolesti, epilepsije i neurodegenerativne bolesti sa poremećajima pokreta. Kao i do sada, glavne teme će biti obrađene kroz više mini simpozijuma u kojima će biti izneti najsavremeniji stavovi, kao i dosadašnja iskustva u dijagnostici i lečenju ovih

bolesti. Rad Kongresa će se odvijati i kroz edukativne kurseve koji će biti organizovani na dan otvaranja Kongresa, kao i kroz poster sesiju koja je prilika za iznošenje sopstvenih rezultata i iskustava. Pozivam vas da nekoliko lepih oktobarskih dana u Novom Sadu iskoristimo za učenje, razmenu iskustava, druženje, planiranje zajedničkih projekata, kao i sledećeg okupljanja.

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

Organizator: Društvo neurologa Srbije,
www.drustvoneurologasrbije.org

Domaćin: Klinika za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine

Kontakt sa Lokalnim organizacionim odborom

Kongresa: kongres.novisad2015@gmail.com

Kotizacija (u dinarskoj protivvrednosti na dan uplate):

Rana registracija (pre 31.07.2015.) – 125 €

Kasna registracija (posle 31.07.2015.) – 150 €

Za članove DNS sa ostvarenim članstvom do 31.07.2015. – 100 €

Za članove DMNS – 50 €

Plaćena kotizacija obezbeđuje: prisustvo predavanjima, sertifikat Zdravstvenog saveta Srbije o učešću na Kongresu, dva ručka i kafe pauze, prisustvo Svečanom otvaranju Kongresa i koktelu, prisustvo Svečanoj večeri, kongresni materijal 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

Edukativni kursevi – vreme održavanja

22. oktobar 2015.

1. Urgentni neurološki sindromi
2. Osnove neuroimidžinga (MRI, CT)
3. Metaboličke encefalopatije
4. Postupak sa bolesnikom tokom evolucije epilepsije
5. Šta je novo u terapiji MS danas?

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 Sr-

bije o učešću na kursu, osveženje, CD ili USB sa prezentacijama predavača.

Prijave za učešće na edukativnim kursevima nalaze se na sajtu www.astratravel.rs/neurologija.php. Broj učesnika edukativnih kurseva je ograničen (do 50 polaznika) i prvenstvo će imati oni koji se ranije prijave i svoje učešće potvrde uplatom.

Hotelski smeštaj

www.astratravel.rs/neurologija-hoteli.php

Prijava apstrakata za poster prezentacije

Prijava apstrakata vršiče se isključivo *online* putem sajta www.astratravel.rs/neurologija-abstract.php. Krajnji rok za prijavu i slanje apstrakta je 01. avgust 2015. Apstrakt mora biti napisan na srpskom jeziku, a za učesnike iz drugih zemalja može biti i na engleskom jeziku. Uputstvo za pisanje i slanje apstrakta nalazi se na samoj stranici www.astratravel.rs/neurologija-abstract.php. DNS je ustanovio nagradu za najbolji poster Kongresa neurologa Srbije (Nagrada *Prof. dr Zvonimir Lević*), koja će obezbediti sredstva za učešće na evropskom kongresu po izboru nagrađenog kandidata (u vrednosti od 2000€).

Društveni program

Svečano otvaranje Kongresa: 22.10.2015. u 19h u sali Master centra Novosadskog sajma. Posle otvaranja Kongresa predviđen je koktel. Svečana večera: 23.10.2015.

Tehnički organizator sastanaka

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

SRBIJSKI SPONZORI



BRONZANI SPONZORI



SPONZORI



Velika sala	Sala 4	Sala 5	Sala 1
1. dan – 23.10.2015.			
Registracija 8:00–9:00 h			
9:00–10:30h	9:00–10:30h	9:00–10:30h	
Cerebrovaskularne bolesti 1 Moždani udar – PRO ET CONTRA	Epilepsije 1 Lekcije 100+ operisanih farmakorezistentnih bolesnika sa epilepsijom	Neurodegenerativne bolesti 1 Cerebelarne ataksije	
Kafe pauza 10:30–10:45h			
10:45–11:45h			
Plenarno predavanje			
Pauza 11:45–12:00h			
12:00–13:00h	12:00–13:00h	12:00–13:00h	12:00–14:00h
Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Poster sesija
Pauza za ručak 13:00–14:00h			
14:00–15:00h	14:00–15:00h	14:00–15:00h	
Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	
Pauza 15:00–15:15h			
15:15–16:15h	15:15–16:15h	15:15–16:15h	
Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Mladi neurolozi	
Pauza 16:15–17:00 h			
17:00–18:30h	17:00–18:30h	17:00–18:30h	
Cerebrovaskularne bolesti 2 Endovaskularno lečenje akutnog ish. mož. udara	Epilepsije 2 Dobno zavisni epileptički sindromi	Neurodegenerativne bolesti 2 Lečenje Parkinsonove bolesti	
2. dan – 24.10.2015.			
8:30–10:00h	8:30–10:00h	8:30–10:00h	
Cerebrovaskularne bolesti 3 Ishemijski moždani udar – dileme	Epilepsije 3 Lekcije iz farmakoterapije epilepsije	Neurodegenerativne bolesti 3 Atipični parkinsonizmi	
Kafe pauza 10:00–10:15h			
10:15–10:45h	10:15–10:45h	10:15–10:45h	
Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	
Pauza 10:45–11:00h			
11:00–12:00h	11:00–12:00h	11:00–12:00h	
Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Glavobolje – mini simpozijum: Glavobolje usled poremećaja pritiska likvora	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	
Pauza 12:00–12:15h			
12:15–12:45h	12:15–12:45h	12:15–12:45h	12:15–12:45h
Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Poster sesija
Pauza za ručak 13:00–14:00h			
14:00–14:30h	14:00–14:30h	14:00–14:20h	
Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	Satelitski simpozijum (farmaceutske kuće)	
Pauza 14:30–14:45 h			
14:45–16:15h	14:45–16:15h	14:45–16:15h	
Neuromišićne bolesti – mini simpozijum	Mladi neurolozi	Novine u neurogenetici – mini simpozijum	
Kafe pauza 16:15–17:00 h, dodela Nagrade Prof. dr Zvonimir Lević za najbolju poster prezentaciju			
17:00–18:30h	17:00–18:30h	17:00–18:30h	
Cerebrovaskularne bolesti 4 Intravenska trombolitička terapija – Imamo li odgovore na sva pitanja?	Epilepsije 4 Simptomatske epilepsije	Neurodegenerativne bolesti 4 Ne-Alchajmerove demencije	



www.drustvoneurologasrbije.org



◆ OD SADA I NA
engleskom jeziku

AKTUELNOSTI

- ◆ NAJAVE
- ◆ KONKURSI
- ◆ INFORMACIJE
- ◆ OBAVEŠTENJA

SAVREMENI DIZAJN

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



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



Pronađi nas na
Facebook-u

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

