

Klinika za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice Sveti Duh u Zagrebu

## KONZERVATIVNA TERAPIJA CERVICALNE TRUDNOĆE Pregled i prikaz bolesnice

### CONSERVATIVE TREATMENT OF CERVICAL PREGNANCY Review and case report

*Renato Bauman, Marijan Ilijaš, Daria Hafner, Boris Ujević, Sanja Vujisić,  
Krešimir Stilinović, Vladimir Sparac, Sanja Kupešić*

*Prikaz bolesnice*

*Ključne riječi:* vrat maternice, trudnoća, metotreksat

**SAŽETAK.** Cervikalna trudnoća je najrjeđi, ali i najopasniji oblik ektopične trudnoće. U prošlosti se cervikalna trudnoća liječila kirurškim metodama koje su često završavale histerektomijom. Danas se u terapiji cervikalne trudnoće primjenjuju konzervativne medikamentozne metode. Najčešće korišten lijek je metotreksat. Prikazana je 33-godišnja nulipara koja je primljena u Kliniku zbog klinički i ultrazvučno dijagnosticirane cervikalne trudnoće u 6. tjednu amenoreje. Unutar cerviksa nađen je embrionalni odjek od 4 mm, s pozitivnom srčanom akcijom, a  $\beta$ hCG bio je 9970 IU/L. Započeta je terapija metotretksatom 75 mg iv u infuziji na koju se nadovezala terapija Leukovorinom. Ista terapija je ponavljena 8. i 17. dan. Nakon prve doze  $\beta$ hCG je porastao na 12650 IU/L i potom je kontinuirano padao do 33. dana kada je bio 52,6 IU/L. Pacijentica je 36. dan otpuštena iz bolnice, dva tjedna kasnije je klinički i ultrazvučni nalaz uredan, a  $\beta$ hCG negativiziran.

*Key words:* uterine cervix, pregnancy, methotrexate

**SUMMARY.** Cervical pregnancy is a rare but very dangerous site of ectopic pregnancy. In the past cervical pregnancy was treated by various surgical methods that often ended with hysterectomy. Today cervical pregnancy is treated conservatively, mainly with local or systemic application of methotrexate. We present a case of 33 years old nullipara who was admitted to our department with clinical and ultrasonographic finding of cervical pregnancy in 6 weeks of gestation. Inside the cervix we found the gestational sac with the embryonic echo 4 mm with positive heart beats. The betaHCG level was 9970 IU/L and we started with administration of methotrexate, 75 mg iv in infusion followed by Leucovorin. The same therapy was given on Day 8 and Day 17. After the first dose of methotrexate betaHCG was higher (12650 IU/L) followed by a continuous drop until Day 33 when was 52,6 IU/L. The patient was discharged from the hospital on day 36 and two weeks thereafter had normal clinical and ultrasonographic findings and negative betaHCG.

*Case report*

Cervikalna trudnoća je najrjeđi oblik ektopične trudnoće i prema podacima iz literature dolazi jednom na 18000 trudnoća.<sup>1</sup> Etiologija cervikalne trudnoće nije sasvim jasna, ali se smatra da postoji povezanost s upalnim ili neupalnim oštećenjima endometrija nastalim poslije intrauterinog zahvata. Potencijalni rizični čimbenici mogli bi biti kiretaža, endometritis, korištenje intrauterinog uloška, prethodni carski rez i ablacija endometrija. U novije vrijeme učestalost javljanja se povećava usporedo s uporabom postupaka medicinski potpomognute oplodnje u liječenju steriliteta. Rizik je povećan neovisno o metodi koja se primjenjuje (IVF+ET, GIFT, AIH).<sup>2-4</sup>

U tipičnom slučaju cervikalne trudnoće endocerviks je razoren aktivnim trofoblastom, a trudnoća se nastavlja razvijati u fibroznom dijelu cerviksa. Trajanje cervikalne trudnoće i njen kapacitet rasta vezan je uz lokalizaciju implantacije. Što je mjesto implantacije u cervikalnom kanalu više to je veća mogućnost rasta cervikalne trudnoće, a tim je povećana i mogućnost krvarenja.

Prvi simptom koji se javlja u cervikalnoj trudnoći je bezbolno krvarenje uz prethodnu amenoreju. Klinička

sumnja na cervikalnu trudnoću postavlja se na temelju anamneze i genitalnog nalaza smekšanog i proširenog cerviksa, koji je veći ili barem jednake veličine kao i trup maternice.<sup>5</sup> Dijagnoza se potvrđuje primjenom transvaginalnog ultrazvuka i mjerenjem serumskih vrijednosti  $\beta$ hCG-a.

Pri izboru terapije cervikalne trudnoće u obzir se uzima reproduksijska anamneza pacijentice, njeno opće stanje, stupanj krvarenja i dob trudnoće.

Usljed profuznih krvarenja koja su pratila pokušaje evakuacije cervikalne trudnoće histerektomija je u prošlosti bila gotovo jedina mogućnost izliječenja. Novije konzervativne kirurške metode uključuju serklažu<sup>6</sup> s infiltracijom cerviksa vazopresinom prije evakuacije trudnoće,<sup>7</sup> primjenu Foley-eva katetera za tamponadu evakuiranog cerviksa,<sup>8</sup> prijeoperacijsku embolizaciju uterine arterije<sup>9</sup> i konizaciju,<sup>10</sup> a u novije vrijeme moguće je rješavanje cervikalne trudnoće i histeroskopskim putem.<sup>11</sup> Ohrabrujući rezultati liječenja ektopičnih trudnoća tubarne lokalizacije primjenom metotretksata<sup>12,13</sup> doveli su do konzervativnog, medikamentoznog

Tablica 1. Vrijednosti  $\beta$ hCG za vrijeme terapije metotreksatom  
Table 1.  $\beta$ hCG values during therapy with methotrexate

Dan	1.	3.	5.	8.	11.	15.	17.	22.	24.	26.	29.	33.	50.
$\beta$ hCG	9970	12650	10300	7790	9936	6198	4722	2020	1300	586	298	52,6	0

liječenja cervikalne trudnoće metotreksatom<sup>14,15</sup> i drugim lijekovima koji uništavaju trofoblastično tkivo.<sup>16</sup>

Danas se konzervativne nekirurške metode smatraju metodom izbora za liječenje cervikalne trudnoće u prvom trimestru, a kirurški postupci se koriste kada primjena lijeka ne dovede do izliječenja ili profuzno krvarenje prijeti životu pacijentice.

### Prikaz bolesnice

U ginekološki odjel Klinike za ginekologiju i porodništvo Opće bolnice »Sveti Duh« primljena je 33-godišnja nulipara zbog, u vanjskoj ginekološkoj ambulanti, postavljene sumnje na cervikalnu trudnoću. Obiteljska i osobna anamneza uredne, do sada jedina trudnoća završena namjernim pobačajem prije 14 godina. Menstruacijski ciklusi redoviti, svakih 29 dana. Zadnja menstruacija prije 5 tjedana, test na trudnoću pozitivan, ujutro počela krvariti te je po pregledu upućena u bolnicu.

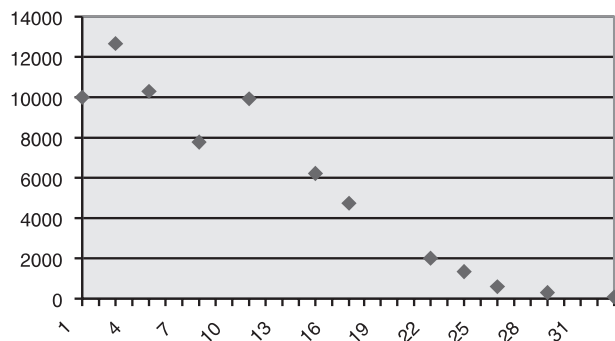
Pri prijemu pacijentica je pri svijesti, orijentirana, hemodinamski stabilna, osjeća se dobro, nema bolova. Genitalnim pregledom nađe se minimalan smeđi iscjedak uz uredan izgled cerviksa, uterus je normalne veličine, adneksi obostrano b.o.

Po prijemu učini se i transvaginalni ultrazvuk obojenim doplerom: uterus 6×4 cm, s jasnim razdvajanjem endometrijskog odjeka u gornje dvije trećine materišta; uterus septus. Lijevi jajnik 2,7×1,5 cm, uredne građe, s detektabilnim protokom RI=0,44 (za žuto tijelo). Desni jajnik 1,8×1,3 cm, uredne građe i protoka. Cerviks duljine 3,5 cm s centralnim balonastim proširenjem 1,8×1,1 cm, unutar kojeg se jasno prikaže embrionalni odjek, CRL=4 mm, KČS pozitivni. Dg.: cervikalna trudnoća.

Uzeti su KKS (u granicama normale), Kg, Rh,  $\beta$ hCG (9970 i.j.) i rezervirana krv za slučaj potrebe za transfuzijom.

Na liječničkom konziliju uz pregled svježe literature o cervikalnoj trudnoći odlučeno je započeti konzervativnu terapiju primjenom metotreksata u dozi 1 mg/kg tjelesne težine. Pacijentica je potom dobila 75 mg metotreksata iv. u infuziji od 500 ml fiziološke otopine koju je pratila terapija Leucovorinom.

Terapija metotreksatom u jednakoj dozi ponavljana je 8-og i 17-og dana računajući od prve doze. Ukupno je pacijentica dobila 225 mg metotreksata. Vrijednosti  $\beta$ hCG-a su porasle drugog dana nakon prve doze na 12650 i.j. i potom su padale do vrijednosti 52,6 i.j. koja je izmjerena 33. dan nakon prve doze metotreksata. Vrijednosti  $\beta$ hCG-a prikazane su u tablici 1. i grafikonu 1.



Grafikon 1. Vrijednosti  $\beta$ hCG za vrijeme terapije metotreksatom  
Graph 1.  $\beta$ hCG values during therapy with methotrexate

Pacijentica je krvarila poput jače menstruacije od 22. do 25. dana od prve doze. Tijekom tri dana imala je povišenu temperaturu do 38,4 C, uz simptome viroze, a uz mirnu krvnu sliku te je liječena simptomatski. Tijekom boravka višekratno su praćene vrijednosti leukocita (najniža vrijednost 6,2), trombocita (najniža vrijednost 156), crvena krvna slika, koagulogram i jetrene probe (u granicama normale). Pacijentica je ginekološki pregledana 12., 16., 24. dan nakon prve doze i na dan otpusta: u spekulima oskudna sukrvica, porcija epitelizirana, pravilno formirana. Palpatorni nalaz na cerviksu, forniksima, uterusu i adneksima posve uredan. Još postoji manja bolna osjetljivost u prednjem forniksu. Transvaginalni obojeni dopler ponovljen je 10. dan: cervikalna trudnoća u rezoluciji, ne prikaže se gestacijski obruč, vrijednosti protoka u cerviksu RI=0,55; 17. dan: u cerviksu hiperehogena zona 1,6×0,9 cm na periferiji koje se otkrije protok, RI=0,54 te na dan otpusta: cerviks 2,8×2,5 cm, primjerenih kontura, unutar cervikalnog kanala nađe se protok RI=0,62 dok se ne prikaže morfoloških supstrata koji bi ukazivali na reziduu trofoblastnog tkiva; protok kroz uterinu arteriju RI=0,87. Pacijentica je 36. dana nakon početka terapije otpuštena iz bolnice. Dva tjedna nakon otpusta javila se na kontrolni pregled: ginekološki pregled u cijelosti uredan, nalaz transvaginalnog obojenog doplera uredan,  $\beta$ hCG negativan.

### Rasprava

Danas se u kliničkoj praksi u liječenju cervikalne trudnoće koriste različiti konzervativni pristupi kojima je cilj zadržati fertilnu sposobnost mladih žena. Najčešće korišteni terapijski pristup je primjena metotreksata, sistemski i/ili lokalno.<sup>17</sup> Tanaka i sur.<sup>18</sup> su prvi preporučili korištenje metotreksata za liječenje intersticijskih trudnoća, a Miyazaki<sup>19</sup> i Oryi sur.<sup>12</sup> su prvi objavili



Slika 1. Uterus s praznim kavumom i zadebljanim cerviksom  
Figure 1. Uterus with empty cavity and thickened cervix



Slika 2. Cerviks s ovulum Nabothi i gestacijskom vrećicom unutar koje je embrionalni odjek  
Figure 2. Cervix with ovulum Nabothi and with gestational sac inside which is embryonal echo

klinička istraživanja o mogućnostima uspješnog izlječenja izvanmaternične trudnoće primjenom metotreksata.

Doziranje terapije metotreksatom je individualno i postoje različiti protokoli. Najčešće se koristi doza od 1 mg/kg tjelesne težine koja se daje u infuziji ili intramuskularno, a može biti praćena davanjem Leukovorina (folne kiseline) u dozi od 0,1 mg/kg, dan nakon injekcije metotreksata, radi smanjenja mogućih nuspojava. Terapija se ponavlja ovisno o vrijednostima  $\beta$ hCG-a i kliničkom stanju pacijentice. Konzervativnu terapiju se može uspješno provoditi i u slučajevima visokih vrijednosti  $\beta$ hCG-a. Opisani su uspješni ishodi liječenja i u cervikalnih trudnoća s vrijednostima od 135000 IU/l, a trajanje pada vrijednosti  $\beta$ hCG-a do negativizacije može biti i do 73 dana.<sup>20</sup> Metotreksat se može koristiti i jednokratno, u dozi od 50 mg/m<sup>2</sup> površine tijela, aplicira se intramuskularno i ne slijedi ga primjena Leukovorina.<sup>21</sup> Metotreksat se može aplicirati i direktno intraamnijski u dozi od 50 mg ili 1 mg/kg tjelesne težine. Intraamnijska aplikacija se može ponavljati, a može se koristiti i kao dodatak sistemske terapiji. U slučajevima

pozitivne srčane akcije često se prije primjene metotreksata koristi intraamnijska aplikacija KCl (2–4mEq) s ciljem prestanka srčane aktivnosti.<sup>22,23</sup> U literaturi su opisani i slučajevi peroralne primjene metotreksata u liječenju cervikalne trudnoće.<sup>24</sup>

Najšire korištena metoda za indirektnu ocjenu trofoblastne aktivnosti je serijsko mjerenje kvantitativnih vrijednosti  $\beta$ hCG-a u serumu. Vrijednost  $\beta$ hCG-a ne smije biti jedini parametar uspješnosti terapije, već je nužno kliničko i ultrazvučno praćenje pacijentica. Opisani su slučajevi teških vaginalnih krvarenja koji su zahtijevali histerektomiju unatoč niskim vrijednostima  $\beta$ hCG-a.<sup>25,26</sup> Stovall i Ling<sup>27</sup> su za ocjenu aktivnosti trofoblasta koristili i titar vrijednosti humanog placentalnog laktogena (hPL); Carson i sur.<sup>28</sup> su našli povišene vrijednosti hPL-a uz niske vrijednosti progesterona i  $\beta$ hCG-a u pacijentica s ektopičnom trudnoćom neuspješno liječenih metotreksatom.

Uspješnost liječenja povezana je s ranim otkrivanjem bolesti. Slučajevi cervikalne trudnoće u drugom ili tre-



Slika 3. Doplerski prikaz srčane akcije iz embrionalnog odjeka  
Figure 3. Doppler image of cardiac action from embryonal echo



Slika 4. Cerviks s nestalom gestacijskom vrećicom 10. dana nakon početka terapije  
Figure 4. Cervix without (with disappeared) gestational sac on day 10 following start of treatment

ćem tromjesečju dovršavaju se isključivo operativno, carskim rezom koji slijedi histerektomija. Uz anamnezu, klinički pregled i vrijednost  $\beta$ hCG-a za ranu dijagnozu cervikalne trudnoće od presudne je važnosti pregled transvaginalnim ultrazvukom, koji definira lokalizaciju i veličinu gestacijskog obruča, a ključan je za detekciju embrionalnog odjeka i srčane akcije ploda. Primjenom transvaginalnog obojenog doplera može se prikazati i peritrofoblastični protok s vrijednostima karakterističnim za ranu implantaciju.<sup>29</sup> U našem slučaju transvaginalnim obojenim doplerom uspjeli smo ne samo dijagnosticirati cervikalnu trudnoću već i pratiti tijek njenog izlječenja: morfologija je jasno već 10. dan govorila za mogućnost povoljnog ishoda, a vrijednosti otpora protoku krvi u cerviksu rasle su usporedno s padom vrijednosti  $\beta$ hCG-a.

Metotreksat je najkorišteniji lijek u terapiji ektopične trudnoće, ali moguća je i primjena drugih citostatika ili drugih lijekova s ciljem uništenja trofoblastične aktivnosti. U literaturi se u uspješno izliječenim cervikalnim trudnoćama opisuje primjena etopozida, actinomycina-D i ciklofosfamida u ili bez kombinacije s metotrexatom.<sup>16,31</sup> U liječenju cervikalne trudnoće moguće je primijeniti i prostaglandine. Spitzer i sur.<sup>32</sup> opisali su tri slučaja cervikalne trudnoće koje su uspješno izliječili instrumentalnom evakuacijom i kiretažom nakon čega su radi kontrole krvarenja lokalno aplicirali prostaglandin.

Nuspojave koje se najčešće opisuju uz terapiju metotrexatom su tranzitorno povišene vrijednosti jetrenih enzima te blagi stomatitis, a javljaju se neovisno o načinu primjene terapije.<sup>21,30</sup>

Pregledom literature našli smo i anegdotalni slučaj donošene trudnoće u 30-godišnje pacijentice koja je iz religijskih razloga odbila terapiju i nakon ekspektativnog postupka carskim rezom rodila zdravo dijete. Na carski rez se nadovezala histerektomija, a patohistološkim pregledom potvrđena je cerviko-istmična implantacija.<sup>33</sup>

## Literatura

1. Dees HC. Cervical pregnancy associated with uterine leiomyomas. *South Med J* 1966;59:900.
2. Bayati J, Garcia JE, Dorsey JH, Padilla SL. Combined intrauterine and cervical pregnancy from in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1989;51:725-7.
3. Qasim SM, Bohrer MK, Kemmann E. Recurrent cervical pregnancy after assisted reproduction by intrafallopian transfer. *Obstet Gynecol* 1996;87:831-2.
4. Balasch J, Penarrubia J, Balleca JL, Creus M. Intra-uterine insemination, cervical pregnancy and successful treatment with methotrexate. *Hum Reprod* 1994;9:1580-3.
5. Paalman RJ, McElin TW. Cervical pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:898-907.
6. Bernstein D, Holzinger M, Ovadia J, Frishman B. Conservative treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58:741-2.
7. Wharton KR, Gore B. Cervical pregnancy managed by placement of a Shirodkar cerclage before evacuation. A case report. *J Reprod Med* 1988;33:227.
8. Nolan TE, Chandler PE, Hess LW, Morrison JC. Cervical pregnancy managed without hysterectomy. A case report. *J Reprod Med* 1989;34:241-3.
9. Lobel SM, Meyerovitz MF, Benson CC, Goff B, Bengtson JM. Preoperative angiographic uterine artery embolization in the management of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 1990;76:938-41.
10. Bagović P, Miličić D, Oreščanin M. Uspjeh konzervativne operacije ruptur cerviksa kod kliničke slike cervikalnog graviditeta. *Ginekolo Opstet* 1968;8:33-6.
11. Ash S, Farrell SA. Hysteroscopic resection of a cervical ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996;66:842-4.
12. Ory SJ, Villanueva AL, Sand PK, Tamura RK. Conservative treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1299-306.
13. Stovall TG, Ling FW, Gray LA, Carson SA, Buster JE. Methotrexate treatment of unruptured ectopic pregnancy: A report of 100 cases. *Obstet Gynecol* 1991;77:749-59.
14. Stovall TG, Ling FW, Chapman Smith W, Felker R, Rasco BJ, Buster JE. Successful nonsurgical treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril* 1988;50:672-5.
15. Oyer R, Tarakjian D, Lev Toaff A, Friedmann A, Chatwani A. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Obstet Gynecol* 1988;71:469-71.
16. Bakri YN, Badawi A. A cervical pregnancy successfully treated with chemotherapy. *Acta Scand Gynecol Obstet* 1990;69:655-8.
17. Kirk E, Condous G, Haider Z, Syed A, Ojha K, Bourne T. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(4):430-7.
18. Tanaka T, Hayashui H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichino K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate: Report of a successful case. *Fertil Steril* 1982;37:851.
19. Miyazaki Y. Nonsurgical therapy of ectopic pregnancy. *Hokkaido Iyaku Zasshi* 1983;58:132-43.
20. Hung TH, Jeng CJ, Yang YC, Wang KG, Lan CC. Treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Int J Gynecol Obstet* 1996;53:243-7.
21. Yankowitz J, Leake J, Huggins G, Gazaway P, Gates E. Cervical ectopic pregnancy: review of literature and report of a case treated by single-dose methotrexate therapy. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:405-14.
22. Jeng CJ, Ko ML, Shen J. Transvaginal ultrasound-guided treatment of cervical pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109(5):1076-82.
23. Nomiya M, Arima K, Iwasaka T, Matsunaga H, Kato A, Sugimori H. Conservative treatment using a methotrexate-lipiodol emulsion containing nonionic contrast medium for a cervical ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1997;12:2826-9.
24. Kuvačić I, Škrablin S, Fudurić I, Suchanek E, Babić D, Fazlić M. Uspješno izliječena cervikalna trudnoća od 11 tjedana peroralnim davanjem metotreksata. *Gynaecol Perinatol* 1992;3:143-5.
25. Pretzsch G, Einckel J, Baier D, Horn LC, Alexander H. Zervikale Gravidität: Kasuistik und Literaturübersicht. *Zentralbl Gynäkol* 1997;119:25-34.
26. Hajenius PJ, Roos D, Ankum WM, Van der Veen F. Are serum human chorionic gonadotropin clearance curves of

use in monitoring methotrexate treatment in cervical pregnancy? *Fertil Steril* 1998;70:362-5.

27. Stovall TG, Ling FW, Smith WC, Felker R, Rosco BJ, Buster JE. Successful nonsurgical treatment of cervical pregnancy with methotrexate. *Fertil Steril* 1988;50(4):672-4.

28. Carson SA, Stovall TG, Unstot E, Andersen R, Ling F, Buster JE. Human chorionic somatomammotropin (HCS) predicts rising ectopic pregnancy rupture following methotrexate chemotherapy. *Fertil Steril* 1989;51:593-7.

29. Jurković D, Hackett E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:373-80.

30. Hsu JJ, Chiu TH, Lai IM, Soong YK. Methotrexate treatment of cervical pregnancies with different clinical parameters. A report of three cases. *J Reprod Med* 1995;40:246-50.

31. Takashima M, Yamasaki M, Fujita I, Ohashi M. Enhanced magnetic resonance imaging in monitoring of conservative treatment of cervical pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1995;21:545-50.

32. Spitzer D, Steiner H, Graf A, Zajc M, Staudach A. Conservative treatment of cervical pregnancy by curettage and local prostaglandin injection. *Hum Reprod* 1997;12:860-6.

33. Jelsema RD, Zuidema L. First-trimester diagnosed cervico-isthmic pregnancy resulting in term delivery. *Obstet Gynecol* 1992;80:517-9.

Članak primljen 16. 07. 2007.; prihvaćen 03. 01. 2008.

Adresa autora: Renato Bauman, dr. med., mr.sci., specijalist ginekologije i porodništva, Klinika za ginekologiju i porodništvo OB Sveti Duh, 10 000 Zagreb, Svetog Duha 64, e-mail: renato.bauman@zg.t-com.hr

\* \* \*

**VIJESTI**  
**NEWS**

**20<sup>th</sup> ANNUAL MEETING OF THE EACD  
(EUROPEAN Academy of Childhood Disability)  
Zagreb, 5-7 June 2008.**

**Chairmen:** Prof. Vlatka Mejaški-Bošnjak, President of Croatian Academy for Development Rehabilitation, Prof. Martin Bax, Chair of European Academy of Childhood Disability

**In cooperation with:** Children's Hospital Zagreb, Medical School Univ. of Zagreb; Institute for Brain Research, Medical School Univ. Of Zagreb; Faculty of Special Education and Rehabilitation; Zagreb School of Mental Studies; Centre for Habilitation of Children Zagreb; Special Hospital for Rehabilitation »Krapinske Toplice«; Special Hospital for Rehabilitation »KALOS«.

**Topics:** Neurobiology of brain development, early brain damage and plasticity • Neurobiology and therapy of autistic spectrum • Perinatal infection and childhood disability • Childhood stroke – from perinatal period onwards • Early communication and disorders

**Keynote lectures and castang lecture:** MR imaging of the connectivity related cellular zones in developmental cerebrum of human fetus and preterms • Consequences of early brain lesions and plasticity • Basic mechanism of early communication disorder • Perinatal infection and outcome • Pathogenesis of stroke in children • Mirror neurons, embedded simulation, autism

**Parallel sessions:** Neuroprotection – state of the art • Reorganization of functions and fMRI: evidence of the effect of the therapy • Treatment based on mirror neurons theory of developmental disorders (ASD, language, other disabilities) • Predictors of communication and language disorders • Infection and the developing brain • Stroke (epidemiology, imaging, intervention)

**Workshops:** Oral motor disorder • Alternative communication • Audiorehabilitation after cochlea implant • Upper limbs assessment and training • Orthopedic approach to cerebral palsy • Early interventions: possibilities and limitations

**Free papers:** Abstracts have to be submitted in english language, exclusively in *on-line form*. Abstract form can be found on the on the website: [www.eacd2008.com](http://www.eacd2008.com). The maximum is 300 words. Deadline for submission is January 15-th. The scientific Committee will decide if the abstract will be presented as free communication or poster.

**Important deadline dates:** Abstract submission: January 15, 2008; Notification of acceptance February 29, 2008; Early registration: March 17, 2008; Hotel reservation: April 28, 2008.

**Registration fees and hotel reservation:** see: [www.eacd2008.com](http://www.eacd2008.com); *DEPOL* Petrova 45, 10 000 Zagreb; e-mail: [vedrana@depol.org](mailto:vedrana@depol.org); [www.depol.org](http://www.depol.org)