

Duboka mozgovna stimulacija u liječenju distonije

Barač, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:211580>

Rights / Prava: [In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anja Barač

**Duboka mozgovna stimulacija u liječenju
distonije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Anja Barač

**Duboka mozgovna stimulacija u liječenju
distonije**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Dubrava na Zavodu za neurokirurgiju pod vodstvom doc. dr. sc. Darka Chudyja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA KORIŠTENIH U RADU

DBS- duboka mozgovna stimulacija

PB- Parkinsonova bolest

ET- esencijalni tremor

VIM- ventralna intermedijalna talamička jezgra (eng. intermediate thalamic nucleus)

GP- globus pallidus

Gpi- globus pallidus internus (eng. internal globus pallidus)

Gpe- globus pallidus externus (eng. external globus pallidus)

STN- subtalamička jezgra (eng. subthalamic nucleus)

DYT- distonija (eng. dystonia)

ATP- adenozin- trifosfat

THAP- eng. thanatos-associated protein

MPTP- 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirin

CD- cervikalna distonija (eng. cervical dystonia)

PGD- primarna generalizirana distonija (eng. primary generalized dystonia)

BFMDRS- Burk- Fahn Marsden Dystonia Rating Scale

BFMDRS-m- Burk- Fahn Marsden Dystonia Rating Scale- motor score

BFMDRS-d- Burk- Fahn Marsden Dystonia Rating Scale- disability score

DSG- Dystonia study group

UDRS- Unified Dystonia Rating Scale

GDS- Global Dystonia Rating Scale

TWSTRS- Toronto- Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

QOLS- Quality of Life Scale

PPTN- pedunkulopontina tegmentalna jezgra (eng. pedunculopontine tegmental nucleus)

MRI- magnetna rezonancija

CT- kompjuterizirana tomografija

MER- snimanje mikroelektrodom (eng. microelectrode recording)

CM-Pf- centromedijalna parafascikularna jezgra talamusa (eng. centromedian-parafascicular thalamic nucleus)

MCS- minimalno stanje svijesti (eng. minimally conscious state)

Sadržaj

1. SAŽETAK.....	I
2. SUMMARY	II
3. Uvod.....	1
4. Razvoj i ideje duboke mozgovne stimulacije	2
5. Distonije	5
5.1 Patogeneza distonija	5
5.2 Klasifikacija distonije.....	5
5.2.1 Kliničke karakteristike distonije	5
5.2.2 Etiološka klasifikacija distonija	8
5.3 Liječenje distonija	11
6. Duboka mozgovna stimulacija i distonija.....	12
6.1.1 Odabir pacijenata kandidata za DBS	12
6.1.2 Skale za vrednovanje simptoma bolesti i kvalitete života	15
6.2 Preoperativna priprema pacijenta.....	16
6.3 Operativne tehnike DBS-a	17
6.3.1 Metode lokalizacije cilja	18
6.3.2 Zašto baš GPi kod distonija?	20
6.3.3 Intraoperativne tehnike	21
6.3.4 Neurofiziologija DBS-a.....	22
6.3.5 Komplikacije kirurškog postupka DBS-a	23
6.3.6 Postoperativni postupci	24
7. Budućnost DBS-a.....	25
8. DBS u Hrvatskoj.....	27
9. Zahvale	28
10. Literatura.....	29
11. Životopis	34

1. SAŽETAK

Duboka mozgovna stimulacija u liječenju distonije

Anja Barač

Duboka mozgovna stimulacija (deep brain stimulation, DBS), jedna je od vodećih operativnih tehnika u neurokirurgiji. Danas se u liječenju poremećaja pokreta DBS koristi za liječenje uznapredovale Parkinsonove bolesti (PB), distonije i esencijalnog tremora (ET). Distonija je neurološki poremećaj pokreta koji uzrokuje neprekidna ili ponavljana mišićna kontrakcija. Ovom metodom je od 1987. godine, kada je prvi put upotrijebljena zahvaljujući Pierru Pollaku i Alim- Louisu Benabidu, pa sve do danas tretirano više od 150 000 pacijenata u svijetu. Mehanizam djelovanja DBS-a još uvijek nije poznat. DBS sustav se sastoji od elektroda postavljenih u matematički precizno određena ciljna mjesta u mozgu spojenih ekstenzijom sa pulsним generatorom u prsištu ili abdomenu koji generira visokofrekventnu elektrostimulaciju, što smanjuje simptome. Ciljno mjesto djelovanja kod distonija je najčešće posteroventralni lateralni dio globus pallidusa interne (Gpi). Poznate su točne indikacije i kontraindikacije za DBS jer jedino pažljivo odabrani pacijenti imaju korist od liječenja DBS-om. Pacijentova znatna invalidnost, unatoč korištenju prethodne maksimalne farmakološke terapije je glavni preduvjet za razmatranje mogućnosti liječenja sa DBS-om. DBS se danas pokazao kao siguran i efikasan izbor u liječenju primarnih generaliziranih i segmentalnih distonija, cervikalnih distonija, blefarospazma, Meigeova sindroma, tardivne distonije i nekih oblika sekundarnih distonija. Daljnja istraživanja na većem broju pacijenata, nove indikacije, ciljna mjesta djelovanja, uporaba uređaja "zatvorene petlje" samo su neke od mogućnosti poboljšanja ove tehnike u budućnosti.

Ključne riječi: distonija, duboka mozgovna stimulacija, globus pallidus internus

2. SUMMARY

Treatment of dystonia with deep brain stimulation

Anja Barač

Deep brain stimulation (DBS) is one of the major surgical techniques in neurosurgery. Today, DBS is used for movement disorders such as advanced Parkinson's disease (PD), dystonia and essential tremor (ET). Dystonia refers to a syndrome of involuntary sustained or spasmodic muscle contractions. This method was first used thanks to Pierre Pollak and Alim-Louis Benabid in 1987. Until now more than 150,000 patients worldwide have been treated by this method. The mechanism of action of DBS is not yet fully known. DBS system uses continuous high-frequency stimulation of specific brain regions through implanted electrodes connected with lead to a pulse generator. Posteroventral lateral part of the internal globus pallidus (GPi) is typically targeted in DBS. There are strictly defined indications and contraindications for DBS because only carefully selected patients benefit from the treatment with DBS. DBS is reserved for patients with disabling dystonia in whom other treatment modalities have been exhausted. DBS is now proven to be a safe and effective choice in the treatment of primary generalized or segmental dystonia, cervical dystonia, blepharospasm, Meige's syndrome, tardive dystonia and certain forms of secondary dystonia. Further studies on a larger number of patients, new indications, target sites of action, the use "closed-loop" device are just some of the possibilities for improvement of this technique in the future.

Keywords: deep brain stimulation, dystonia, internal globus pallidus

3. Uvod

Duboka mozgovna stimulacija (DBS), metoda je liječenja poremećaja pokreta, poznata u svijetu zadnjih 25 godina. Još u antičko doba, pokušavalo se liječiti određena neurološka oštećenja električnom stimulacijom. Od tada do sada, naravno mnogo se toga promijenilo. Bilo je mnogih tehnika i pokušaja liječenja poremećaja pokreta. Ipak, jedna od najvažnijih prekretnica u modernoj neurokirurgiji dogodila se zahvaljujući Alim-Louisu Benabidu, neurokirurgu i Pierru Pollaku, neurologu koji su začetnici DBS-a. Danas se u liječenju poremećaja pokreta, DBS koristi za liječenje distonije, Parkinsonove bolesti (PB) i esencijalnog tremora (ET). U ovom radu, naglasak je na ulozi DBS-a u liječenju distonije. DBS, iz dana u dan pokazuje sve veće uspjehe u liječenju distonije, pogotovo onih generaliziranih oblika, koji su najčešće i najteži oblici bolesti. Ovom metodom, smanjuju se simptomi bolesti, ali i medikamentozna terapija koju pacijenti uzimaju. Uporaba DBS-a je sve veća i predstavlja veliki izazov za sve liječnike neurološke struke. Ipak, ona je najvažnija za pacijente, jer kandidati za ovu metodu su upravo mladi ljudi u generativnoj dobi ili tek na ulazu u nju. Uspjehom ove metode, njima se popravlja kvaliteta života. Omogućene su im svakodnevne aktivnosti, od samostalnog hranjenja, kupanja do npr. češljanja. Također, činjenica je i ta da je mnogima omogućena i radna sposobnost.

Medicinska znanost temeljena je na dokazima. Dokazi da DBS pomaže u kontroliranju simptoma distonije i smanjenju uporabe lijekova su prisutni. Ali medicinska znanost je usmjerena i na čovjeka kao cjelokupno biće. Omogućiti oboljelom od distonije smanjenje ili nestanak nevoljnih pokreta, da se oboljeli može sam obući, jesti, prošetati, napisati pismo, svirati- to prestaje biti samo znanost, to je ono najhumanije, ljudski najtoplije, ono što medicina u svojoj osnovi jest. Smanjiti bol, dati kvalitetu, sačuvati ljudsko dostojanstvo i u bolesti pružiti šansu razlog je zašto se baviti ovom temom, zašto o njoj pisati, zašto istraživati sadašnje spoznaje i mogućnosti...

Ovaj rad, moj je mali doprinos za buduće spoznaje još bolje i dugotrajnije efikasnosti ove neurokirurške metode liječenja.

4. Razvoj i ideje duboke mozgovne stimulacije

Duboka mozgovna stimulacija, metoda je koja se koristi u liječenju simptoma PB-a, ET-a i distonije. Brojna istraživanja ju predlažu i kao moguću terapiju za cijeli niz drugih bolesti i stanja (Gilles de la Tourette sindrom, opsesivno- kompulzivni poremećaj, depresija, ovisnosti...) (Krack et al. 2010). Za liječenje nekih neurološki poremećaja, još se u antičko doba koristila električna stimulacija. Scribonius Largo, liječnik u Rimskom carstvu u svom djelu „Compositiones medicamentorum“ predlaže korištenje električnih razja kao mogući način liječenja glavobolje. Kasnije su, sve do 18. stoljeća razja bile korištene za liječenje epileptičkih napada, depresije i kronične boli. Od tada, pa sve do danas bilo je mnogih pokušaja i ideja u liječenju raznih neuroloških poremećaja. Pioniri DBS-a bili su Delgado i suradnici (1952.godina), Bekthereva i suradnici (1963.godina), Sem-Jacobsen i suradnici (1965.godina) i Cooper i suradnici (1978. godina). Oni su koristili DBS kao moguću terapijsku metodu u liječenju kronične boli i nekih poremećaja ponašanja. Delgado je, vodeći se svojim iskustvom primjene DBS- a kod životinja, pokušao liječiti neke mentalne poremećaje koristeći intrakranijalne elektrode kod ljudi. Nakon toga, Bekthereova je implantirala multiple elektrode u subkortikalne strukture mozga u svrhu liječenja hiperkinetskih poremećaja. Sem-Jacobsen je postavljao duboke mozgovne elektrode stimulirajući talamus kod pacijenata koji su patili od epilepsije i određenih psihijatrijskih poremećaja. Sljedeći doprinos u liječenju centralne paralize, epilepsije i spastičnosti dao je američki neurokirurg Cooper koji je stavljao elektrode nad mali mozak i duboku talamičku jezgru (Sironi 2011). Nakon otkrića L-dopa lijekova za liječenje PB-a 1960- tih dolazi do naglog smanjenja korištenja DBS-a. Nakon početnog entuzijazma, uvidjelo se da liječenje L-dopom sa sobom donosi mnoge značajne komplikacije (Pizzolato & Mandat 2012). Razvoj DBS-a u liječenju poremećaja pokreta počeo je sa radom i istraživanjem “Kombinirana (talamotomija i stimulacija) stereotaktička kirurgija ventralne intermedijalne talamičke jezgre (VIM) u liječenju bilateralne Parkinsonove bolesti“ (Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease). Autori članka su neurokirurg Alim-Louis Benabid i neurolog Pierre Pollak i suradnici 1987. godine. U tom radu opisali su postupak koji su koristili za liječenje PB-a; radiofrekvencijska VIM talamotomija za veći dio oštećene strane mozga te kontinuirana VIM stimulacija suprotne strane mozga koristeći stereotaktički ugrađene

elektrode povezane sa potkožnim stimulatorom (Dormont et al. 2010). 1991. godine Blond i Siegfried predlažu talamičku stimulaciju kao alternativnu metodu kod slučajeva gdje talamotomija predstavlja veliki rizik (Pizzolato & Mandat 2012). Iste godine, Benabid i suradnici također prikazuju svoje rezultate kronične stimulacije VIM-a naglašavajući reverzibilnost i prilagodljivost kao dobre strane stimulacije čime joj daju prednost u odnosu na talamotomiju, pogotovo kod slučaja kod kojih je potrebno liječenje na obje hemisfere mozga (Magariños-Ascone et al. 2005). 1992. godine Laitinen i suradnici umjesto talamotomije predlažu palidotomiju kao metodu liječenja PB-a. Navode da se pozitivni učinci posteroventralne palidotomije temelje na prekidanju nekih veza striopalidarnih i subtalampalidarnih puteva što rezultira disinhibicijom medijalne palidarne aktivnosti koja je važna za kontrolu pokreta (Nowinski 1998). Palidotomija, metoda koja se sastoji od unilateralnog stereotaktičkog prekidanja sveza globusa pallidusa (GP), jako je važna u razvoju ideje samog liječenja poremećaja pokreta, posebice distonije. Upravo je posteroventralni lateralni dio globus pallidus interne (GPi) najčešće ciljno mjesto djelovanja DBS-a kod liječenja distonije (Magariños-Ascone et al. 2008). Nakon niza istraživanja na MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirin) primatima u kojima su Begmann i suradnici pokazali da abnormalno povećana fazična i tonička aktivnost u subtalamičkoj jezgri (eng. subthalamic nucleus- STN) dovodi do abnormalne aktivnosti u GPi-u što je glavni čimbenik u razvoju motornih simptoma parkinsonizma (Bergman et al. 1994; Wichmann, Bergman, & DeLong 1994). Ponukani tim istraživanjima, Benabid, Pollak i suradnici postavljaju temelje moderne DBS, čime najavljuju jedan od najvećih uspjeha moderne neurokirurgije. Njihov tim liječnika tada počinje stimulirati novo ciljno mjesto- STN. Stimulacija te jezgre bila je učinkovita u smanjenju simptoma PB-a (bradikinezija, tremor i rigidnost) (Sironi 2011). Nakon tih spoznaja, slijedi nekoliko randomiziranih studija koje uspoređuju STN i GP DBS koje pokazuju jednaka poboljšanja u obje grupe. Imajući na umu da je kod palidotomija koje su rađene 1990-tih došlo do poboljšanja u distoničkim simptomima PB-a Coubes i suradnici 2000. godine predstavljaju prvi prikaz slučaja sedam pacijenata sa generaliziranom distonijom DYT1 kod kojih se primijenila DBS GPi-a te je primijećen dramatični napredak (Vitek et al. 2011). Time je počela nova era u liječenju distonije.

Bogata povijest korištenja DBS-a pravi je primjer multidisciplinarnog pristupa u medicini, za njegov nastanak bila je potrebna iscrpna suradnja mnogih stručnjaka. Njihova suradnja dala je čvrste temelje u liječenju i smanjenju simptoma bolesti koje su jako dugo bile refraktorne na mnoge oblike liječenja.

5. Distonije

Distonija (dys + tonia iz grčkog - promijenjen tonus mišića) je neurološki poremećaj pokreta koji uzrokuje neprekidna ili ponavljana mišićna kontrakcija. Ona je jedan od najčešćih poremećaja pokreta s ukupnom prevalencijom kod primarne distonije od 16 na 100.000 (Albanese, Sorbo et al. 2013). Karakteriziraju je abnormalni, ponavljajući pokreti i često bizarni položaji tijela. Trajna mišićna kontrakcija, koja uvijek zahvaća iste mišiće, uzrokuje dulje trajanje nevoljnog pokreta te stalno ponavljanje jednakih radnji. Distonični pokreti mogu biti spori ili brzi, mogu biti promjenjivi tijekom vremena, a u uznapredovalim stadijima oni postaju fiksirani, tako da pacijent više ne može pomicati zahvaćeni dio tijela. Distonije se mogu manifestirati na niz načina, od onih jedva primjetnih do onih koje dovode do ozbiljne onesposobljenosti. Teški oblici distonije imaju veliki utjecaj na privatni i emocionalni život pacijenta te jako utječu na pacijentovu mogućnost za samostalan život (Albanese, Bhatia et al. 2013; Brinar 2009).

5.1 Patogeneza distonija

Točan mehanizam nastanka distonija do danas još uvijek nije poznat. Dosadašnja saznanja pokazala su da mogu biti povezane sa strukturalnim lezijama bazalnih ganglija, lezijama u putamenu te različitim biokemijskim i neurofiziološkim poremećajima (Hornykiewicz et al. 1988).

5.2 Klasifikacija distonije

Postoji nekoliko klasifikacija distonije. Međunarodni odbor za poremećaje pokreta 2013. godine predložio je podjelu distonija u dvije velike skupine: prema kliničkim karakteristikama te prema etiologiji. Kombinacija obilježja distonija iz te dvije skupine daje dovoljno informacija o kliničkoj slici pacijenta te je korisna osnova za početak liječenja, a također i za daljnje istraživanje distonija (Albanese, Bhatia et al. 2013).

5.2.1 Kliničke karakteristike distonije

Klasifikacija distonija prema kliničkim karakteristikama temelji se na dobi, anatomske lokalizaciji te vremenskom obrascu pojavljivanja simptoma. U tablici 1 je navedena podjela prema kliničkim karakteristikama.

Podjela distonija prema kliničkim karakteristikama	
Vrijeme početka bolesti	Rano djetinjstvo (0-2 godine)
	Kasno djetinjstvo (3-12 godina)
	Adolescencija (13-20 godina)
	Rana odrasla dob (21-40 godina)
	Kasna odrasla dob (>40 godina)
Anatomska lokalizacija	Fokalna
	Segmentalna
	Multifokalna
	Generalizirana
	Hemidistonija
Vremenski obrazac pojavljivanja simptoma	Tijek bolesti: statičan progresivan Varijabilnost : perzistentna Action – specific dystonia (akcija- specifična dystonia) Svakodnevne Paroksizmalne
Pridružene značajke	Izolirana distonija Distonija udružena sa drugim poremećajem pokreta

Tablica 1. Podjela distonija prema kliničkim karakteristikama (Albanese, Bhatia et al. 2013)

5.2.1.1 Klasifikacija distonija prema dobi

Glavni cilj klasifikacije prema dobi je dati precizne dobne kategorije jer je brojnim znanstvenim istraživanjima utvrđena češća pojavnost određenih oblika distonije u određenim dobnim skupinama. Na primjer, distonije koje se javljaju u prvoj godini života najčešće su povezane sa nasljednim metaboličkim poremećajima. Cerebralna paraliza je jedan od najčešćih uzroka distonije kod djece od druge do šeste godine. Drugi sindromi, primjerice na L-dopu osjetljiva distonija se pojavljuju od šeste do

četrnaeste godine. Sporadične fokalne distonije najučestalije su kod pacijenata nakon pedesete godine života.

5.2.1.2 Klasifikacija distonija prema anatomskoj lokaciji

Prema anatomskoj klasifikaciji distonija razlikujemo : fokalna (zahvaćena je samo jedna regija), segmentalna (zahvaćene su dvije ili više susjednih regija), multifokalna, generalizirana te hemidistonija .

5.2.1.2.1 Fokalna distonija

Tipični primjeri fokalne distonije su blefarospazam, oro- mandibularna distonija, cervikalna distonija, laringealna distonija te distonija poznata pod nazivom piščev grč (eng. writer's cramp). Najčešća od njih je cervikalna distonija. Uzrokovana je kombinacijom kontrakcije različitih mišića vrata što dovodi do abnormalnog držanja glave s okretom u horizontalnom smjeru, što se naziva tortikolis. Ovisno o smjeru okreta razlikujemo još i laterokolis, anterokolis te retrokolis. Blefarospazam je vrsta distonije koja nastaje kontrakcijom mišića orbicularis oculi što u blagim oblicima dovodi do povremenog treptanja, a u težim do potpunog zatvaranja očiju . Laringealna distonija nastaje spazmom glasnica što dovodi do ispuštanja neobičnih glasova. Distonija poznata pod nazivom piščev grč manifestira se kroz hiperekstenziju ili hiperfleksiju zgloba ili prstiju najčešće dominantne ruke. Oromandibularna distonijom je uzrokovana kontrakcijom mišića koji uzrokuju otvaranje i zatvaranje usta. Pacijenti sa ovim tipom distonije imaju izobličen govor te otežano gutanje.

5.2.1.2.2 Segmentalna distonija

Tipični primjeri segmentalne distonije su Meigeov sindrom i bibrachijalna distonija. Meigeov sindrom je kombinacija blefarospazma i oro- mandibularne distonije. Ako se piščev grč proširi s dominantne ruke na drugu stranu radi se o bibrachijalnoj distoniji. Važno je naglasiti da fokalna distonija u 20-30 % slučajeva prelazi u segmentalnu ili multifokalnu distoniju.

5.2.1.2.3 Multifokalna, hemidistonija i generalizirana distonija

Multifokalna zahvaća dvije ili više regija koje nisu susjede, a hemidistonija udove jedne strane tijela. Generalizirana distonija zahvaćam noge, trup i još jednu regiju tijela. Ova distonija očituju se jako teškim simptomima koji ozbiljno narušavaju kvalitetu života. Najčešće distonija u početku zahvaća jedan od udova te se kasnije generalizira. Simptomi progrediraju i ustabile se unutar 5 godina. Javljaju se u

kasnom djetinjstvu ili u ranoj adolescenciji. Bolest se očituje bolnim ili bezbolnim mišićnim spazmom, distoničkim pokretima, brzim trzajnim pokretima, neobičnim položajima sa uvijanjem ili savijanjem tijela. Najčešći predstavnici generaliziranih distonija su DYT1 distonija, DYT5 distonija (na L-dopu osjetljiva distonija), DYT6 distonija, DYT7 distonija, DYT13 distonija koje su opisane u nasljednim distonijama.

5.2.1.3 Vremenski obrazac pojavljivanja simptoma distonija

Postoje četiri različita obrasca pojavljivanja simptoma distonije. Najčešća je perzistentna distonija, simptomi su jednakog intenziteta tijekom cijelog dana. Posebni oblik distonije je tzv. "action- specific dystonia" (akcija-specifična distonija) kod koje se simptomi pojavljuju samo kod određenih pokreta. Distonija sa dnevnim oscilacijama očituje se simptomima koji variraju tijekom dana sa prepoznatljivim obrascem pojavljivanja. Pokreti kod zadnje, paroksizmalne distonije, potaknuti su određenim okidačem. Bolest je karakterizirana normalnim neurološkim statusom između napadaja. Primjer ove distonije su DYT8- 10 distonije (Albanese, Bhatia et al. 2013; Brinar 2009; Bressman 2007).

5.2.2 Etiološka klasifikacija distonija

Etiološka podjela distonija temelji se dvije komplementarne karakteristike: patologiji centralnog živčanog sustava te uzorku nasljeđivanja. Tablica 2 prikazuje etiološku klasifikaciju distonija (Albanese, Bhatia et al. 2013; Brinar 2009).

Etiologija	
Patologija centralnog živčanog sustava	Dokazane degenerativne promjene
	Dokazane strukturalne ozljede
	Nema dokaza o degenerativnim promjenama ili strukturalnim ozljedama
Nasljedna ili stečena distonija	Nasljedna: Autosomno dominantna Autosomno recesivna X-vezana recesivna Mitohondrijska
	Stečena: perinatalna ozljeda mozga Infekcija Lijekovi Toksini Vaskularna etiologija Neoplazma Ozljeda mozga Psihogena
	Idiopatska: Sporadična Obiteljska

Tablica 2. Etiološka podjela distonija (Albanese, Bhatia et al. 2013)

5.2.2.1 Nasljedne distonije

Nasljedne distonije mogu biti naslijeđene autosomno dominantno, autosomno recesivno ili X-vezano. DYT1 distonija je najznačajnija autosomno dominantna distonija. Uzrok te distonije je mutacija DYT1 gena na dugom kraku kromosoma 9 (9q34.1). DYT1 gen kodira protein tirozin A koji veže adenozin- trifosfat (ATP) (Brinar, 2009). Postoje brojne varijacije u fenotipskom izražavanju ove distonije. Ipak, dvije značajke najčešće ukazuju da bi se moglo raditi o ovom tipu, a to su: početak simptoma prije dvadesete godine te distonički pokreti i držanje koji počinju na donjim udovima te se kasnije generaliziraju. DYT6 distonija, također je autosomno

dominantna distonija, ali je znatno rjeđa nego DYT1. DYT6 gen kodira protein THAP (eng. thanatos- associated protein) koji je važan stanični proapoptotički faktor te sudjeluje u proliferaciji stanica. Neke studije pokazuju da se pacijenti sa DYT6 distonijom imaju najčešće generalizirane simptome, dok druga istraživanja navode da je ipak fokalna distonija najčešća. Iduća autosomno dominantna distonija, DYT13 u najviše slučajeva je kraniocervikalna i zahvaća gornji ud. Jako sporo progredira i generalizira se u samo 18,2 % slučajeva. Na L-dopu osjetljiva distonija- "Dopa responsive" distonija (lokus DYT5) karakterizirana je poremećajem hoda koji pokazuje znakove spastičnosti, ali i vrlo izražene karakteristične simptome parkinsonizma. Karakterizira je dramatičan oporavak nakon primjene levodope, zbog čega i nosi ovaj naziv. Navedene distonije imaju svoj početak u djetinjstvu ili adolescenciji. U odrasloj dobi javljaju se DYT7, DYT21, DYT23, DYT24... (Albanese, Bhatia et al. 2013; Bressman 2007). Popis distonija koje su autosomno recesivne iz dana u dan raste. Neke od značajnijih su Wilsonova bolest te juvenilna Parkinsonova bolest tip 2. Od X-vezanih recesivnih distonija, svakako treba spomenuti distonija-parkinsonizam vezana uz X kromosom- Lubag distonija koja je povezana sa DYT3 lokusom na X kromosomu. U najviše slučajeva u početku se očituje distonijom udova, posebice donjih ekstremiteta uz blefarospazam i oromandibularnu distoniju. Često je praćena parkinsonizmom, koji joj može u nekim rijetkim slučajevima i prethoditi. Ova distonija ima jako veliku tendenciju generalizacije (Albanese, Bhatia et al. 2013; Brinar 2009).

5.2.2.2 Stečene distonije

Stečene distonije povezane su sa širokim spektrom različitih neuroloških bolesti i različitih nasljednih metaboličkih bolesti. Tablica 2 prikazuje mnogobrojne uzroke koji mogu dovesti do stečenih distonija. Neki do njih su: Huntingtonova bolest, cerebralni ili cerebelarni tumori , intoksikacija lijekovima i drogama, strukturalna oštećenja bazalnih ganglija itd.

5.3 Liječenje distonija

Osim za na L-dopu osjetljivu distoniju i distoniju uzrokovanu Wilsonovom bolešću nema specifičnog lijeka. Liječenje se pokušava sa velikim doza antikolinergika. Uz njih u liječenju se koriste još i botulinum toksin, benzodiazepini, antikonvulzivi, baklofen, karbamazepini, litij te antiparkinsonici. Veliki utjecaj na liječenje ima i fizikalna terapija. Kod pacijenata refraktornih na terapiju koristi se DBS (Albanese et al. 2006).

6. Duboka mozgovna stimulacija i distonija

6.1.1 Odabir pacijenata kandidata za DBS

Odabir pacijenata, kandidata za ovu metodu je jako zahtjevan zadatak te je jedan od najvažnijih koraka jer samo "pravi" kandidati imaju očekujuće rezultate liječenja. Jedna od retrospektivnih analiza pokazala je da preko 30% slučajeva koji su prikazani kao "DBS promašaji" uistinu nisu bili dobri kandidati za metodu (Lang et al. 2006). Pacijentova znatna invalidnost, unatoč korištenju prethodne maksimalne farmakološke terapije je glavni preduvjet za razmatranje mogućnosti liječenja sa DBS-om (Collins et al. 2010). Bronte- Stewart i suradnici je u radu "Inclusion and exclusion criteria for DBS in Dystonia" opisala faktore koji utječu na odabir pacijenata (Pizzolato et al. 2012). Ti faktori su podijeljeni u pet skupina: pacijentove karakteristike, kliničke značajke distonije, prethodna korištena terapija, prethodni pokušaji kirurškog liječenja te genetički status (Bronte- Stewart et al. 2011). Tablica 3 sažeto navodi kriterije koji mogu biti od velike pomoći prilikom odabira kandidata. Naravno, svakom pacijentu potrebno je pristupiti individualno (Mills, Starr & Ostrem 2014). Volkman i suradnici radili su randomizirano petogodišnje praćenje pacijenata sa primarnom generaliziranom ili segmentalnom distonijom. Pacijenti su bili stari između 14 i 75 godina, rezistentni na farmakološko liječenje te su imali distoniju minimalno 5 godina, uz to nisu smjeli imati u svojoj anamnezi prethodnu operaciju mozga, kognitivne poremećaje (>120 bodova na Mattisovoj skali demencije), umjerenu ili tešku depresiju (>25 bodova na Beckovoj skali depresije), znatnu atrofiju mozga ili neke druge zdravstvene uključujući i psihijatrijske poteškoće koje bi mogle biti potencijalni rizik za komplikacije prilikom kirurškog postupka. Studija je imala jako dobro definiran protokol odabira kandidata za metodu, što je značilo i jako dobre rezultate postoperativno (Volkman et al. 2012). Iznimno je važno kandidate za liječenje educirati o navedenoj metodi te kod njih stvoriti realističan pogled na moguće ishode. Pacijentima je nužno naglasiti da DBS neće izliječiti distoniju i da vjerojatno neće zaustaviti napredak bolesti te da se optimalni rezultati mogu očekivati unutar nekoliko mjeseci (Mills, Starr & Ostrem 2014).

Kriteriji koji određuju potencijalne kandidate za DBS	
Kriteriji ZA	Kriteriji PROTIV
Sigurna dijagnoza distonije	Dob mlađa od 7 godina
Slabi odgovor na dosadašnju terapiju	Mala tjelesna težina
Ozbiljna i teška onesposobljenost pacijenta (invalidnost)	Veliki rizik od infekcije Nemogućnost praćenja pacijenta Suicidalnost Nerealna očekivanja

Tablica 2. Kriteriji ZA i PROTIV DBS-a (Mills, Starr & Ostrem 2014)

6.1.1.1 Karakteristike pacijenata

Dulje trajanje bolesti može kod primarnih generaliziranih, fokalnih i segmentalnih dovesti do razvoja nepovratnih skeletnih deformiteta i nestabilnosti kralježnice te kontraktura kukova. Smanjenje simptoma kod pacijenata kod kojih su se razvili fiksni skeletni deformiteti je jako slabo ili ga uopće nema (Magariños-Ascone et al. 2008). Godine ne bi trebale biti isključujući faktor za DBS. I djeca i odrasli se mogu operirati. Trenutno u literaturi nema opisanih slučajeva korištenja DBS-a kod djece mlađe od 7 godina, iako su opisani pojedinačni slučajevi u kongresnim priopćenjima. Uzimajući u obzir druga stanja kod kojih se koriste neurostimulatori kod jako male djece zna se da može doći do različitih erozija kože. U svakom slučaju pacijenti sa distonijom koji su kandidati za operaciju su najčešće mlađi od pacijenata oboljelih od PB-a. Cervikalne distonije se počinju liječiti kasnije od generaliziranih. Kod njih se pokazalo da je DBS siguran i u starijoj dobi od 65 do 78 godina. U tim slučajevima nije zamijećena veća učestalost intraoperativnih komplikacija u vidu intrakranijalnih krvarenja (Bronte- Stewart et al. 2011). Jako je važno naglasiti da je u preoperativnoj obradi pacijenata važan skrining na psihijatrijske komorbiditete, tj. moguću depresiju i suicidalnost. Ozbiljne psihijatrijske poteškoće mogu biti kontraindikacija za operaciju (Magariños- Ascone et al. 2008). Kod akutno nastalih distonija te distonija koje kratko traju savjetuje se pričekati sa DBS-om dok se simptomi ne stabiliziraju te dok se ne pokuša sa ostalim načinima liječenja. Ove preporuke proizlaze iz toga što u 15% slučajeva dolazi do spontane remisije distonije. Kod cervikalne distonije (CD) a taj postotak se penje na 15-20 % (Kleiner- Fisman et al. 2007). Naravno, treba biti jako

oprezan i pratiti neurološko stanje pacijenta da ne bi došlo do deformiteta na koje se ne može utjecati DBS-om (Bronte- Stewart et al. 2011).

6.1.1.2 Kliničke karakteristike pacijenata

Dosadašnje studije navode da su najvažnije karakteristike koje najbolje definiraju kandidate za DBS: zahvaćenost određenih mišićnih skupina koji onesposobljavaju pacijenta, smanjena mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, jaka bol, progresija simptoma uz slabi odgovor na dotadašnju terapiju. DBS se predlaže kao terapijska mogućnost kod slučajeva primarne generalizirane distonije (PGD) koji su rezistentni na terapiju, kod jako bolne CD sa izraženim retrokolisom i laterokolisom koji ne reagiraju na terapiju botulin toksinom. Kod sekundarnih distonija DBS se pokazao dobrim u smanjenju simptoma tardivne distonije i hiperkinetske cerebralne paralize (Bronte-Stewart et al. 2011). Za razliku od toga, DBS nije dobar izbor u liječenju sekundarnih distonija povezanih sa encefalitisom i ili nekim strukturalnim lezijama mozga. U pravilu, primarna distonija sama po sebi predviđa dobar ishod liječenja (Eltahawy et al. 2004). Većina studija i prikaza slučajeva navodi da hiperkinetski pokreti odgovaraju brže i bolje na terapiju nego fiksirano držanje. Pacijenti koji su imali slabi ili mali oporavak su prije terapije imali teška tonička držanja (Pizzolato & Mandat 2012).

6.1.1.3 Prethodna farmakološka terapija i kirurški postupci

Nije obavezno pokušati sa svim linijama terapije prije DBS-om. Kliničke studije predlažu da pacijenti trebaju pokušati sa maksimalnim tolerirajućim dozama lijekova (dopaminergički lijekovi, antikolinergici ili benzodiazepini) . U djece visoke doze antikolinergika mogu biti jako djelotvorne. Za sada ne postoji dovoljno dokaza koji pokazuju da bi prethodne operacije kao što su talamotomija, palidotomija ili neuspješna periferna denervacija kod CD-a trebale biti ograničavajući čimbenik u odabiru pacijenta za DBS (Bronte- Stewart et al. 2011). Ipak, jedno od najvećih randomiziranih studija Volkmanna i suradnika u svom istraživanju navodi da pacijenti koji su sudjelovali u istraživanju nisu smjeli imati prethodne operacije na mozgu (Volkman et al. 2012).

6.1.1.4 Genetički status pacijenata sa distonijom

Postoji mnogo studija koje govore o genetičkom statusu kao mogućem prediktivnom čimbeniku u ishodu liječenja distonija. Za sada sa sigurnošću se može zaključiti da je testiranje na DYT1 distoniju i mioklonus distoniju (DYT11) korisno u potvrđivanju dijagnoze te u savjetovanju pacijenata o mogućim ishodima liječenja, jer o tim distonijama ima najviše napravljenih studija te iskustva u liječenju (Bronte- Stewart et al. 2011). Međutim, do sada uvriježena mišljenja da neke distonije kao npr. DYT6 distonija slabo reagiraju na DBS nedavna literatura opovrgava (Vuletic et al. 2016).

6.1.2 Skale za vrednovanje simptoma bolesti i kvalitete života

Klinička slika distonija varira od oblika do oblika, te različiti oblici daju različite kliničke slike od pojedinca do pojedinca. Značajke distonija nisu statične i variraju ovisno o aktivnosti. Kako bi okarakterizirali klinički tijek bolesti te ocijenili efikasnost terapije razvijene su različite skale koje ocjenjuju jačinu simptoma distonija, ali i funkcionalnu nesposobnost s kojom se pacijent susreće. Svaka od tih skala ima svoje prednosti i nedostatke. Burk- Fahn- Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDR), najpoznatija skala ovakvog tipa prvi put je korištena 1985. godine. BFMDRS je sastavljena od dvije podskale: skala pokreta koja je temeljena na neurološkom pregledu (BFMDRS-motor score) te skala nesposobnosti koja je bazirana na pacijentovu osobnom mišljenju i viđenju svoje onesposobljenosti kod svakodnevnih aktivnosti (BFMDRS-disability score). BFMDRS-M se sastoji od evaluacije stanja devet dijelova tijela i funkcija (oči, usta, govor, gutanje, vrat, desna noga, trup, desna ruka, lijeva ruka, lijeva noga). Zahvaćenost i ozbiljnost simptoma svake od tih regija se boduje sa 0 do 5 bodova. Bodovi dobiveni u kategoriji očiju, usta i vrata se množe sa težinskim faktorom 0,5, a ostali sa 1. Nakon toga svi rezultati se zbroje, najveći mogući rezultat je 120 te veći rezultat znači ozbiljniji stadij distonije. Nedostatak BFMDRS-a je što tijelo dijeli na lijevu i desnu stranu, ali ne i na proksimalni i distalni dio. Ipak, njena jednostavnost i dosadašnje korištenje u brojnim istraživanjima čine ju nezamjenjivom (Comella, et al. 2003; Susatia et al. 2010). U tablici 4 naveden je primjer korištenja BFMDRS skale u postoperativnoj evaluaciji uspješnosti liječenja kod 7 pacijenata oboljelih od DYT1 generalizirane distonije (Coubes et al. 2000). Dystonia study group (DSG) je razvila i neke druge skale koje pokušavaju nadomjestiti nedostatke i ograničenja koja ima BFMDRS skala. Jedna od njih je i Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) koja je uz standardizirano video snimanje pacijenta ušla u protokol u

postupku odabira pacijenata (Comella et al. 2003). UDRS nudi opsežniji pregled pojedinih dijelova tijela i to posebice proksimalnih i distalnih dijelova. Sastoji se od evaluacije 14 dijelova tijela i najveći mogući broj bodova u njoj je 112. Uz to uzima u obzir i trajanje distonije u mirovanju i aktivnosti (Susatia et al. 2010). Uz navedene kreirane su i mnoge druge skale, kao što su Global Dystonia Rating Scale (GDS) te Toronto –Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (Albanese, Sorbo et al. 2013).

Slučaj	Starost Pacijenata	Preoperativni BMFDRS	Postoperativni BMFDRS	Napredak u postotcima (%)
1	10	89	0	100%
2	27	97-5	2-5	97-4%
3	14	63	2	96-8 %
4	8	76	6	92-1%
5	13	51	1	98%
6	13	24	3	87-5%
7	13	30	12	60%
Prosjek	14	61	3-7	90-3%

Tablica 3. Preoperativni i postoperativni BMFDRS kod 7 pacijenata sa DYT1 distonijom liječenih DBS-om (Coubes et al. 2000)

Važnu ulogu u preoperativnom odabiru pacijenata ima i Beckova skala depresije i anksioznosti, jedan od najčešće korištenih psihometrijskih mjerenja težine depresije i anksioznosti (Volkman et al. 2012). Osim navedenih skala, koje uzimaju u obzir distoniju i njene simptome, nikako se ne smije zaboraviti i The Quality of Life Scale (QOLS). Ta skala daje uvid u pacijentovo materijalno i fizičko blagostanje, odnose sa drugim ljudima, socijalne, društvene i građanske aktivnosti, osobni razvoj i ispunjenje, i rekreaciju (Burckhardt & Anderson 2003).

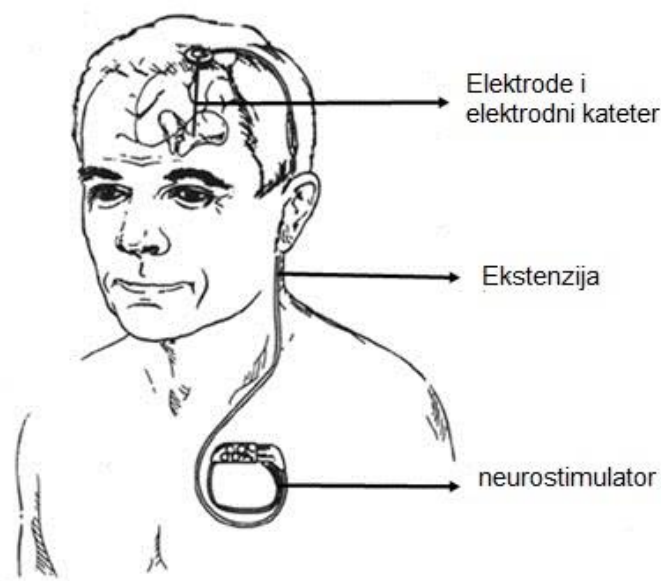
6.2 Preoperativna priprema pacijenta

Ovisno o mogućnostima te iskustvu stručnjaka različiti centri rade različitu preoperativnu pripremu pacijenata. Jedna od mogućnosti je: 6 tjedana prije operacije izračunati BMFDRS, QOLS (kratku verziju), GDS te skalu boli (vrijednosti od 0-10), važno je također i izmjeriti trajanje i broj koraka na udaljenosti od 14 metara, test lupanja prstima (broj udaraca u 30 sekundi) te zadnji, ali ne i najmanje važan

mentalni status (najčešće korištena Beckova skala depresije i anksioznosti). Od iznimne je važnosti ovom dijelu posvetiti vrijeme jer upravo iz podataka dobivenih navedenim skalama moguće je još jednom potvrditi potencijalne kandidate za operaciju, ali i ono što je još važnije- pratiti kasniji postoperativni oporavak uspoređujući rezultate prije i poslije (Volkman et al. 2012). Preoperativne snimke mozga i mozgovnih struktura potrebne su za lociranje ciljnih struktura, za predviđanje i otkrivanje mogućih komplikacija te za procjenu konačne pozicije elektroda. Svi ovi postupci zahtijevaju jako educiran i iskusan tim neuroradiologa, neurologa, psihijatar, psihologa, fizijatra i neurokirurga te naravno njihovu odličnu suradnju i multidisciplinarni pristup (Dormont et al. 2010).

6.3 Operativne tehnike DBS-a

DBS sustav sastoji se od tri sastavnice koje su u potpunosti ugrađene u tijelo: neurostimulatora, elektrodnog katetera (lead) te ekstenzije (Slika 1).



Slika 1. Crtež dijelova DBS sustava (preuzeto s web stranice:

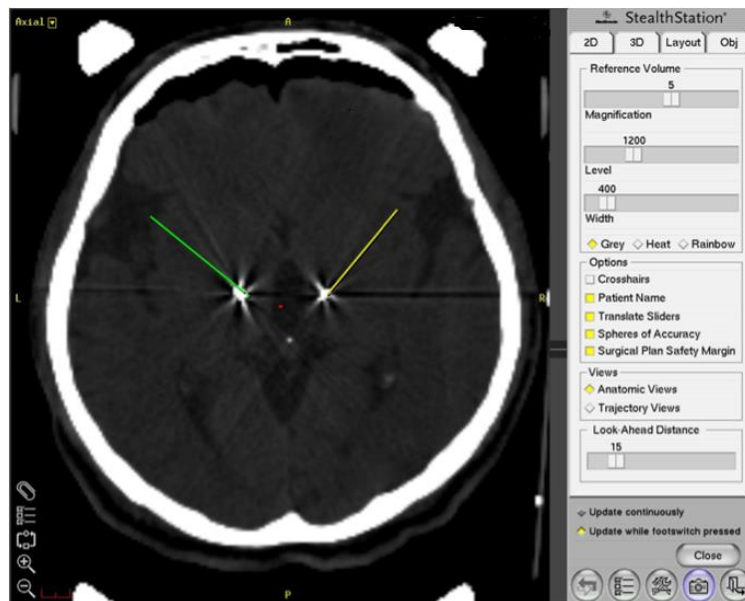
https://www.med.unc.edu/neurology/divisions/movement-disorders/copy_of_deep-brain-stimulation)

DBS koristi kontinuiranu visoku frekvenciju stimulirajući specifične regije mozga kroz implantirane elektrode koje su povezane za neurostimulatorom koji je uređaj sličan pacemakeru srca. Ekstenzija je izolirana žica smještena ispod vlasišta koja povezuje elektrodni kateter i ide iza uha, niz vrat te ulazi u prsa ispred ključne kosti, gdje se povezuje s neurostimulatorom (kod djece se neurostimulator može ugraditi u

području abdomena) (Pizzolato & Mandat 2012; Lyons 2011). Danas, kada se DBS koristi u liječenju poremećaja pokreta, ciljno mjesto djelovanja je VIM, GPi, STN te rijetko i pedunkulopontinska tegmentalna jezgra (lat. nucleus tegmentalis pedunculopontinus- PPTN). Kod liječenja distonija ciljno mjesto djelovanja u većini slučajeva je Gpi (Mills, Starr & Ostrem 2014; Stein & Aziz 2012). Uspješna DBS terapija ovisi o nizu zahtjevnih procedura koje uključuju: precizan odabir pacijenata koji su kandidati za navedenu metodu, odgovarajući anatomske i elektrofiziološke odabir ciljnog mjesta djelovanja, točno programiranje elektroda, ekspertno podešavanje lijekova, predviđanje mogućih nuspojava i pokušaj smanjenja istih te jedna od ključnih dijelova ovog procesa- edukacija pacijenata i njihovih obitelji.

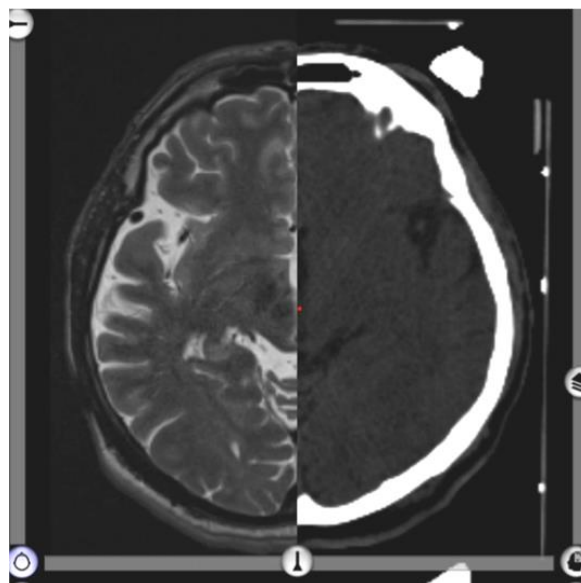
6.3.1 Metode lokalizacije cilja

Kirurški zahvat je sličan zahvatu koji se koristi i kod oboljelih od PB-a (Magariños-Ascone et al. 2000, 2005). Koristi se anatomske lociranje na temelju magnetne rezonancije (MRI) (Slika 2) te intraoperativno potvrđivanje pomoću mikroelektrode (microelectrode recording- MER), tj. mikrostimulacije. Prvi korak je lokalizacija dubokih moždanih struktura koristeći MRI snimke čime se mapiraju te iste strukture u koordinatni sustav referentnog okvira. Moždane strukture je moguće locirati direktno ili indirektno tj. u odnosu na anteriornu ili posteriornu komisuru ili neke druge strukture mozga. Na primjer, GP se nalazi 3 mm ispred polovine linije koja spaja prednju i stražnju komisuru, 20 mm lateralno u odnosu na središnju liniju, a 4 mm ispod interkomisuralne linije. Optički trakt (tractus opticus) određuje donju granicu GP-a. Ipak, MRI ima i nedostataka, kao što su pojave geometrijskih izobličenja koje se javljaju uslijed nelinearnosti magnetskog polja. Osim korištenja direktne metode MRI, moguća je kombinacija MRI-a i kompjuterizirane tomografije (CT-a).



Slika 2. Lokalizacija ciljnih mjesta djelovanja DBS-a (ljubaznošću Fadi Almahariq, dr.med./ Zavod za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Dubrava)

Ukratko, postoje 3 načina određivanja stereotaktičkih kordinata ciljnih jezgara. Prvi od njih je statistička procjena u odnosu na anteriornu i posteriornu komisuru ili procjena dobivena iz različitih stereotaktičkih atlasa (jedan od njih je Schaltenbrand Wahren Atlas). Druga opcija je direktni prikaz putem MRI-a ili CT-a. Zadnja mogućnost je fuzija CT-a i MRI-a uz stereotaktički atlas (Slika 3).



Slika 3. Fuzija MRI-a i CT-a u preoperativnoj pripremi pacijenta (ljubaznošću Fadi Almahariq, dr.med./ Zavod za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Dubrava)

Sve ove opcije moguće je koristiti pojedinačno ili u kombinacijama, ovisno o iskustvu određenog centra (Dormont et al. 2010). U prošlosti metoda izbora za navedene postupke bila je invazivna cerebralna ventrikulografija . Koronarna i lateralna ventrikulografija je omogućavala kirurgu da odredi granice anteriorne i posteriorne komisure i trećeg ventrikula uz što su se mogle odrediti grube granice GPi-a (Magariños- Ascone et al. 2008). Danas se ta metoda koristi vrlo rijetko, ponekad u nekim centrima u kombinaciji sa MRI (Dormont et al. 2010).

6.3.2 Zašto baš GPi kod distonija?

Unutar GP-a ciljno mjesto djelovanja DBS-a kod liječenja distonija je posteroventralni lateralni senzomotorički dio . Iako se ne zna točna patofiziologija distonija, opisana je abnormalna neuronalna aktivnost u GPi kod pacijenata sa distonijom te njena korelacija sa težinom simptoma distonije (Kupsch et al. 2003). S obzirom na tu spoznaju, ali i na temelju brojnih radova, randomiziranih i prospektivnih studija GPi je odabran za ciljno mjesto. U nastavku su navedene neke od studija. U prospektivnim studijama koje su pratile pacijente 3 (Vidailhet et al. 2007) i 5 godina (Volkman et al. 2012) nakon operacije prikazana su neprekidna poboljšanja u smanjenju simptoma primarnih generaliziranih i segmentalnih distonija. Magariños-Ascone i suradnici pokazuju da u slučaju kada je ciljna jezgra samo GPi dolazi do smanjenja simptoma mioklone distonije (Magariños- Ascone et al. 2005). GPi DBS je učinkovit i dobro podnošljiv za pacijente koji boluju od tardivne distonije. Kod njih je zabilježeno poboljšanje u BFMRS-u od 74 do 89% 6 mjeseci nakon operacije (Gruber et al. 2009). Naravno, GPi DBS ima svoja ograničenja i moguće postoperativne komplikacije, kao što su stimulacijom inducirana bradikinezija, veći rizik od krvarenja (7,0%) nego kod STN-a (2,2%) te je oporavak odgođen na tjedne, mjeseci ili čak godine. Također neka istraživanja pokazuju da 19,9 % pacijenata ne odgovara na terapiju te da se može pokušati sa drugim ciljnim mjestima djelovanja (Mills, Starr & Ostrem 2014; Stein & Aziz 2012). Iako je danas GPi "zlatni standard" u terapiji DBS kod distonija, svakako su potrebna daljnja istraživanja mogućih drugih ciljnih mjesta djelovanja. To nadasve vrijedi za sekundarne distonije, gdje se nudi široka paleta ciljnih mjesta (Vitek et al. 2011).

6.3.3 Intraoperativne tehnike

Danas se kod DBS-a koriste elektrode promjera 1,3 mm te dužine 1,5 mm. Elektrode su fleksibilne te ne oštećuju mozak (Pizzolato & Mandat, 2012). Implementacija elektroda se odvija u dvije faze u općoj anesteziji. U prvoj fazi elektrode se uvode stereotaktički u ciljanu strukturu. Leksell koordinirani okvir pričvršćuje se na pacijentovu glavu kako prikazuje Slika 4.



Slika 4. Leksell stereotaktički okvir (ljubaznošću Fadi Almahariq, dr.med./ Zavod za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Dubrava)

Ukoliko se ne koriste postupci neurofiziologije, odmah nakon postupka obavi se kontrolni MRI u svrhu provjere točne lokalizacije elektrode te otkrivanja potencijalnih komplikacija. Elektrode se potom u drugoj fazi se povezuju sa potkožno implantiranim neurostimulatorom. Povezivanje elektroda sa pulsним generatorom moguće je učiniti odmah, isti dan zahvata (Coubes et al. 2000). Također, isti postupak je moguće učiniti i 3 do 4 dana nakon prve operacije (Magariños-Ascone et al. 2008).

6.3.3.1 Mehanizam djelovanja DBS-a

Pravi način djelovanja DBS-a još uvijek se u cijelosti ne zna. Učinak DBS-a imitira leziju ciljne strukture. Danas se zna da DBS ima mnogo složeniji mehanizam djelovanja od same inaktivacije jezgre. Visoka frekvencija korištena u DBS-u može uzrokovati inhibiciju i ekscitaciju lokalnih neurona, ali i zaslužna je za modulirajući učinak na aferentne i eferentne putove povezane sa navedenim ciljevima djelovanja (Pizzolato & Mandat 2012; Sugiyama et al. 2015). U tablici 5 navedeni su mogući načini djelovanja koji su do sad opisani u literaturi (Sugiyama et al. 2015)

Inhibicija	Ekscitacija	Inhibicija i ekscitacija	Poremećaj patoloških signala
Hiperpolarizacija	Sniženje glutamata	Razdvajanje inhibicije tijela neurona i ekscitacije aksona	Ometanje signala
Blokiranje depolarizacije	Otpuštanje dopamina	Dugotrajna depresija neuronalnih sinapsi	Proizvodnja prokinetičke frekvencije
Deplecija neurotransmitera (glutamat)		Dugotrajno jačanje neuronalnih sinapsi	Zamjena neredovitih skokova frekvencije sa kontinuiranim visokim frekvencijama
Otpuštanje inhibitornog neurotransmitora (GABA)			

Tablica 4. Mogući mehanizmi djelovanja DBS-a (Sugiyama et al. 2015)

6.3.4 Neurofiziologija DBS-a

Kombinirana primjena tehnika snimanja i neurofiziologije optimizira postavljanje DBS elektroda i smanjuje pojavnost mogućih komplikacija. Postoje četiri moguća neurofiziološka pristupa lokalizaciji cilja: metoda impendancije, snimanje i stimulacija makroelektrodom, mikroelektrodom ili polu-mikroelektrodom (Vitek et al. 2011). Najčešće korištena i najčešće opisana u literaturi metoda je MER. Ova metode se temelji na činjenici da svaka subkortikalna struktura ima svoje određene neurofiziološke karakteristike (Magariños-Ascone et al. 2008). Snimanje mikroelektrodom pruža najprecizniju sliku nekih neuronalnih elemenata, identifikaciju različitih jezgara i njihovih omeđenja uz lokalizaciju kortikobulbarnog,

kortikospinalnog neuronalnog puta te optičkog trakta (Vitek et al. 2011). Međutim, rad najiskusnijeg stereotaktičkog tima u MER pokazao je da su moguća znatna odstupanja (Obeso 2016). Ukoliko je elektroda u optičkom traktu, pacijent će signalizirati određena vizualna opažanja (Magariños-Ascone et al. 2008). MER se smatra nezamjenjivom tehnikom za konačnu lokalizaciju jezgara u kirurgiji PB-a. Ipak, situacija kod distonija je drugačija zbog čega ova problematika ostaje temom mnogih rasprava. Jedna od činjenica je da se pomoću MRI-a GPi može prikazati mnogo bolje nego STN-a. Drugo, interpretacija MER-a može biti jako otežana u slučajevima kod kojih se koristi opća anestezija, a takvih slučajeva je mnogo kod pacijenata mlađe dobi ili kod onih sa teškim mišićnim spazmima. Novija istraživanja navode da se ove poteškoće mogu riješiti korištenjem novih anestetika kao što je dexmedetomid (Alterman & Tagliati 2007). Treće, zbog jako sličnih neurofizioloških karakteristika unutar GPe i GPi može doći do pogreške u mapiranju struktura. Najčešće se GPi odlikuje smanjenjem pozadinske aktivnosti nakon napuštanja te jezgre te po opaženim vizualnim fosfenima (nestrukturirani vidni doživljaji koji se najčešće opisuju kao bljesak) kod stimulacije optičkog trakta. Zbog navedenih razloga određeni centri u postupcima liječenja distonija vrše implantaciju elektroda baziranu samo na preoperativnoj te postoperativnoj lokalizaciji ciljnih jezgara pomoću MRI-a i CT-a. Mišljenja i iskustva eksperata u ovom području su podijeljena i zbog toga nužno je dalje istraživati ovu tematiku (Vitek et al. 2011).

6.3.5 Komplikacije kirurškog postupka DBS-a

Epileptički napadi, postoperativna zbunjenost, infekcije, hematomi, erozije kože iznad implantiranih pulsni generatora, potreba za revizijom elektroda i mogući kvarovi baterija neke su od mogućih komplikacija do kojih može dovesti ovaj kirurški postupak (Espay, Mandybur & Revilla 2006). Osim ovih općih nuspojava, moguće su i one povezane sa ciljnim jezgrama na koje se djeluje u DBS-u. Na primjer, ukoliko dođe do širenja stimulacije izvan granica GPi to može rezultirati nizom neželjenih učinaka. Posteromedijalno širenje na kortikospinalni ili kortikobulbarni put može dovesti do nepravilnih kontrakcija mišića lica i udova, dizartrije ili disfagije. Impuls se također mogu proširiti ventralno prema optičkom traktu što će uzrokovati poremećaje vida ili mučninu (Kumar et al. 2003). Jedna od najopasnijih komplikacija do koje može doći prilikom pozicioniranja elektroda je intracerebralni hematoma (Idris et al. 2010; Servello et al. 2009) Moguća nuspojava

DBS GPi je i bradikinezija. Najnovija istraživanja povezuju tu nuspojavu visinom frekvencije korištene u DBS-u. Visoka frekvencija od 130 Hz ili više dovodi do pogoršanja testa lupanja prstima, dok 20 Hz poboljšava rezultate testa (Huebl et al. 2015). U jednom istraživanju, 2 od 16 pacijenata tretiranih DBS GPi u liječenju distonije počinilo je samoubojstvo. No nikad nije dokazano DBS terapija zapravo uzrok suicida (Foncke, Schuurman, & Speelman 2006).

6.3.6 Postoperativni postupci

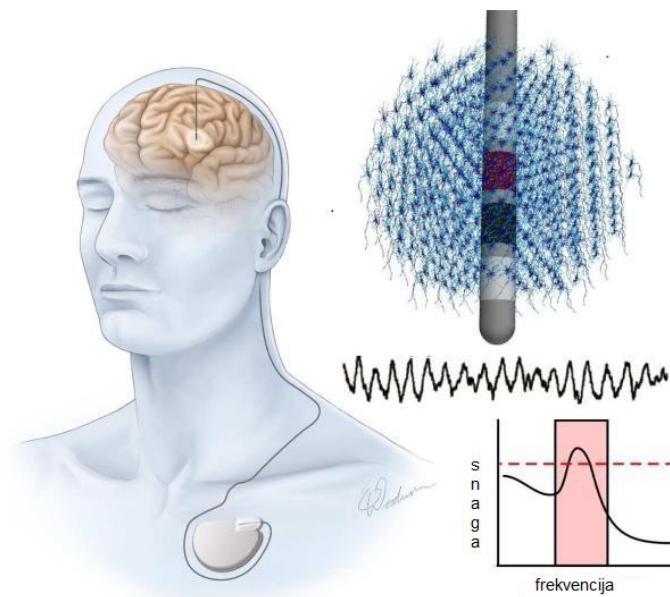
DBS sustav se pokreće najčešće jedan ili nekoliko dana iza operacije. Stimulacija počinje sa ovim parametrima: širina impulsa 90 μ s, frekvencija 130 Hz te srednja amplituda 2.5 V. Uređaj za programiranje prikazan je na slici 5. Ukoliko se ne uoče poboljšanja sa navedenim vrijednostima moguće je koristiti višu širinu pulsa do 210 μ s te nižu frekvenciju od 60 Hz. Širina pulsa može ići do 450 μ s, a frekvencija do 185 Hz (Mandat et al. 2011; Magariños-Ascone et al. 2008). Stimulacija Gpi-a će se očitovati vizualnim poremećajima, pseudodistonijom, mučninom, vrtoglavicom te smanjenom fluentnošću govora kao rezultat stimulacije susjednih neuroanatomskih struktura (npr. tractus opticus) (Mandat et al. 2011). Uz navedene postupke potrebno je izračunati i skale, koje su uzete u obzir preoperativno, 6 i 12 mjeseci nakon operacije (Susatia et al. 2010).



Slika 5. Uređaj za programiranje DBS-a koji se koristi postoperativno (ljubaznošću Fadi Almahariq, dr.med./ Zavod za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Dubrava)

7. Budućnost DBS-a

Jedna od glavnih preporuka za poboljšanje tehnike je smanjenje dimenzija pulsnog generatora kako bi se omogućila ugradnja istog u skalp ili unutar lubanje te implantacija više elektroda na više ciljnih mjesta u mozgu. DBS uređaji koji se danas rabe su uređaji “otvorene petlje” (eng. open loop), što znači da je stimulacija za vrijeme programiranja neovisna o pacijentovim simptomima. Na primjer, stimulacija koja je potrebna u liječenju tremora je neovisna o jakosti tremora. Tendencija u budućnosti je pokušati sa “zatvorenom petljom” (eng. closed loop), sustavom koji bi ovisno o stadijima i osobitostima bolesti pravio kontinuirane promjene u parametrima DBS-a. Ovim bi sustavom elektrofiziološki signali bili izvedeni iz sinkronog djelovanja više neurona (i njihovih sinaptičkih ulaza) koji okružuju implantirane elektrode. Taj signal se zbraja u lokalni potencijal koji se može analizirati kao vremenski niz podataka. Na slici 6 je prikazan tipični sustav “zatvorene petlje” koji pretvara podatke u domene frekvencije i snage. Tada se u koordinatnom sustavu dobije određena frekvencija (rozi pravokutnik) te kada snaga pređe određeni prag (crvena isprekidana linija) moguće je izračunati stimulaciju potrebnu za pokretanje.



Slika 6. Model uređaja “zatvorene petlje” (eng. “closed loop”) (McIntyre et al. 2015)

Od svojih početaka pa do danas, vijek baterije korištene u DBS-u se udvostručio, ali je za postizanje najboljeg mogućeg terapijskog učinka potrebno nekoliko posjeta liječniku jer je za to potrebno koristiti telemetriju. Razvojem "zatvorene petlje" omogućilo bi se sigurno programiranje i preko daljinskog pristupa, preko telefona ili interneta (Pizzolato & Mandat 2012). Druga mogućnosti je uporaba višesmjernog DBS sustava u kojem tri ili četiri elektrode okružuju glavnu os ciljne strukture te se jakost stimulacije svake elektrode može zasebno programirati (Sugiyama et al 2015). Istraživanja te pronalaženja novih ili unaprjeđenje postojećih ciljnih mjesta djelovanja predstavlja jedan od najvažnijih izazova moderne neurokirurgije. U literaturi ima manje od 50 prikazanih slučajeva korištenja STN- a kako ciljne jezgre u različitim tipovima distonija. Rezultati su obećavajući (Mills, Starr & Ostrem 2014; Ostrem et al. 2014). Također u obzir dolaze i stimulacija drugi talamičkih (na primjer: Vim te centromedijalna- parafascikularna jezgra talamusa eng. centromedian- parafascicular (CM-Pf) thalamic nucleus) ili kortikalnih struktura (Mills, Starr & Ostrem 2014; Sugiyama et al. 2015). Popis mogućih indikacija u kojima bi se mogao koristiti DBS je dugačak, neke od njih su opsesivno- kompulzivni poremećaj, epilepsije rezistentne na farmakološko liječenje, tremor u multiple sklerozi, bol u kluster glavobolji, hipertenzija, depresija, Gilles de la Tourette sindrom te mnoge druge (Pizzolato & Mandat 2012; Krack et al. 2010). Uporaba DBS-a otvorila je široku paletu mogućnosti liječenja raznolikih bolesti, ali i brojna etička pitanja (Krack et al. 2010; Hariz, Blomstedt, & Zrinzo 2013). Stoga metodu treba koristiti jako oprezno i u skladu sa postojećim kliničkim ispitivanjima i smjernicama. Daljnji razvoj neuroznanosti, neuroimaginga i modernih medicinskih tehnologija omogućit će još veće i bolje spoznaje o DBS-u.

8. DBS u Hrvatskoj

2000. godine prvi put je u Hrvatskoj uspješno ugrađen neurostimulator za DBS. Od 2007. se DBS ugrađuje u pacijenata s PB-om, distonijom, tortikolisom, ET-om, ali i Gilles de la Tourettovim sindromom. Pacijenti s poremećajima kretanja postoperativno nisu imali ozbiljnih komplikacija, kao što su ozbiljne infekcije, nekroze kože, ili neuspjeh sa radom neurostimulatora nakon implantacije. Svi pacijenti pokazali su neurološko poboljšanje i osjećali su se subjektivno bolje (Chudy et al. 2015). 2011. godine prvi put je ugrađen neurostimulator DBS u pacijenata s minimalnim stanjem svijesti (eng. minimally conscious state- MCS) te je došlo do zapaženog oporavka. Time je započeta studija DBS- a kao terapijske mogućnosti u pacijenata sa MCS (Chudy et al. 2012). Od 2000. pa do sada u Hrvatskoj je uspješno implantirano više od 100 neurostimulatora. Zadivljujući rezultati uočeni su upravo u liječenju distonije (Chudy et al. 2015; Vuletic et al. 2016). 2016. godine objavljen je prikaz slučaja liječenja DYT6 distonije DBS-om, čiji su rezultati liječenja u dosadašnjoj literaturi bili umjereni. Pokazano je da ishod GPi - DBS u liječenju DYT6 može biti odličan, čime su prikazani obećavajući rezultati za buduće liječenje navedene distonije (Vuletic et al. 2016).

9. Zahvale

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Darku Chudyju, koji mi je predložio temu i svojom stručnom pomoći omogućio nastanak ovog diplomskog rada.

Najviše hvala mojim roditeljima, bratu i baki na velikoj podršci i razumijevanju tijekom studija.

Hvala L. što si bio uz mene.

10. Literatura

1. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez- Alvarez E, Filippini G, Gasser T,...Valls-Sole J. (2006) A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 13(5): 433-44.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS,... Teller JK. (2013) Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 28(7): 863-73.
3. Albanese A, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, ... Schrag A. (2013) Dystonia rating scales: critique and recommendations. *Mov Disord* 28(7): 874-83.
4. Alterman RL, & Tagliati M. (2007) Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. *Childs Nerv Syst* 23(9): 1033-40
5. Bergman H, Wichmann T, Karmon B, & DeLong MR. (1994) The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72 (2): 507-20.
6. Bressman SB. (2007) Genetics of dystonia: an overview. *Parkinsonism Relat Disord* 13 Suppl 3: S347-55
7. Brinar V. (2009) *Neurologija za medicinare*, Zagreb, Medicinska naklada
8. Bronte-Stewart H, Taira T, Valdeoriola F, Merello M, Marks WJ, Jr, Albanese A,... Moro E. (2011) Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov Disord* 26 Suppl 1: S5-16.
9. Burckhardt CS & Anderson KL. (2003) The Quality of Life Scale (QOLS): reliability, validity, and utilization. *Health Qual Life Outcomes* 1: 60.
10. Chudy D, Deletis V, Rogic M, & Grahovac G. (2012) Deep brain stimulation for the early treatment of the minimal consciousness state and vegetative state. Paper presented at the Stereotactic and Functional Neurosurgery XXth Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery.

11. Chudy D, Almahariq F, Francišković I, Marčinković P. (2015) DBS in Movement Disorders: Eight Years' Experience in Single Institution. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 76 (S02): A030.
12. Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT & Chmura T. (2003) Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* 18(3): 303-12.
13. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S & Echenne B. (2000) Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 355(9222): 2220-1.
14. Dormont D, Seidenwurm D, Galanaud D, Cornu P, Yelnik J & Bardinet E. (2010) Neuroimaging and deep brain stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 31(1): 15-23.
15. Eltahawy HA, Saint- Cyr J, Giladi N, Lang AE, & Lozano AM. (2004) Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 54(3): 613-9
16. Espay AJ, Mandybur GT, & Revilla FJ. (2006) Surgical treatment of movement disorders. *Clin Geriatr Med* 22(4): 813-25.
17. Foncke EM, Schuurman PR & Speelman JD. (2006) Suicide after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for dystonia. *Neurology* 66(1): 142-3
18. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, Schoenecker T, Kopp UA, Hoffmann KT,... Kupsch A. (2009) Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 73(1): 53-8.
19. Hariz M, Blomstedt P & Zrinzo L. (2013) Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Mov Disord* 28(13): 1784-92.
20. Hornykiewicz O, Kish SJ, Becker LE, Farley I & Shannak K. (1988) Biochemical evidence for brain neurotransmitter changes in idiopathic torsion dystonia (dystonia musculorum deformans). *Adv Neurol* 50: 157-65.
21. Huebl J, Brucke C, Schneider GH, Blahak C, Krauss JK & Kuhn AA. (2015) Bradykinesia induced by frequency-specific pallidal stimulation in patients with cervical and segmental dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 21(7): 800-3.
22. Idris Z, Ghani AR, Mar W, Bhaskar S, Wan Hassan WN, Tharakan J,... Abdullah WZ. (2010) Intracerebral haematomas after deep brain stimulation surgery in a patient with Tourette syndrome and low factor XIIIa activity. *J Clin Neurosci* 17(10): 1343-4.

23. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH,... Stern MB. (2007) Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 107(1): 29-36.
24. Krack P, Hariz MI, Baunez C, Guridi J & Obeso JA. (2010) Deep brain stimulation: from neurology to psychiatry? *Trends Neurosci* 33(10): 474-84.
25. Kumar R, Lozano AM, Sime E & Lang AE. (2003) Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 61(11): 1601-4.
26. Kupsch A, Kuehn A, Klaffke S, Meissner W, Harnack D, Winter C,... Trottenberg T. (2003) Deep brain stimulation in dystonia. *J Neurol* 250 Suppl 1: I47-52.
27. Lang AE, Houeto JL, Krack P, Kubu C, Lyons KE, Moro E,... Voon V. (2006) Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 21 Suppl 14: S171-96.
28. Magariños-Ascone CM, Regidor I, Martínez-Castrillo JC, Gómez-Galan M & Figueiras-Mendez R. (2005) Pallidal stimulation relieves myoclonus-dystonia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76(7): 989-91.
29. Magariños-Ascone CM, Regidor I, Gómez-Galan M, Cabanes-Martínez L & Figueiras-Mendez R. (2008) Deep brain stimulation in the globus pallidus to treat dystonia: electrophysiological characteristics and 2 years' follow-up in 10 patients. *Neuroscience* 152(2): 558-71.
30. Mandat T, Koziara H, Nauman P, Bonicki W. (2011) Deep brain stimulation in generalized dystonia. *Biocybern biomed eng* 31(3): 57-63.
31. McIntyre CC, Chaturvedi A, Shamir RR & Lempka SF. (2015) Engineering the next generation of clinical deep brain stimulation technology. *Brain Stimul* 8(1): 21-6.
32. Mills KA, Starr PA & Ostrem JL. (2014) Neuromodulation for dystonia: target and patient selection. *Neurosurg Clin N Am* 25(1): 59-75.
33. Nowinski WL. (1998) Anatomical targeting in functional neurosurgery by the simultaneous use of multiple Schaltenbrand-Wahren brain atlas microseries. *Stereotact Funct Neurosurg* 71(3): 103-16.
34. Obeso JA. (2016) The Movement Disorders journal 2016 and onward. *Mov Disord*, 31(1): 1-2. .

35. Ostrem JL, Markun LC, Glass GA, Racine CA, Volz MM, Heath SL, de Hemptinne C, Starr PA. (2014) Effect of frequency on subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 20(4): 432-8.
36. Pizzolato G & Mandat T. (2012) Deep brain stimulation for movement disorders. *Front Integr Neurosci* 6: 2.
37. Servello D, Sassi M, Bastianello S, Poloni GU, Mancini F & Pacchetti C. (2009) Electrode displacement after intracerebral hematoma as a complication of a deep brain stimulation procedure. *Neuropsychiatr Dis Treat* 5: 183-7.
38. Sironi VA. (2011) Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci* 5: 42
39. Stein JF & Aziz TZ. (2012) Basal ganglia output to the PPN, a commentary. *Exp Neurol* 233(2): 745-6.
40. Sugiyama K, Nozaki T, Asakawa T, Koizumi S, Saitoh O & Namba H. (2015) The present indication and future of deep brain stimulation. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55(5): 416-21.
41. Susatia F, Malaty IA, Foote KD, Wu SS, Zeilman PR, Mishra M,... Sun A. (2010) An evaluation of rating scales utilized for deep brain stimulation for dystonia. *Journal of neurology* 257(1): 44-58.
42. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Lagrange C, Yelnik J,... Pollak P. (2007) Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 6(3): 223-229.
43. Vitek JL, DeLong MR, Starr PA, Hariz MI & Metman LV. (2011) Intraoperative neurophysiology in DBS for dystonia. *Mov Disord* 26 Suppl 1: 31-6.
44. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Muller J, Kuhn AA, Schneider GH,... Benecke R. (2012) Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 11(12): 1029-38.
45. Vuletic V, Chudy D, Almahariq F, Dobricic V, Kostic V & Bogdanovic N. (2016) Excellent outcome of pallidal deep brain stimulation in DYT6 dystonia: A case report. *Journal of the Neurological Sciences* 366: 18-9.
46. Wichmann T, Bergman H & DeLong MR. (1994) The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal

pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism. J Neurophysiol 72(2) 521-30.

11. Životopis

Rođena sam 19. siječnja 1992. u Zenici, Bosna i Hercegovina. Osnovnu (Osnova škola Stjepana Radića) i srednju školu (Prirodoslovno- matematička gimnazija Metković) sam završila u Metkoviću. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2010. godine. 2014. bila sam na ljetnoj studentskoj razmjeni u Monterreyu, Mexico na odjelu plastične kirurgije u Hospital Universitario Dr. José Eleuterio Gonzalez. Od 2015. godine volontiram u Hrvatskom savezu za rijetke bolesti. Pišem za studentski časopis Gyrus. Za vrijeme studija bila sam članica studentskih udruženja CroMSIC i Studentske sekcije za neuroznanost te sam sudjelovala na raznim studentskim radionicama i kongresima.