

Multipl Skleroz (MS)

Hemato-Ensefalik bariyerinin hastalık ilerlemesindeki rolü

РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ.

Роль гемато-энцефалического барьера в прогрессировании заболевания.

**Профессор Маджидова Екутхон Набиевна,
Зав. Кафедрой неврологии,
детской неврологии и мед. генетики
ТашПМИ,**

Главный невролог Минздрав Руз.

**Первый зам. председателя Ассоциации
неврологов Узбекистана**



**Prof.Dr.Madjidova
Yokuthon Nabiyevna**

**Taşkent Pediatric Tıp Fakültesi
Nöroloji, Çocuk Nörolojisi ve
Tıbbi Genetik ABD Başkanı**

**Özbekistan Sağlık Bakanlığı
Baş Nöroloğu**

**Özbekistan Nöroloji Derneği
Başkan Yardımcısı**

A microscopic image of a virus particle, showing a dark, textured core surrounded by a lighter, layered outer shell. The image is centered within a series of concentric, semi-transparent circles on a teal background.

Эпидемиология

EPIDEMIOLOJİ

Epidemioloji

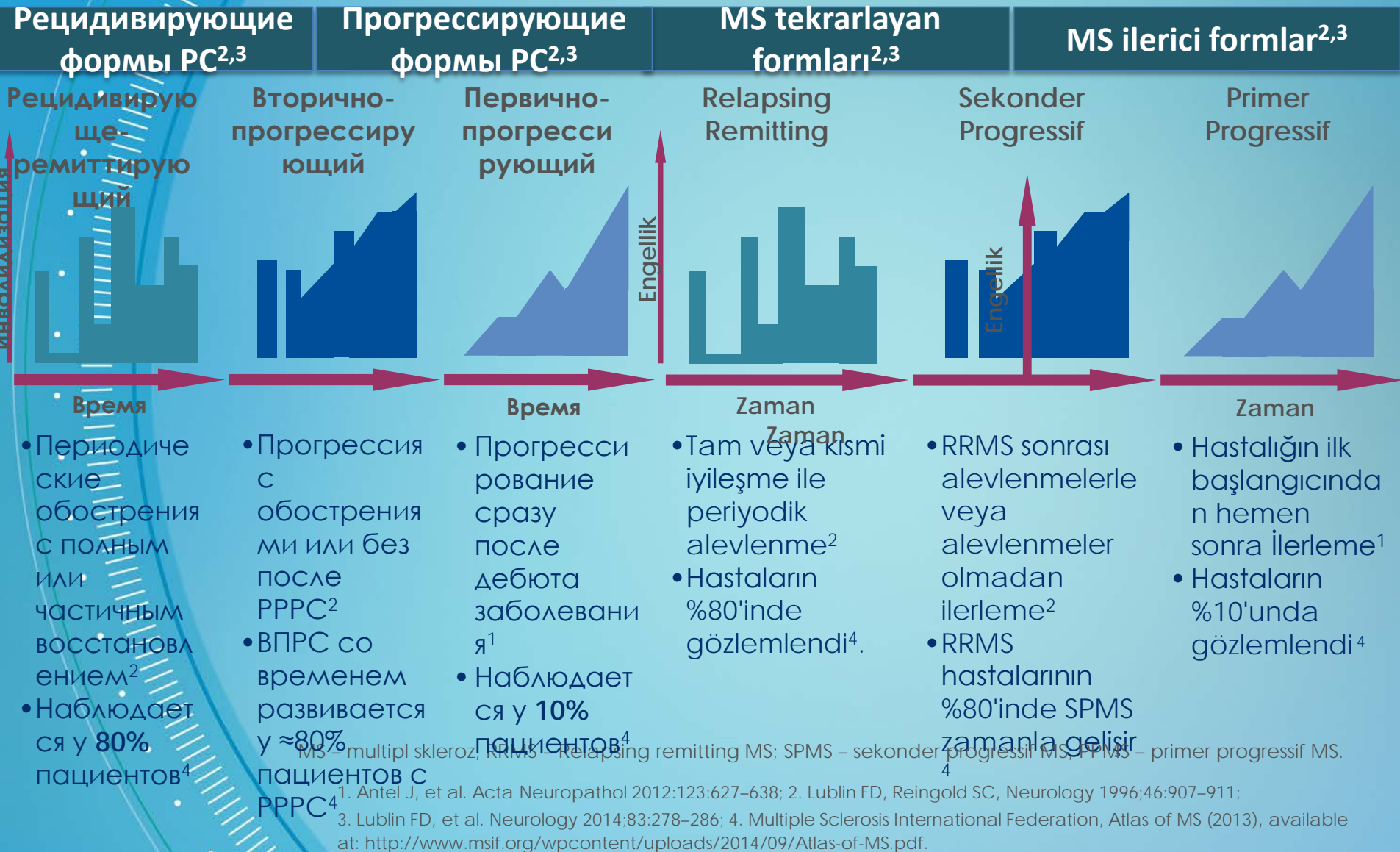
- По данным ВОЗ в мире насчитывается **~2 300 000** больных, страдающих РС
- В России по данным официальной статистики МЗ за 2014 год зарегистрировано **67 186** пациентов с РС, число новых случаев заболевания – **5 832**
- По оценке ведущих специалистов, занимающихся проблемой РС, популяция пациентов составляет **~150 000**
- Dünya Sağlık Örgütü datalarına göre dünyada **~2 300 000** MS hastası mevcuttur
- Rusya'da, 2014 yılı Sağlık Bakanlığı'nın resmi istatistiklerine göre, MS'li **67 186** hasta kaydedildi, yeni hasta sayısı 5.832 idi.
- MS sorununda yer alan önde gelen uzmanların değerlendirmelerine göre, hasta popülasyonu **~ 150 000**



Типы течения РС

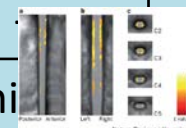
MULTİPL SKLEROZ
SEYRİ TÜRLERİ

Multipl Skleroz seyri türleri

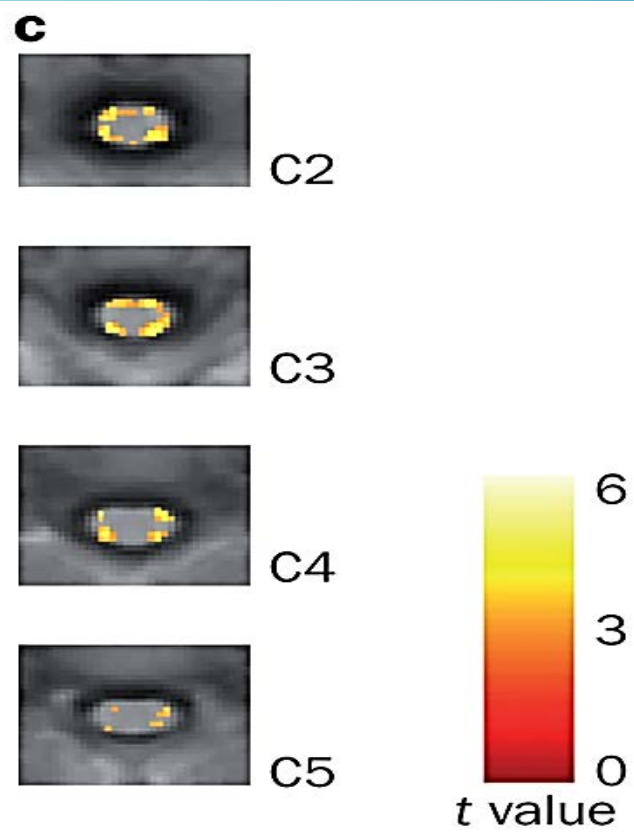
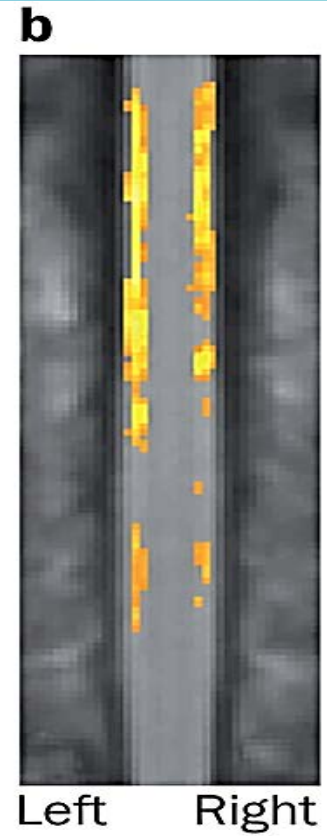
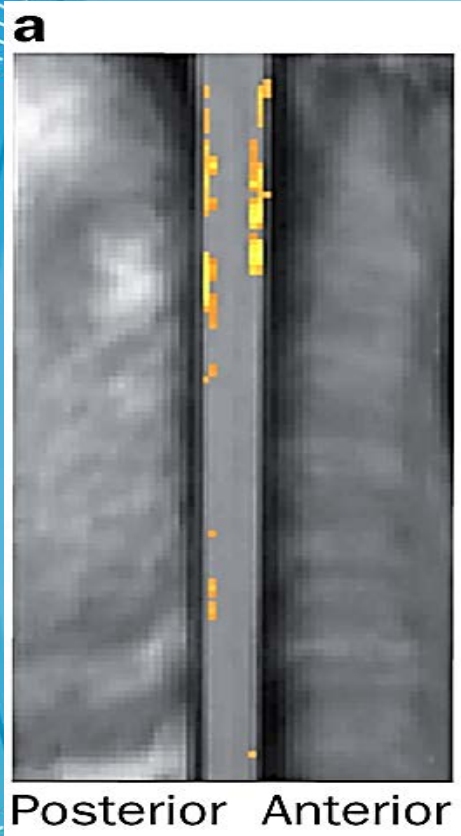


| | PPPC | ППРС |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|
| Дебют заболевания | ≈30 лет | ≈40 лет |
| Заболеваемость (мужчины:женщины) | 2:1 | 1:1 |
| МРТ | | |
| T1 Gd ⁺ очаги | +++ | + |
| T1 черные дыры | + | ++ |
| Атрофия головного мозга | + | +++ |
| T2 очаги в спинном мозге | ++ | +++ |
| Атрофия спинного мозга | + | +++ |
| Когнитивные нарушения | Минимально е количество | Увеличенн ое количество |

| | RRMS | PPMS |
|-----------------------------------|------------------|-------------------|
| Hastalığın başlangıcı | ≈30 yaş | ≈40 yaş |
| Morbidite (erkekler:kadınlar) | 2:1 | 1:1 |
| MRI | | |
| T1 Gd ⁺ lezyonlar | +++ | + |
| T1 kara delikler (alanlar) | + | ++ |
| Beyin atrofisi | + | +++ |
| T2 omuriliğin lezyonları | ++ | +++ |
| Omurilik atrofisi | | +++ |
| Kognitif bozulma | Mini miktarda | Artan miktarda |



...writing MS; SPMS = sekonder progressif MS, PPMS = primer progressif MS



RRMS

Relapsing-Remitting MS

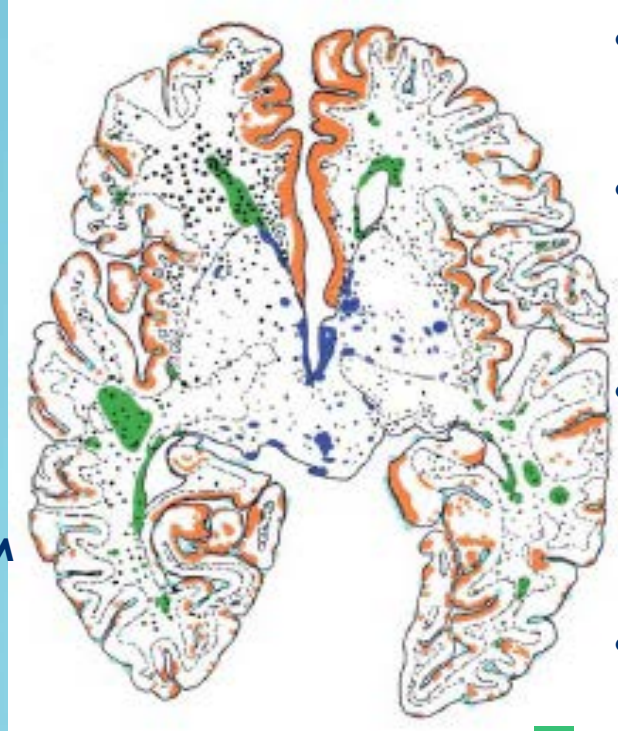
- Воспалительный процесс протекает волнообразно, прорывая ГЭБ
- Очаги демиелинизации с разной степенью аксонального повреждения и разной степенью несостоятельности ГЭБ в основном в белом веществе
- Очаги в белом веществе
- Кортикальная атрофия
- Очаги в сером веществе



- Enflamatuvar süreç, kan-beyin bariyerini kırarak dalgalar halinde ilerler.
- Demiyelinizasyon esas olarak beyaz cevherde, değişen derecelerde aksonal hasar, ve değişen derecelerde kan-beyin bariyerin sağlıksızlığı
- Beyaz cevherde lezyonlar
- Kortikal atrofia
- Gri cevherde lezyonlar

PPMS

Primer Progressif Multipl Skleroz



- Разобщены воспалительные процессы в ЦНС
- Медленное увеличение ранее образованных очагов в белом веществе
- Диффузный воспалительный процесс во внешне не измененном белом веществе
- Обширная кортикальная атрофия

■ Очаги в белом веществе

■ Кортикальная атрофия

■ Очаги в сером веществе

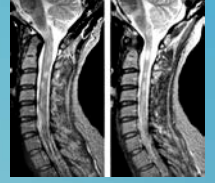
- Santral sinir sistemindeki ayrı enflamatuar süreçler
- Beyaz cevherde önceden oluşan lezyonlarda yavaş artış
- Dışsal olarak değişmeyen beyaz cevherde yaygın enflamatuar süreç
- Geniş kortikal atrofia

■ Beyaz cevherde lezyonlar

■ Kortikal atrofia

■ Gri cevherde lezyonlar

Klinik bulgular



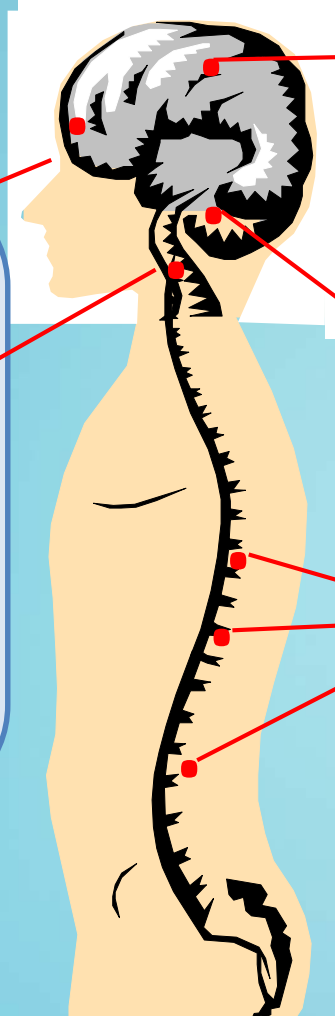
RRMS

Optik sinir (25%)

- Görme bozukluğu

Beyin sapı (40%)

- Dizartri
- Yutma refleksi bozukluğu
- Diplopi



Beyin

- yorgunluk, kognitif bozukluklar

PPMS

Beyincik (10–15%)

- Dizartri, ataksi, tremor

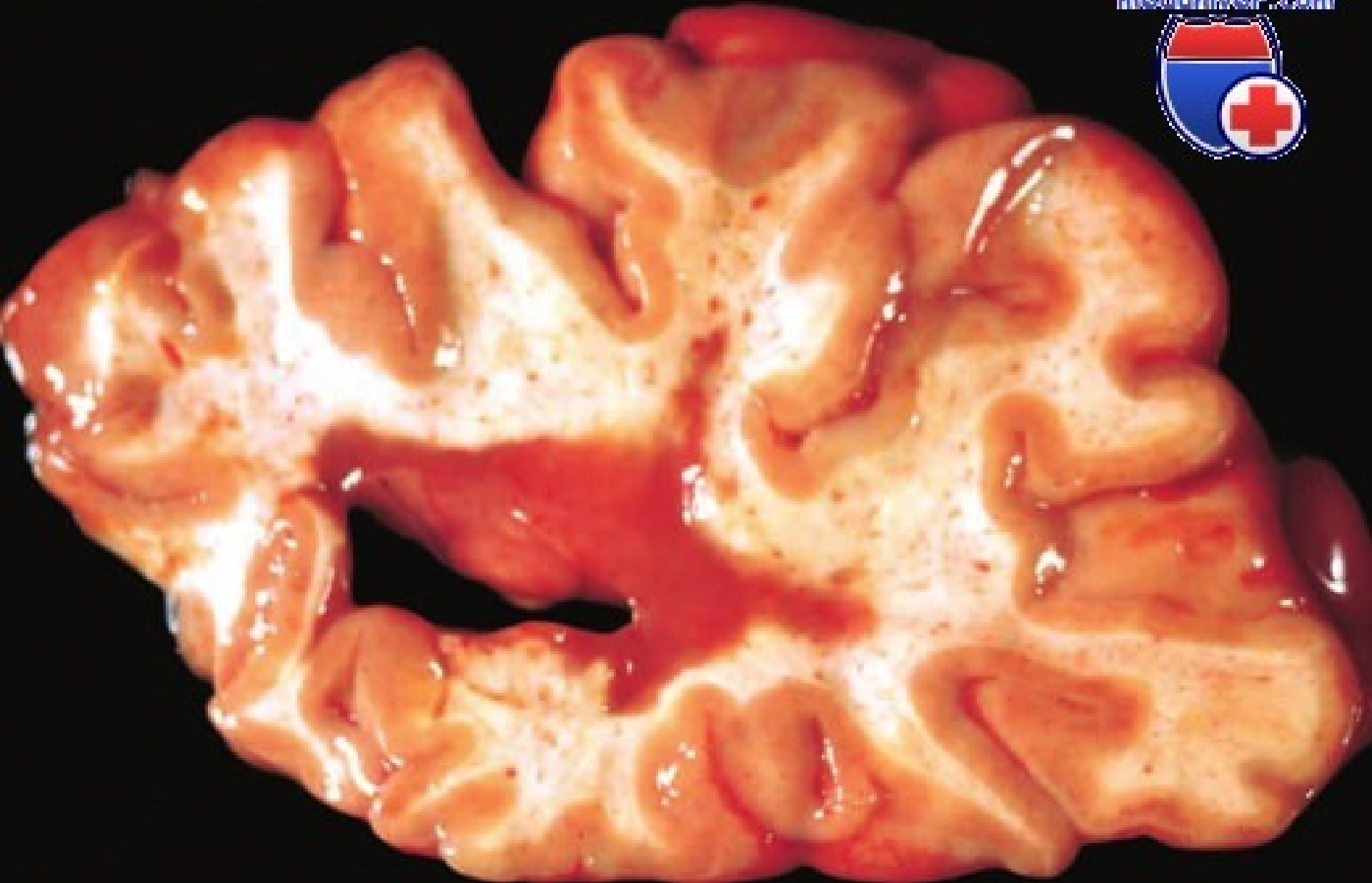
Omurilik (80%)

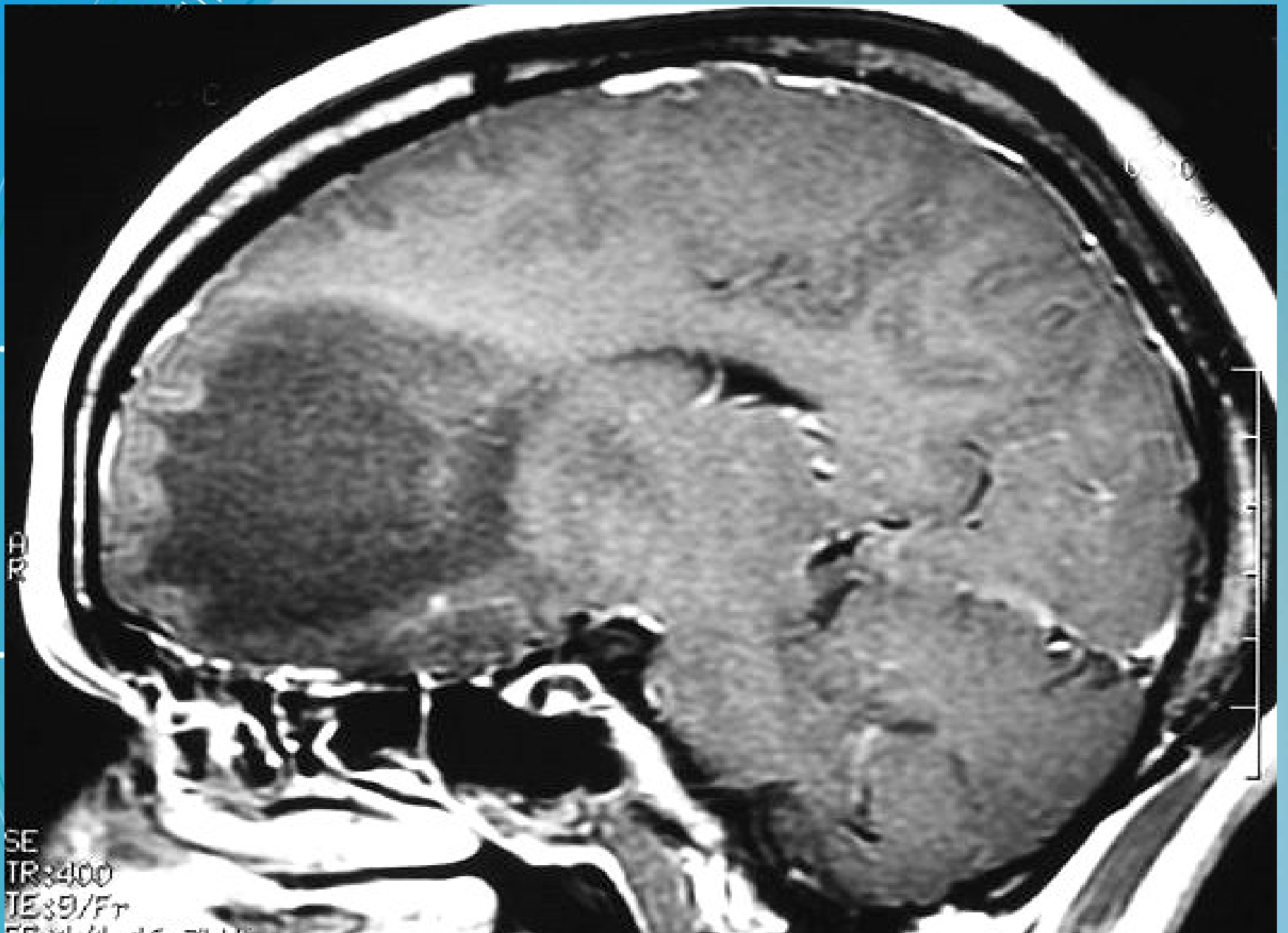
- Spastik paraparezi, bozulmuş motor koordinasyonu, otonomik (vegetatif) fonksiyon bozukluğu (mesane, cinsel fonksiyon bozukluğu)

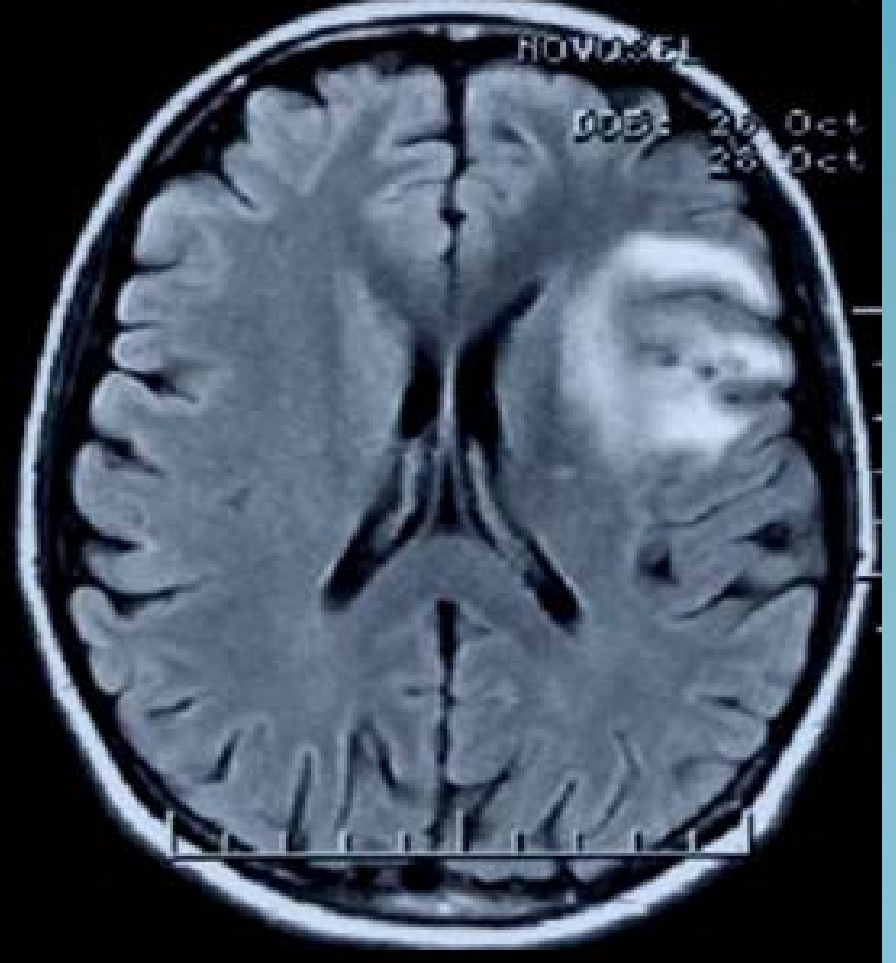


Multipl Skleroz

natsolunativsear.com

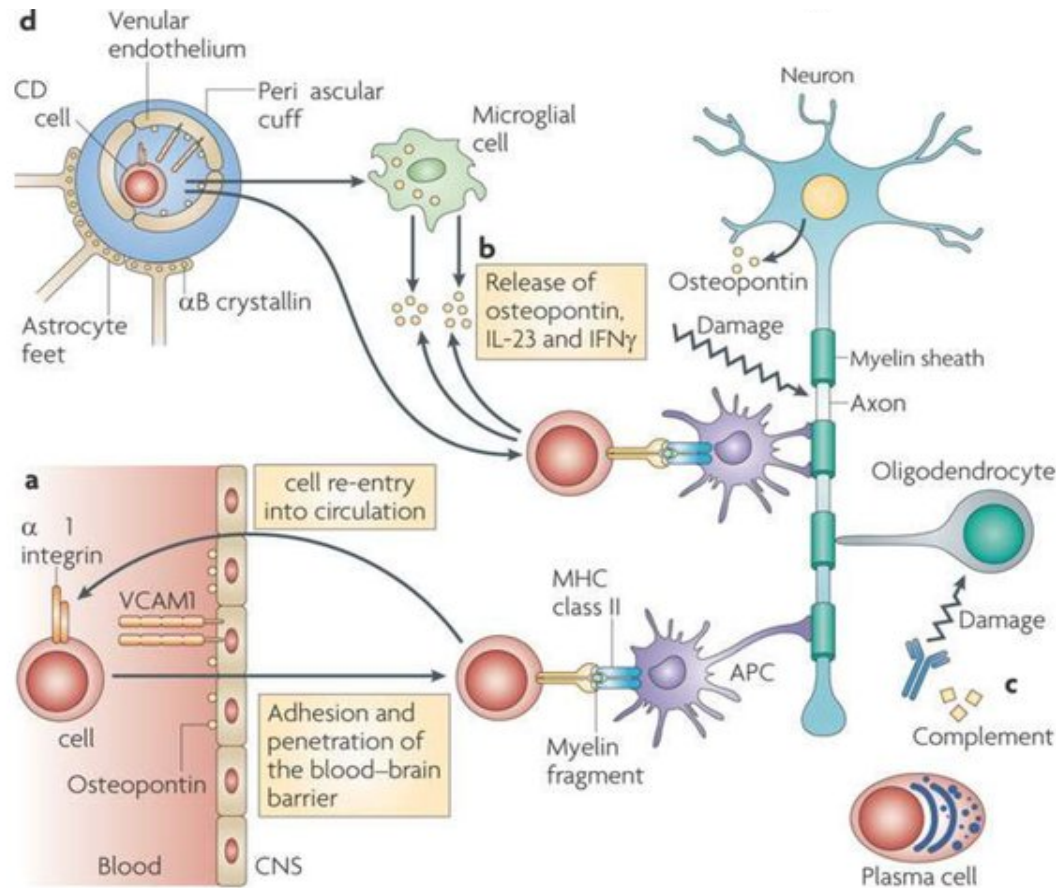


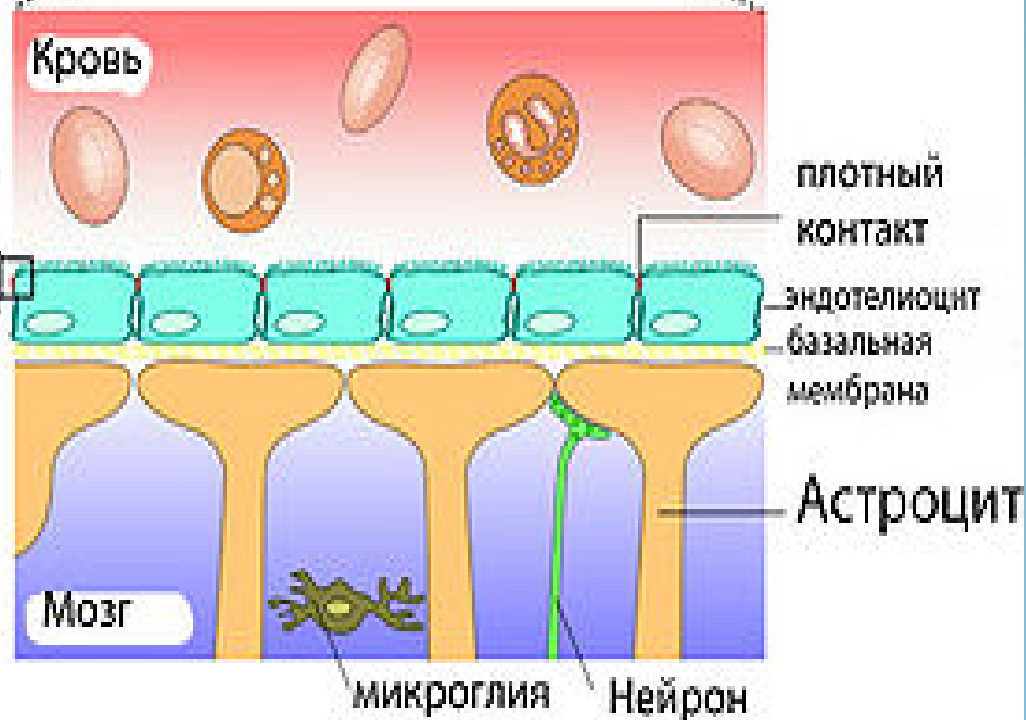
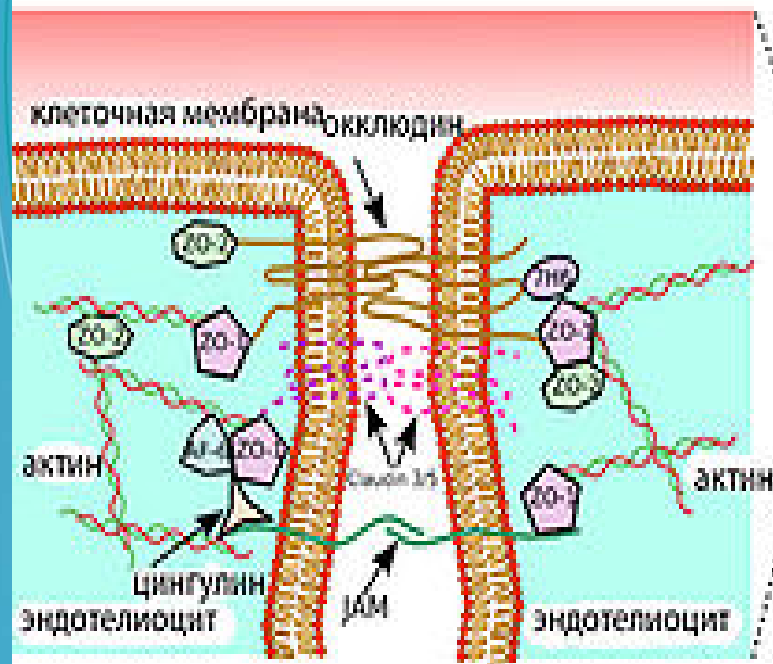
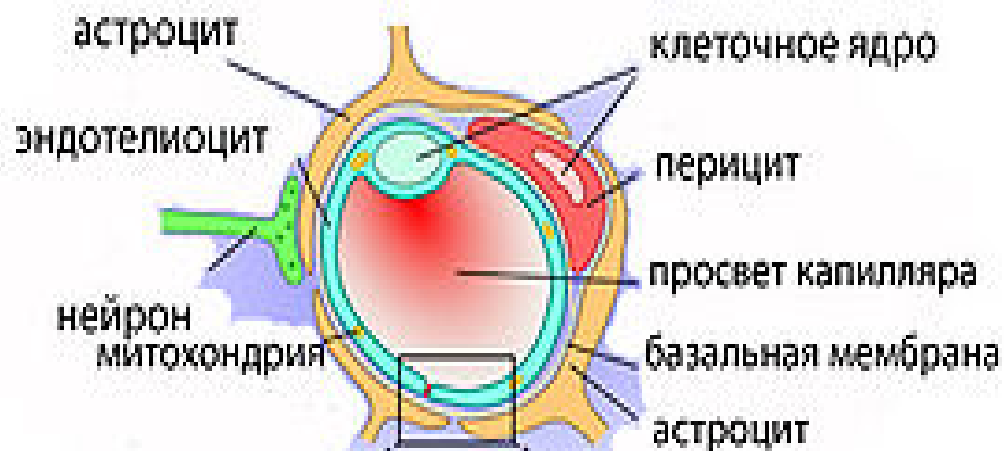
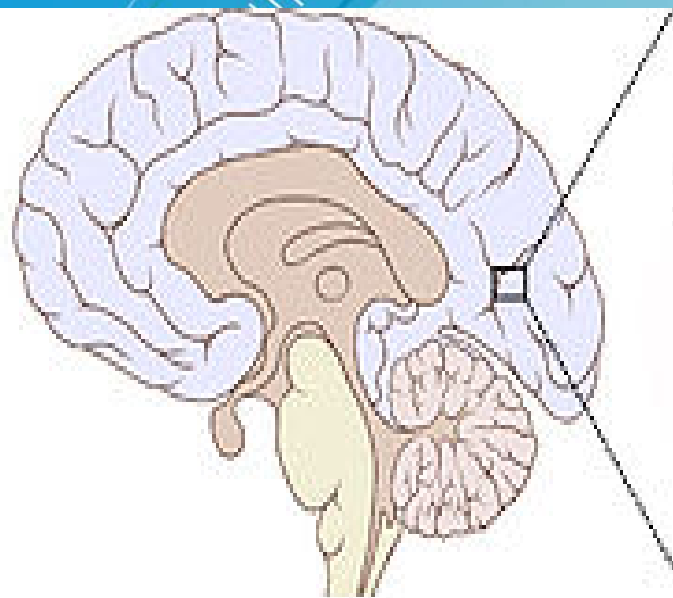




MS Pseudotumoröz şekli

Multipl Skleroz patojenetik mekanizmaları





Кровь

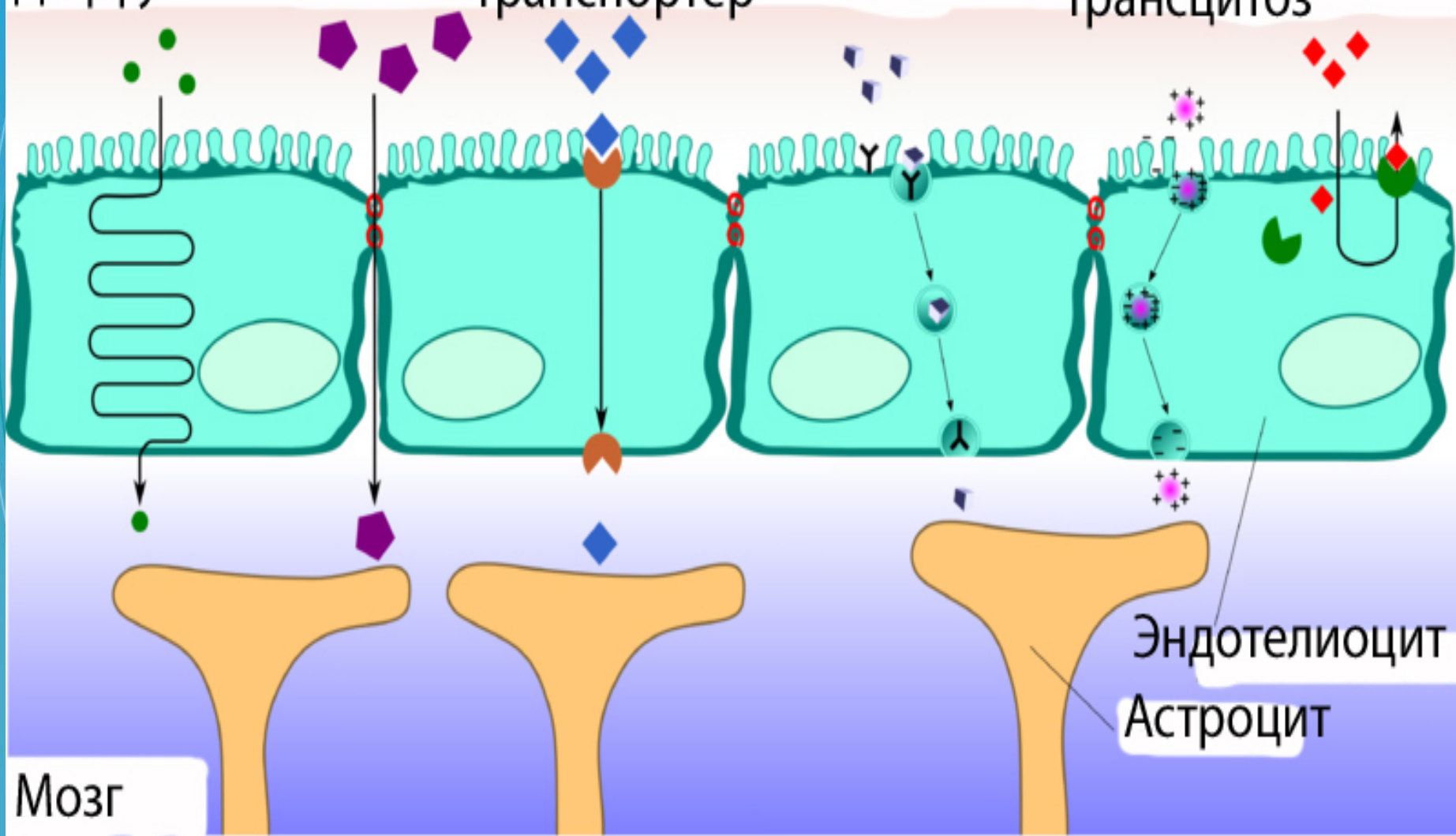
Диффузия

Межклеточный транспорт

Белок-транспортёр

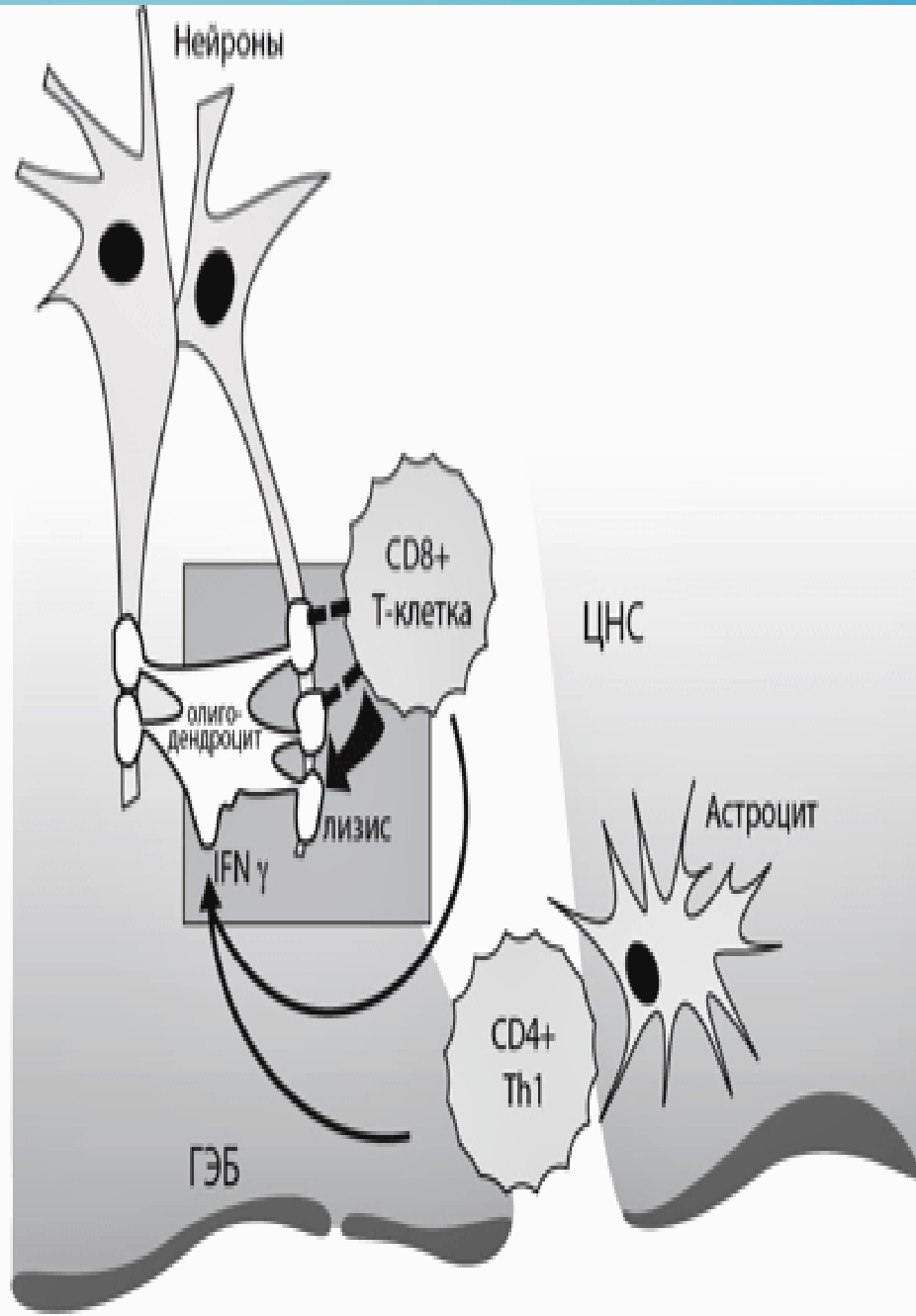
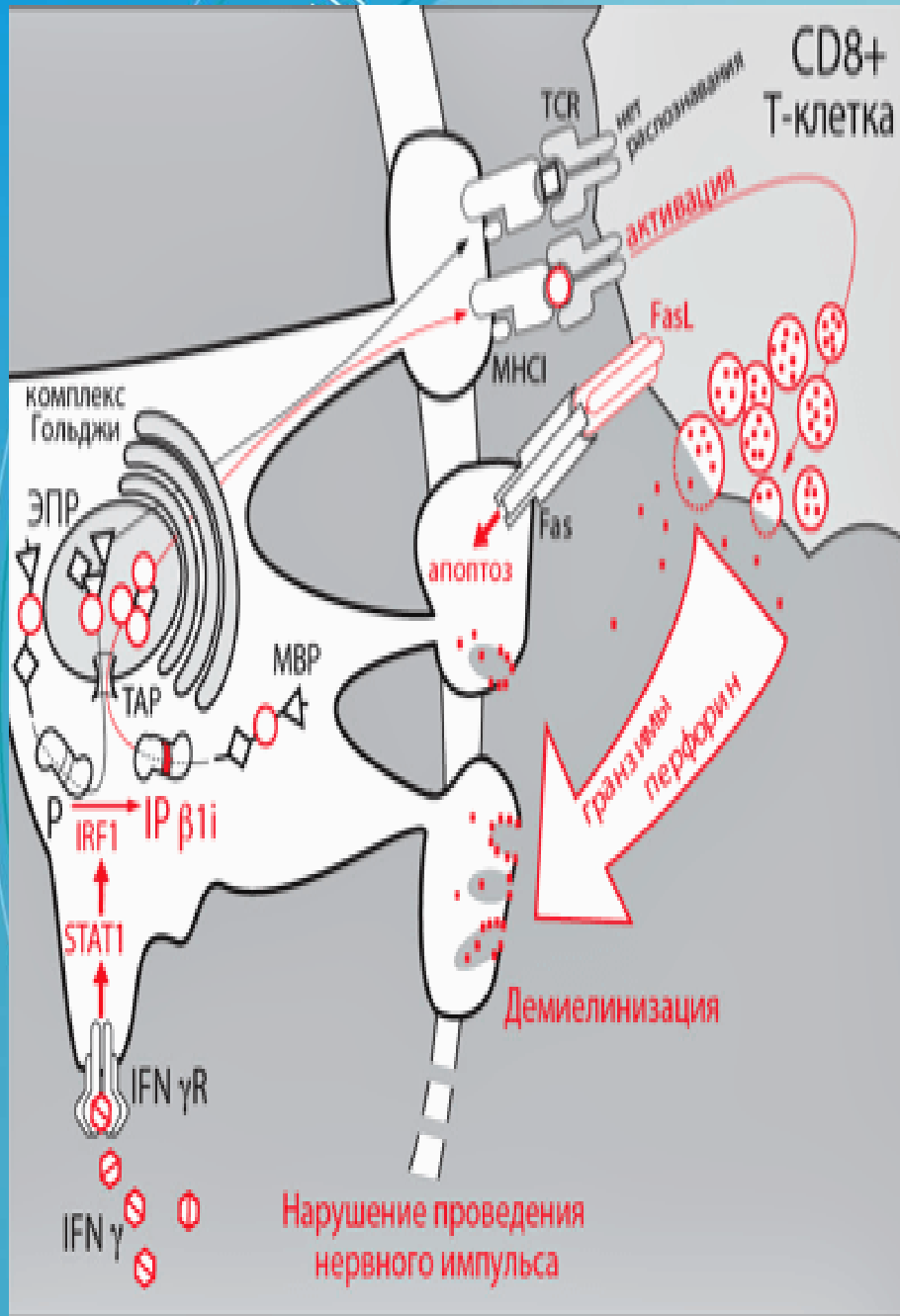
Рецептор-опосредованный транцитоз

Абсорбционный транцитоз



Мозг

Эндотелиоцит
Астроцит



Критерии МакДональда 2005 и 2010^{1,2} для диагноза ППРС

| Клиническая картина | Дополнительные данные, требующиеся для постановки ППРС |
|--|---|
| 2005 Постепенное прогрессирование неврологической симптоматики | Прогрессирование заболевания в течение 1 года (ретроспективно или проспективно) И наличие 2 из 3 следующих критериев: <ol style="list-style-type: none">1. МРТ головного мозга: 9 T2-очагов или 4 и более T2-очагов с отклонениями при исследовании зрительных вызванных потенциалов2. МРТ спинного мозга: 2 изолированных T2-очага3. Характерные изменения СМЖ (наличие олигоклональных групп IgG в СМЖ или повышенный индекс IgG) |
| 2010 Постепенное прогрессирование неврологической симптоматики | Прогрессирование заболевания в течение 1 года (ретроспективно или проспективно) И наличие 2 из 3 следующих критериев: <ol style="list-style-type: none">1. Доказательство диссеминации в пространстве в головном мозге (наличие 1 и более T2-очагов, расположенных юкстакорикально, перивентрикулярно или инфратенториально)2. Доказательство диссеминации в пространстве в спинном мозге (наличие 2 и более T2-очагов)3. Характерные изменения СМЖ (наличие олигоклональных групп IgG в СМЖ или повышенный индекс IgG) |

MPT критерии MAGNIMS 2016 для ППРС

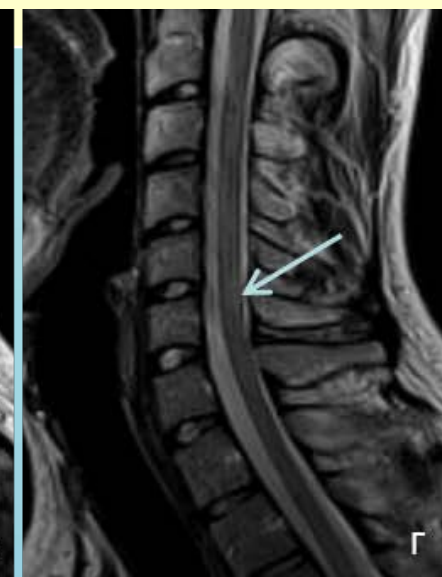
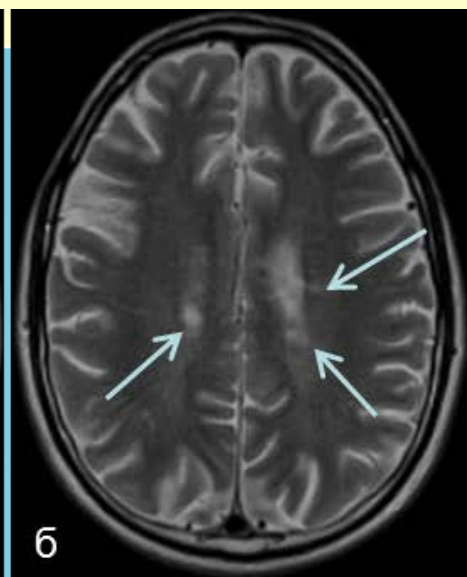
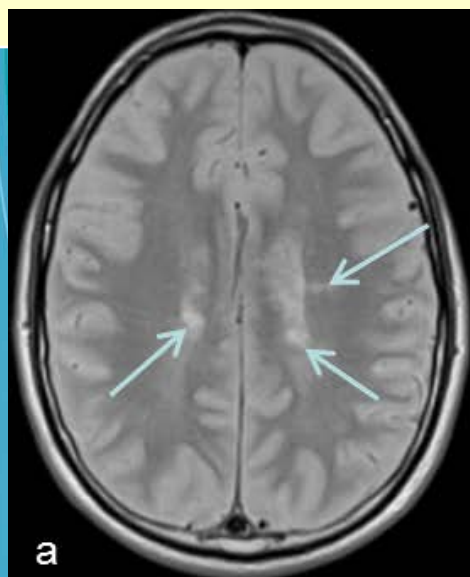
Диссеминация в пространстве

Два из трех следующих критериев:

- Наличие 1 и более очагов на T2 в головном мозге, по крайней мере, в 1 из 3-х типичных для РС локализаций (перивентрикулярно, субтенториально или субкортикально);
- Наличие 1 и более очагов на T2 в спинном мозге;
- Наличие олигоклональных антител IgG и/или увеличение уровня IgG в ликворе.

Диссеминация во времени

Прогрессирование заболевания в течение 1 года (определяемое ретроспективно или проспективно).



В перивентрикулярном белом веществе обоих полушарий большого мозга, а также в спинном мозге на уровне С6 позвонка определяются очаги демиелинизации



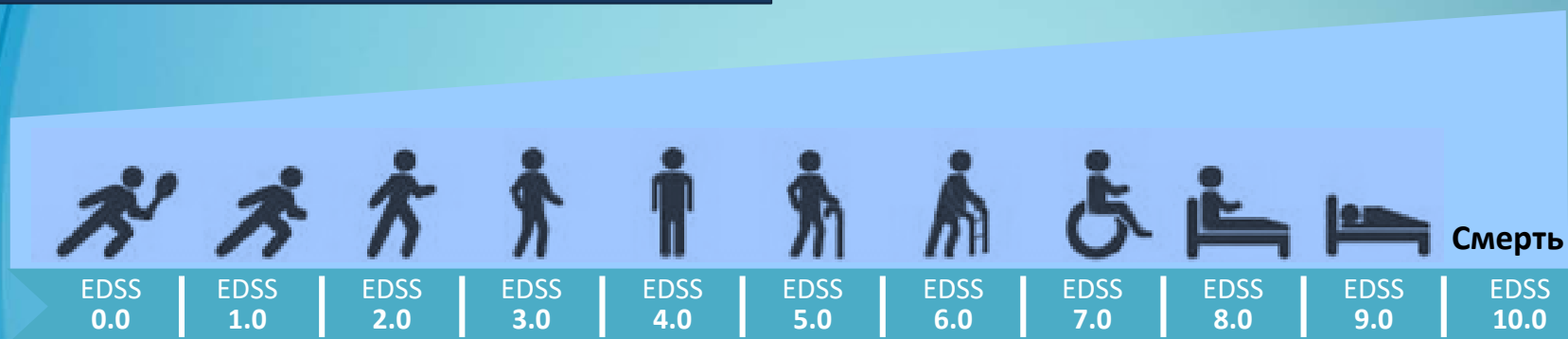
**Оценка
Степени
инвалидизации**

**ENGELLİK
DERECESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Engellik derecesini deęerlendiren genişletilmiş skalası

Расширенная шкала оценки степени инвалидизации

Engellilik derecesini deęerlendiren genişletilmiş skalası (EDSS)



- **расширенная шкала оценки степени инвалидизации**
- **представляет собой меру оценки прогрессирования инвалидизации, а также используется в качестве результата при оценке эффективности терапии^{1,2}**

EDSS (Expanded Disability Status Scale)

- **sakatlığın ilerlemesinin bir ölçüsüdür ve ayrıca tedavinin etkinliğini deęerlendirirken sonuç olarak kullanılır^{1,2}**

1. Kurtzke JF, Neurology 1983;33:1444-1452;

2. <https://www.mstrust.org.uk/a-z/expanded-disability-status-scale-edss#edss>.

| | | |
|---|--|--|
| 0 | | |
| 1 | только микросимптомы (пирамидные знаки или снижение вибрационной чувствительности) | 1.0 – нет нарушений |
| | | 1.5 – нет нарушений |
| 2 | небольшая слабость, слабо выраженные нарушения походки, сенсорные или глазодвигательные нарушения | 2.0 – амбулаторный больной |
| | | симптомов нет |
| 3 | умеренно выраженная слабость или монопарез, атаксия, либо их комбинация | 3.0 – умеренные нарушения |
| | | 3.5 - умеренные нарушения, амбулаторный больной |
| 4 | относительно выраженная слабость, до 12 часов в день может находиться в вертикальном положении, себя обслуживает полностью | 4.0 – как в DSS, больной себя обслуживает, может пройти без помощи и отдыха 500 м |
| | | 4.5 – требуется минимальная помощь, может работать полный день, пройти без помощи и отдыха 300 м |
| 5 | самостоятельная ходьба на небольшие расстояния, неполный рабочий день | 5.0 - может пройти без помощи и отдыха 200 м, неполный рабочий день |
| | | 5.5 - может пройти без помощи и отдыха 100 м, неполный рабочий день |

| | | |
|---|--|---|
| 0 | semptom yok | |
| 1 | sadece mikrosemptomlar (piramidal işaretler veya düşük titreşim hassasiyeti) | 1.0 – bozukluk yok |
| | | 1.5 – bozukluk yok |
| 2 | hafif halsizlik, hafif yürüyüş bozuklukları, duyuusal veya okülomotor bozukluklar | 2.0 – ambulatuar hasta |
| | | 2.5 - ambulatuar hasta |
| 3 | orta derecede şiddetli zayıflık veya monoparezi, ataksi veya bunların kombinasyonu | 3.0 – ılımlı bozukluklar |
| | | 3.5 - ılımlı bozukluklar, ambulatuar hasta |
| 4 | nisbeten ciddi bir zayıflık, günde 12 saate kadar dik durabilir, tamamen kendi kendine hizmet eder | 4.0 – DSS'de olduğu gibi, hasta kendisine hizmet eder, yardımsız ve dinlenmeden 500 m yürüyebiliyor |
| | | 4.5 – asgari yardım gereklidir, tam gün çalışabilir, yardımsız ve dinlenmeden 300 m yürüyebiliyor |
| 5 | kısa mesafelere yürüme, yarım mesayı iş günü | 5.0 - yardımsız ve dinlenmeden 200 m yürüyebiliyor, tam zamanlı olmayan iş günü |
| | | 5.5 - yardımsız ve dinlenmeden 100 m yürüyebiliyor, tam zamanlı olmayan iş günü |

EDSS

6 ходьба только при поддержке

6.0 – односторонняя поддержка при ходьбе на расстояние 100 м

6.5 – постоянная поддержка с 2-х сторон для ходьбы на 20 м без отдыха

7 активность в пределах кресла-коляски, сам в ней передвигается, садится

7.0 – может передвигаться в кресле-коляске весь день

7.5 – необходима помощь при передвижении в кресле-коляске, не может быть в ней весь день

8 ограничен кроватью или креслом, себя обслуживает с помощью рук

8.0 - как в DSS

8.5 – эффективно использует руки, но трудности в самообслуживании

9 полностью прикован к постели и беспомощен

9.0 – прикован к постели. возможно общение и еда

9.5 – беспомощен, не может говорить, есть, глотать

6 sadece destekle yürümek

6.0 – 100 m mesafede yürürken tek taraflı destek

6.5 – 20 metre dinlenmeden yürümek için 2 taraftan sabit destek

7 tekerlekli sandalye içinde aktivite, onu kullanabiliyor, oturur

7.0 – bütün gün tekerlekli sandalyede hareket edebilir

7.5 – tekerlekli sandalyeyle hareket ederken yardıma ihtiyaç vardır, bütün gün onu kullanılamaz

8 Yatak veya koltukla sınırlı, elleriyle kendine hizmet eder

8.0 - DSS'de olduğu gibi

8.5 – ellerini iyi kullanıyor, ancak self serviste zorlanıyor

9 tamamen yatalak ve çaresiz

9.0 – yatalak, iletişim ve yemek mümkün

9.5 – çaresiz, konuşamıyor, yiyemiyor, yutamiyor

FSS

Шкала состояния функциональных систем
Kurtzke

Kurtzke Fonksiyonel sistemlerin durumu skalası

Поражения зрительного нерва

Нарушения черепных нервов (кроме II пары)

Симптомы поражения пирамидного пути

Нарушения координации

Нарушения чувствительности

Нарушения функций тазовых органов

Изменения интеллекта

Optik sinirin lezyonları

Kraniyal sinir bozuklukları (II çifti hariç)

Piramidal yolu hasarı semptomları

Koordinasyon bozuklukları

Hassasiyet bozuklukları

Pelvik organların disfonksiyonu

İstihbarattaki değişiklikler

Естественное течение РРРС

RRMS'in doğal seyri

~22 yıl-22 года

~10 yıl-10 лет



*Hastalık
Başlangıcı
Дебют заб-я*



EDSS 3



EDSS 6

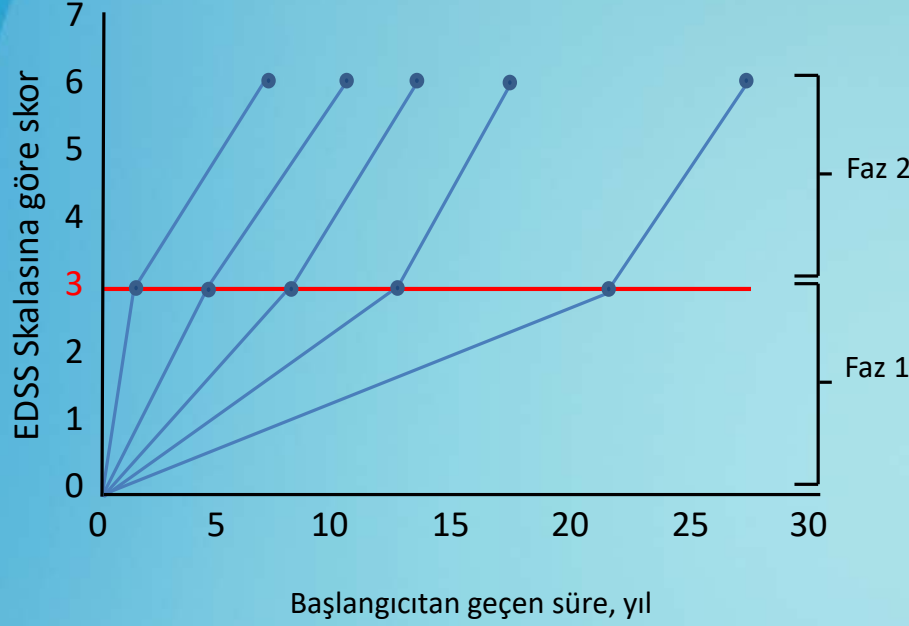
~2 yıl-2 года

~10 yıl-10 лет

PPMS'in doğal seyri

Прогрессирование инвалидизации

Özür lüğü n ilerlemesi



Faz 2 – ilerleme Faz 1 süresine bağlı değildir

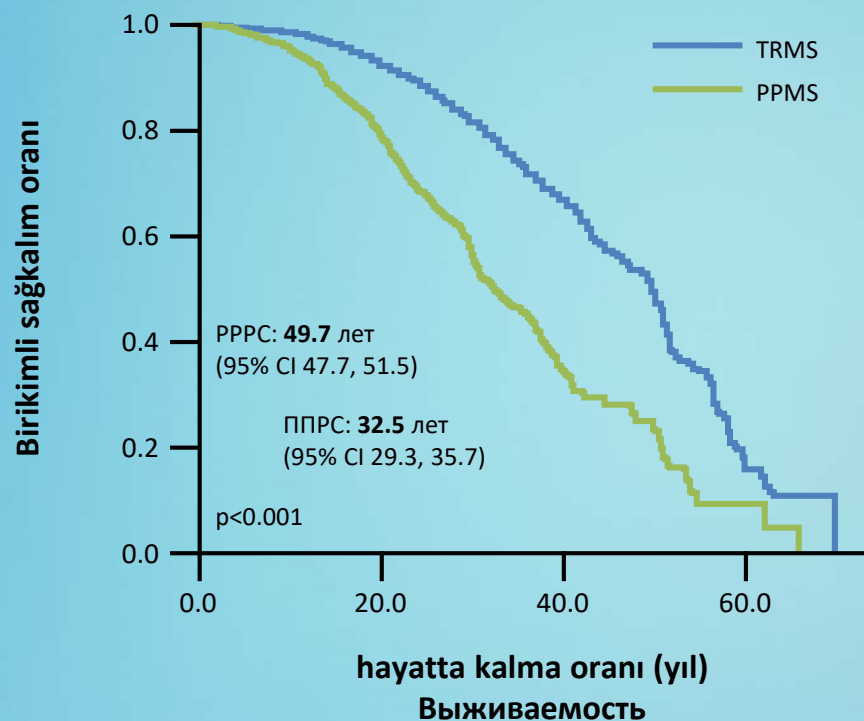
Faz 1

Риск смертности

Ölüm riski

РРУ пациентов с ППРС наблюдается повышенный риск смертности, по сравнению с пациентами с РРРС¹⁻³

MS'li hastalarda RRMS'li hastalara göre mortalite riski artmıştır¹⁻³



1. Scalfari A, et al. *Neurology* 2013;81:184–192.
2. Kingwell E, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(1):61–66.
3. Smestad C, et al. *Mult Scler* 2009; 15:1263–1270.

Прогрессирование инвалидизации при ППРС

PPMS'te engellilik ilerlemesi

Hastalık başlangıcı:

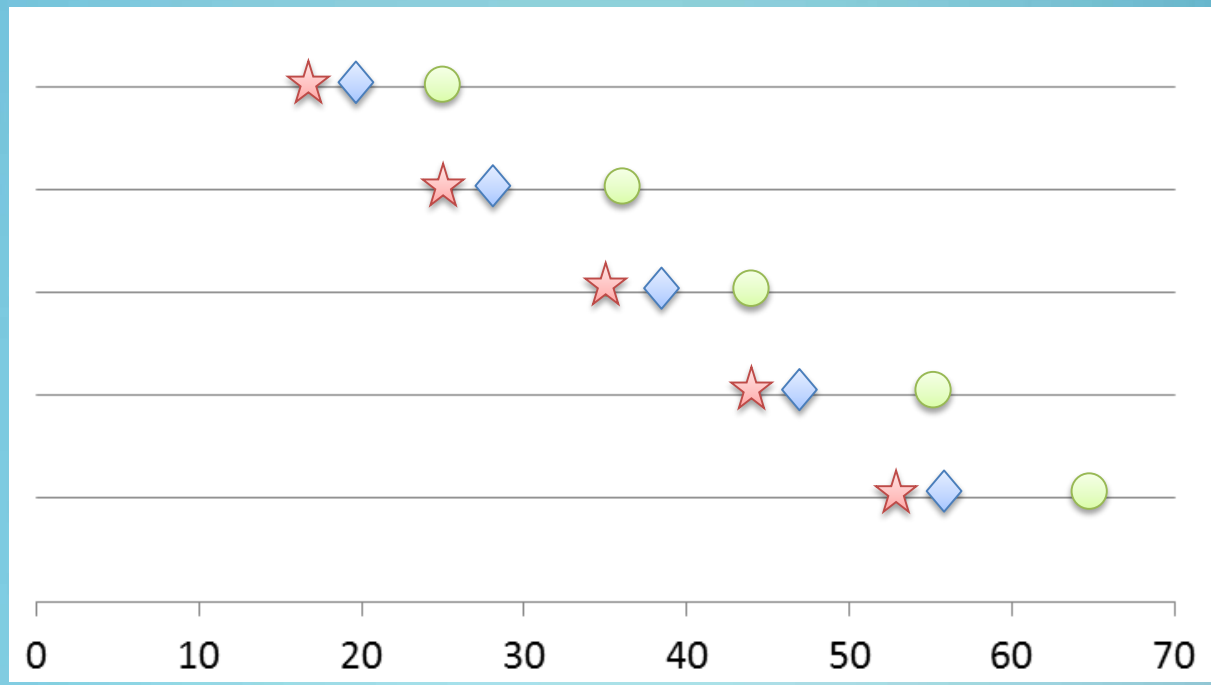
<20 yaş

20-29 yaş

30-39 yaş

40-49 yaş

>50 yaş



Yaş (yıl)

★ Дебют заболевания, возраст

◆ EDSS 3, возраст

● EDSS 6, возраст

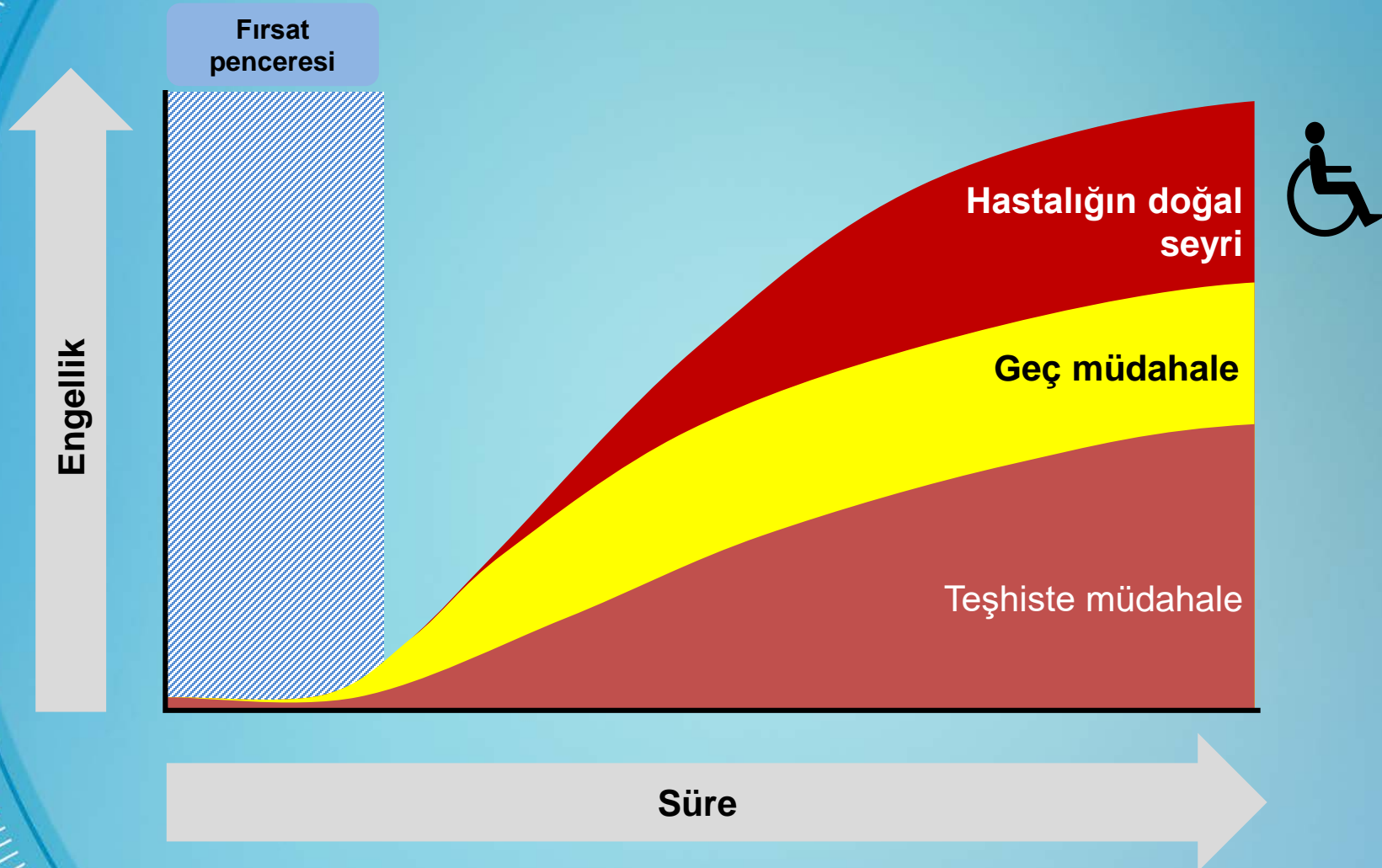
★ Hastalık başlangıcı, yaş

◆ EDSS 3, yaş

● EDSS 6, yaş

Важность раннего начала терапии

Tedaviye erken başlamanın önem



Адаптировано из Giovannoni G, et al. Brain health: Time matters in multiple sclerosis. 2015. www.msbrainhealth.org/report Accessed 26 May 2016.

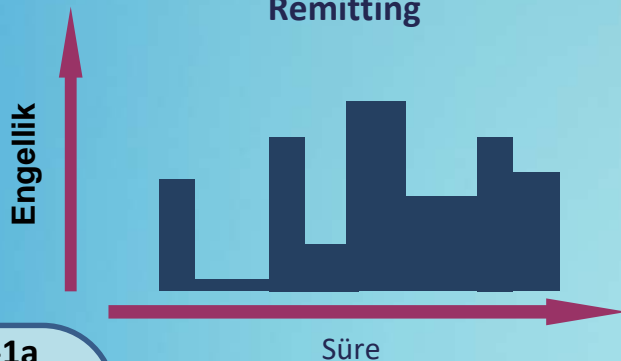
1. Ziemssen T, et al. *J Neurol* 2015 Dec 24. [Epub ahead of print]; 2. Spelman T, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:373–387.

Терапия, изменяющая течение РС

MS'in seyirini deđiřtiren terapi

Рецидивирующе-ремиттирующий

Relapsing
Remitting



Первично-прогрессирующий

Primer
Progressive



Интерферон β -1a
(в/м)
Интерферон β -1a
(п/к)
Интерферон β -1b
Глатирамера ацетат
Финголимод
Терифлуномид
Натализумаб
Лахинимод
Диметил фумарат

interferon β -1a (i/м)
interferon β -1a (s/c)
interferon β -1b
Glatiramer Asetat
Fingolimod
Teriflunomid
Natalizumab
Lahinimod
Dimetil fumarat

Терапи yok

Терапи
отсутствует

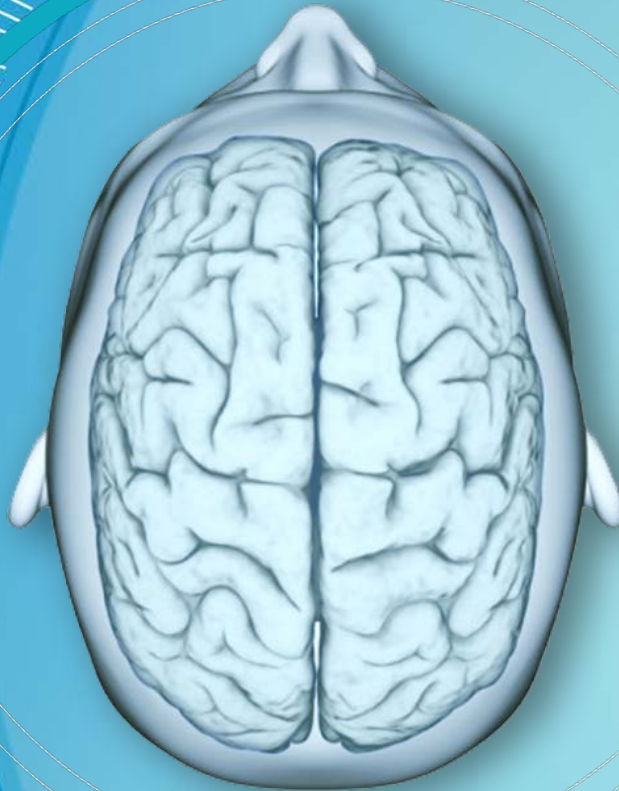
**Роль
гематоэнцефалич
еского барьера .
В-КЛЕТКИ И
РАССЕЯННЫЙ
СКЛЕРОЗ**

A microscopic image of a cell, likely a B-cell, with a dark nucleus and a lighter cytoplasm, set against a background of concentric circles.

**Кан-beyin
bariyerinin rolü
B-Hücreler ve
Multipl Skleroz**

B-hücreler ve MS:

В-КЛЕТКИ И РС:



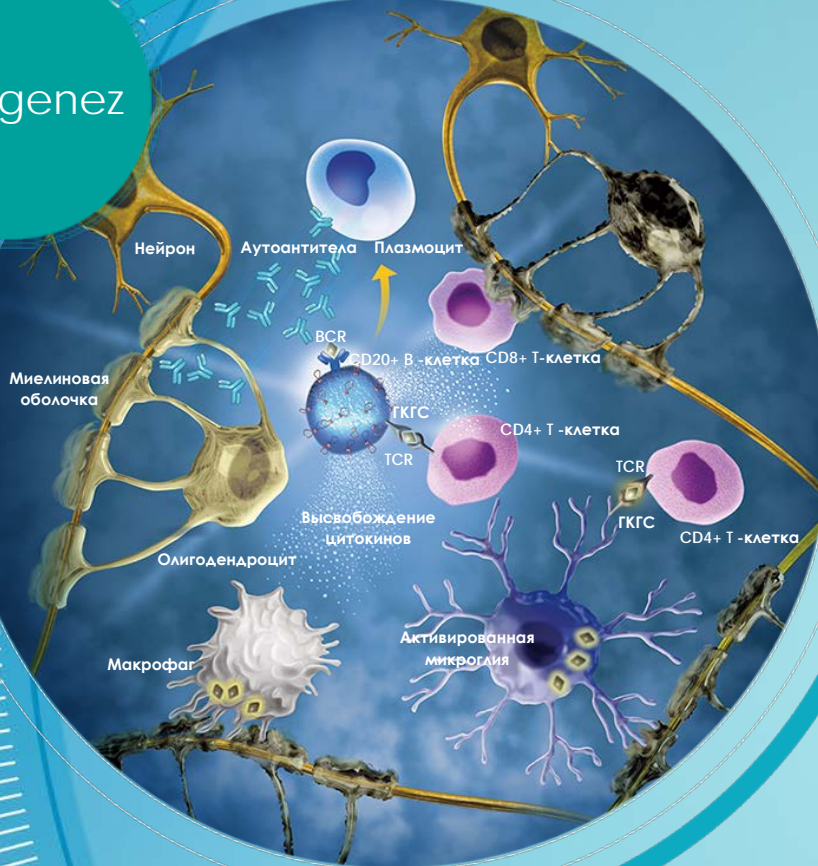
MS'in patofizyolojisinde B-hücreler önemli bir rol oynar.

Çoğunlukla kontrol grubundaki sağlıklı kişilerin merkezi sinir sisteminde (MSS) yoktur, ancak MS'li hastaların SS'lerinde bulunur.^{1,2}

MB-kлетки играют важную роль в патофизиологии РС. Они в основном отсутствуют в центральной нервной системе (ЦНС) здоровых людей из контрольной группы, но **присутствуют в ЦНС пациентов с РС.**^{1,2}

SS'lerinde bulunur.^{1,2}

Patogenez



MS PATHOFIZYOLOJİSİNE B-HÜCRELER KATILABİLİR

Video

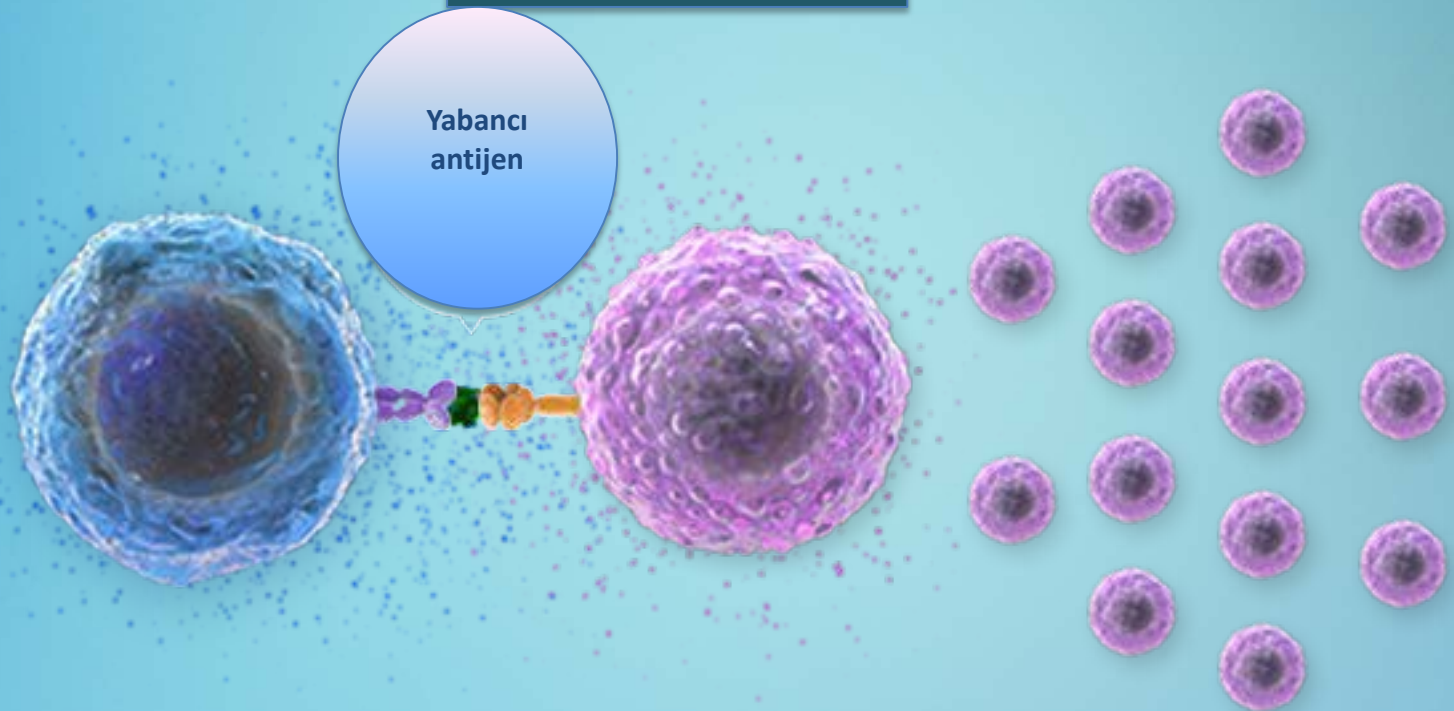
Ссылки: 1. Bar-Or A. *Ann Neurol* 2010;67(4):452–61. 2. Crawford A, et al. *J Immunol* 2006;176(6):3498–506. 3. Duddy M, et al. *J Immunol* 2007;178(10):6092–9.

АНТИГЕН
SPINDLE

Активация и размножение Т-клеток - нормальные ответы на чужеродный антиген, презентруемый В-клетками^{1,2}

T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğaltılması - B hücrelerinin sunduğu yabancı bir antijene normal tepkilerdir^{1,2}

Normal Yanıt

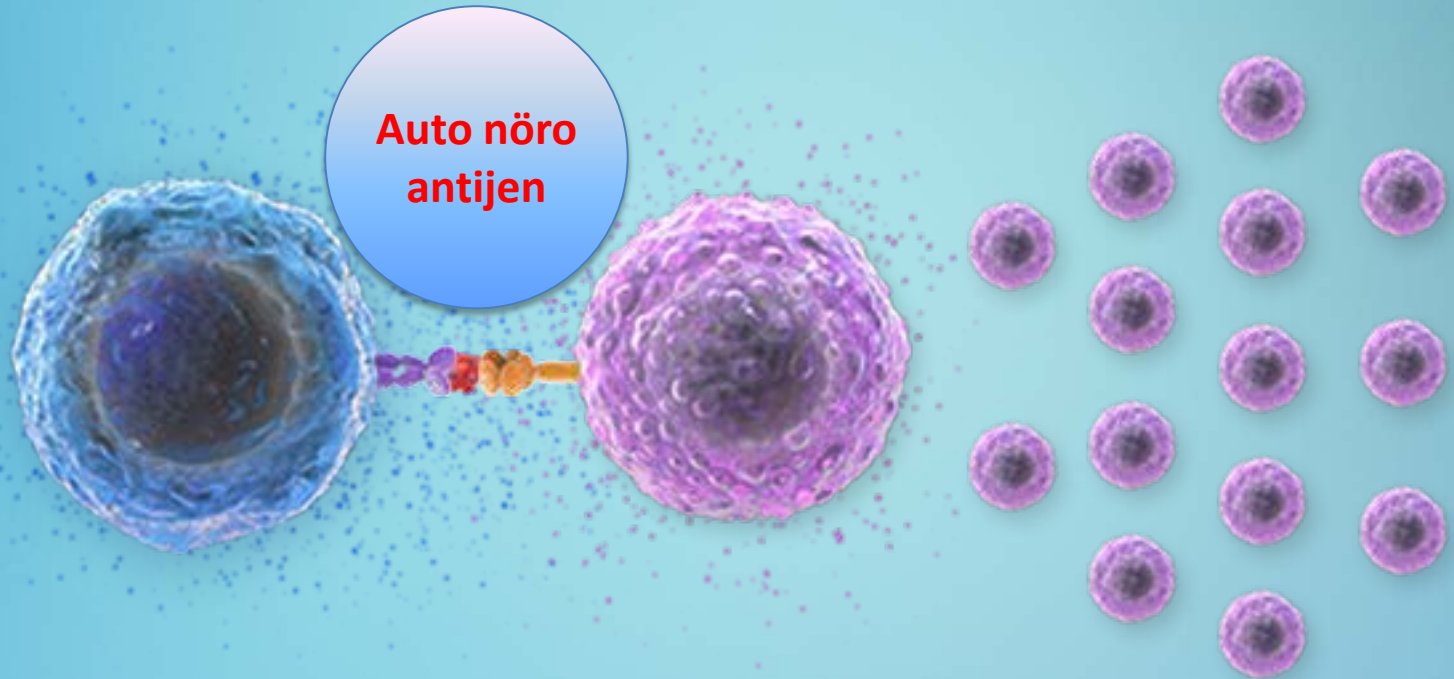


Ссылки: 1. Ireland SJ, et al. *Autoimmunity* 2012;45(5):400-14. 2. Bar-Or A, et al. *Ann Neural* 2010;67(4):452-61.

При РС аутоиммунитет является результатом аномальной активации и размножения T-клеток в ответ на собственный нейроантиген, презентиремый B-клетками^{1,2}

MS'te otoimmünite, B hücrelerinin kendi nöro antijenlerine cevap olarak sunduğu, T hücrelerinin anormal aktivasyonu ve çoğalmasının sonucudur^{1,2}

MS'te anormal cevap



Ссылки: 1. Ireland SJ, et al. *Autoimmunity* 2012;45(5):400-14. 2. Bar-Or A, et al. *Ann Neural* 2010;67(4):452-61.

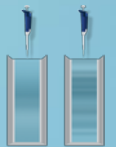
**Autoantikor
üretimi**

-В-клетки могут вырабатывать аутоантитела, способные повреждать нервную ткань и активировать макрофаги и натуральные киллеры^{1,2}

-В-клетки могут вырабатывать аутоантитела, способные повреждать нервную ткань и активировать макрофаги и натуральные киллеры^{1,2}

-У >95% пациентов с РС повышены уровни антител в центральной нервной системе.³

- B-Hücreler sinir dokusuna zarar verebilecek ve makrofajları ve doğal katilleri aktive edebilen otoantikorlar üretebilir ^{1,2}
- B-hücreleri tarafından üretilen oligoklonal antikorlar beyin omurilik sıvısında birikir ve MS 3-6 tanısını doğrular
- MS'li hastaların >95% inde merkezi sinir sisteminde antikor seviyeleri artmıştır³



Ссылки: 1. Genain CP, et al. *Nat Med* 1999;5(2):170-5. 2. Storch MK, et al. *Ann Neural* 1998;43(4):465-71. 3. Link H, Huang Y-M. *J Neuroimmunol* 2006;180(1-2):17-28. 4. Colombo M, et al. *J Immunol* 2000;164(5):2782-9. 5. Hemmer B, et al. *Nat Clin Pract Neural* 2006;2(4):201-11. 6. Qin Y, et al. *J Clin Invest* 1998;102(5):1045-50. 5. Bar-Or A. *Semin Neural* 2008;28(1):29-45.

В-клетки могут создавать менингеальные лимфоидные фолликулоподобные агрегаты, связанные с активацией микроглии, локальным воспалением и гибелью нейронов в прилежащей коре^{1,2}

ЕКТОПИК ЛИФОИД
FOLIKÜL BENZERİ
AGREGALAR

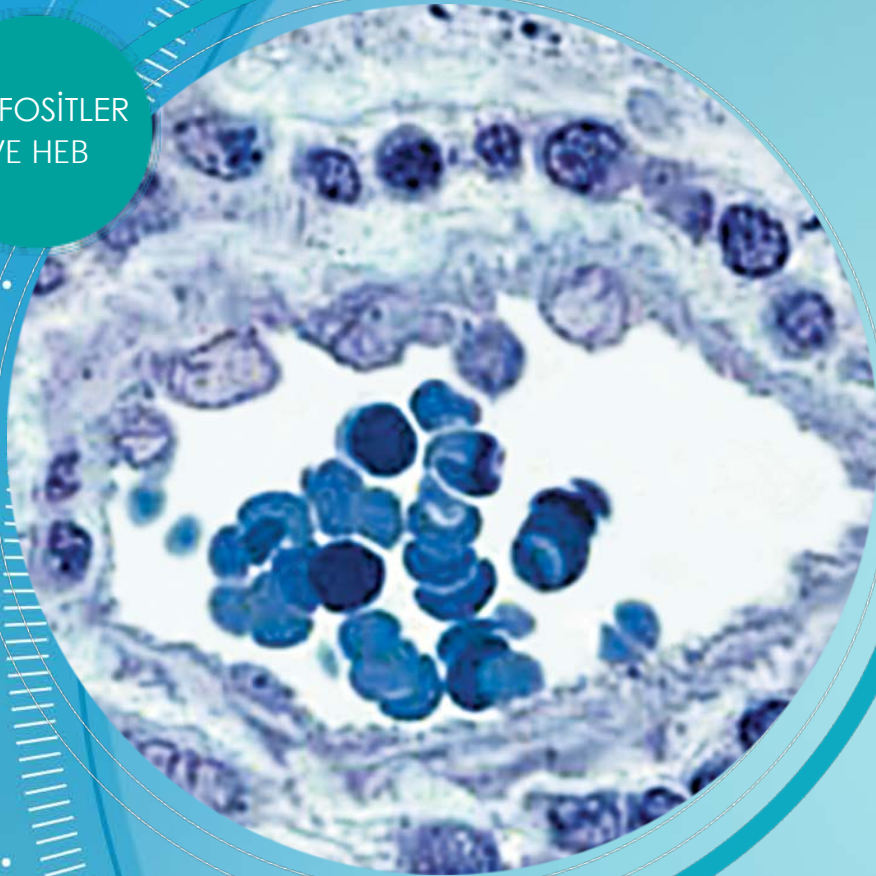
B-Hücreler, mikroglia aktivasyonu, lokal inflamasyon ve komşu korteksin içindeki nöronların ölümü ile ilişkili meningeal lenfoid folikül benzeri agregalar oluşturabilir ^{1,2}



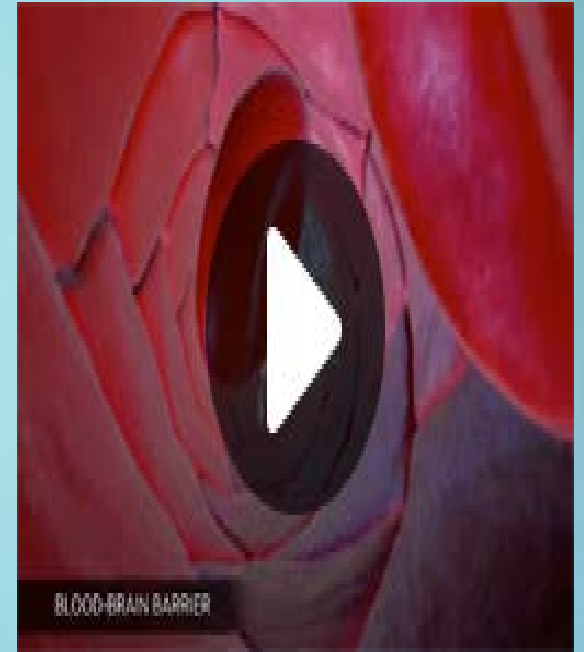
Video

Ссылки: 1. Serafini B, et al. *Brain Pathol* 2004;14(2):164–74. 2. Magliozzi R, et al. *Ann Neurol* 2010;68(4):477–93.

LENFOSİTLER
VE HEB



B- ve T- hücreler hematoencefalik bariyerinden beyine geçmektedirler



Маршрут пациента с ППРС

Развитие симптомов

Обследование и диагноз

Лечение и наблюдение

Среднее время развития симптомов

Среднее время до обращения к врачу

Среднее время до установления диагноза ППРС

Визиты к специалисту по РС

6 месяцев – 3 года

2 месяца – 2 года

1 – 3 года

Каждые 6 – 12 месяцев

Терапевт

Хирург

Окулист

Другое

Невролог

Специалист по РС

ПИТРС

Кортикостероиды

Иммуносупрессоры

Терапевт

Хирург

Другое

Симптоматическая терапия*

Клинические исследования

Подозрение на РС

Невролог: 1 раз в 3-12 месяцев

Обследования:

- МРТ
- Неврологический статус
- Анамнез
- ВП
- Люмбальная пункция
- Анализ крови

регулярно

3-6 месяцев

6-12 месяцев

МРТ каждые 12-18 месяцев

Диагноз ППРС

Пациент может иметь несколько из перечисленных опций терапии. Их неэффективность – косвенное подтверждение ППРС

Диагноз может быть подтвержден при условии:

- Есть ретроспективное подтверждение прогрессирования за предыдущий период 6-12 месяцев при отсутствии обострений
- Пациент обращается вторично, имея на руках подтверждение предыдущих обследований

X% пациентов не наблюдаются у невролога после установления ППРС

- Недоступность специалиста
- Демотивация пациента
- Инвалидизация пациента

→ Более вероятный маршрут

→ Менее вероятный маршрут



Начальная симптоматика



МРТ



Маршрут пациента с ПИРС PPMS'li hastanın rotası

Semptomların gelişimi

Tanı ve teşhisi

Tedavi ve takibi

Semptom gelişimi için ortalama süre

Doktora gitmeden önce ortalama süre

PPMS Ortalama tanı süresi

MS Uzmanına Ziyaretler

6 ay – 3 yıl

2 ay – 2 yıl

1 – 3 yıl

her 6 – 12 ay

Terapist

Cerrah

Okulist

Diğer

Nörolog

MS Uzmanı

Nörolog:
1 kez 3-12 ayda

MSSDT

Kortikosteroids

Immunosuppressors

Terapist

Cerrah

Diğeri

Semptomatik tedavi*

Klinik çalışmalar

MS şüphesi

Tıbbi muayene:

- MRI
- Nörolojik statüs
- Anamnez
- Lomber ponksiyon
- Kan testi

düzenli olarak

3-6 ay

6-12 ay

MRI her 12-18 ay

Диагноз может быть подтвержден при условии:

- Есть ретроспективное подтверждение прогрессирования за предыдущий период 6-12 месяцев при отсутствии обострений

- Пациент обращается вторично, имея на руках подтверждение предыдущих обследований

Аşağıdakilere göre teşhis doğrulanabilir:

- Alevlenme olmadığında 6-12 ay önceki döneme ait ilerlemenin retrospektif bir teyidi vardır.
- Hasta önceki muayenelerin onayı ile tekrar başvurur.

Bir hasta listelenen tedavi seçeneklerinden birkaçına sahip olabilir. Verimsizlikler, PPMS'nin dolaylı bir onayıdır

Tanı sonrası hastaların X%'si nörolog tarafından gözlenmiyor:

- Uzmanın erişilmemesi
- Hastanın demotivasyonu
- Hastanın Engellik durumunun belirlenmesi

→ Daha muhtemel rota

→ Daha az muhtemel rota

Спасибо за внимание !

