



# **PARKINSONOVA BOLEZEN IN DRUGE NEVRODEGENERA- TIVNE BOLEZNI**

**UREDNIK:**

Marija Menih

**IZDAL IN ZALOŽIL:**

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

**OBLIKOVANJE IN TISK:**

Dravski tisk d.o.o.

Linhartova ulica 6, Maribor

**NAČIN OBJAVE:** Spletna stran

[WWW.UKC-MB.SI/ODDELKI-SLUZBE-ENOTE/DRUGI-SAMOSTOJNI-MEDICINSKI-ODDELKI/](http://WWW.UKC-MB.SI/ODDELKI-SLUZBE-ENOTE/DRUGI-SAMOSTOJNI-MEDICINSKI-ODDELKI/)

[ODDELEK-ZA-NEVROLOSKE-BOLEZNI/RAZISKOVALNA-PUBLICISTICNA-IN-PEDAGOSKA-DEJAVNOST/](http://WWW.UKC-MB.SI/ODDELKI-SLUZBE-ENOTE/ODDELEK-ZA-NEVROLOSKE-BOLEZNI/RAZISKOVALNA-PUBLICISTICNA-IN-PEDAGOSKA-DEJAVNOST/)

*Za vsebino članka odgovarjajo njihovi avtorji.*

September, 2020

---

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616.858(0.034.2)

PARKINSONOVA bolezen in druge nevrodegenerativne bolezni [Elektronski vir] / [urednik Marija Menih]. - E-knjiga. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2020

Način dostopa (URL): <http://www.ukc-mb.si/oddelki-sluzbe-enote/drugi-samostojni-medicinski-oddelki/oddelek-za-nevroloske-bolezni/raziskovalna-publicisticna-in-pedagoska-dejavnost/>

ISBN 978-961-7039-15-3

1. Menih, Marija, medicina

COBISS.SI-ID 28574467

# KAZALO

<b>I. PARKINSONOVA BOLEZEN IN DRUGE NEURODEGENERATIVNE BOLEZNI</b>	
RECENZIJA I	4
Red. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.	
RECENZIJA II	5
Prof. dr. Anton Mesec, dr. med., svet.	
<b>II. PARKINSONOVA BOLEZEN</b>	
BOLEČINA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI	6
Tadeja Hozjan, Timotej Petrijan, Marija Menih	
MOTNJE POŽIRANJA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI	14
Tamara Vidakovič	
PADCI PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO	19
Tadeja Hernja Rumpf	
ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE PARKINSONOVE BOLEZNI Z DUODOPO V UKC MARIBOR	22
Marjetka Ornik Košan, Melanija Kovačič, Marija Menih	
<b>III. DRUGE NEURODEGENERATIVNE BOLEZNI</b>	
RAZDELITEV NEURODEGENERATIVNIH BOLEZNI	26
Jure Potočnik	
PRIONSKE BOLEZNI	34
Martin Rakuša	
SINUKLEINOPATIJE	39
Karmen Vizjak Šterman	
TAUPATIJE	44
Sonja Mandjikoska, Gordana Horvat Pinterić	
FRONTOTEMPORALNA DEMENCA	49
Simon Rajh, Anja Šegula	
ALZHEIMERJEVA DEMENCA	58
Mojca Muršec	
OČESNE MANIFESTACIJE NEURODEGENERATIVNIH BOLEZNI	64
Nenad Kljaić	
VLOGA DaTSCAN-a IN FDG PET-CT-ja V DIAGNOSTIKI NEURODEGENERATIVNIH BOLEZNI	73
Martin Glogovšek	
POMEN KOGNITIVNIH TESTOV V DIAGNOSTIKI DEMENC	77
Estera Žalik	
CREUTZFELDT-JAKOBOVA BOLEZEN KOT MOŽGANSKA KAP: PREGLED LITERATURE IN OBRAVNAVA BOLNIKOV V SLOVENIJI	81
Tadeja Hozjan, Vlado Savanovič, Martin Rakuša	
KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA – PRIKAZ PRIMERA	86
Ernestina Bedek, Marija Menih	
MULTIPLA SISTEMSKA ATROFIJA – PRIKAZ PRIMERA	92
Alenka Turk	

## Recenzija

### PARKINSONOVA BOLEZEN IN DRUGE NEURODEGENERATIVNE BOLEZNI

Nevrodegenerativne bolezni zajemajo širok spekter klinično in patološko raznolikih entitet. Z napredovanjem degeneracije in odmiranjem živčnih celic povzročajo funkcionalno oviranost, izgubo samostojnosti in upad kognitivnih funkcij, kar negativno vpliva na kvaliteto življenja bolnikov. Nevrodegenerativne bolezni so neozdravljive in zdravljenje je simptomatsko. Zelo pomembna je zgodnja prepoznavna bolezni in multidisciplinaren pristop k zdravljenju, kar je razvidno tudi iz prispevkov. Publikacija zajema dve tematski področji.

V prvem delu so predstavljeni različni nemotorični problemi Parkinsonove bolezni, ki vplivajo na kakovost življenja bolnikov, lahko pa tudi predstavljajo breme za obolelega ter svojce. Zato je pomemben celosten pristop. Mnogokrat se pozablja, da je bolečina lahko simptom osnovne bolezni, potrebno pa je izključiti tudi druge vzroke in s tem pravilno pristopiti k simptomatskemu zdravljenju. V prispevku so prikazani tudi rezultati anketnega vprašalnika o bolečini. Disfagija je eden od mnogih simptomov Parkinsonove bolezni, ki lahko povzroči klinične zaplete, zato je zgodnje odkrivanje pomembno. Padci predstavljajo zmanjšano zmožnost in izgubo samostojnosti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Avtorica predstavi tudi lastne rezultate raziskave, s katero je ugotovila, da trajanje bolezni, višja ocena stopnje napredovale bolezni, prisotnost zamrznitev med hojo in večji kognitivni upad predstavljajo tveganje za padce.

V napreduvali fazi bolezni, postane obvladovanje motoričnih in nemotoričnih simptomov zahtevnejše, saj peroralna zdravila kljub številnim kombinacijam ne učinkujejo dovolj. V prispevku je opisan postopek obravnave in vodenje bolnikov na kontinuiranem zdravljenju z intratejunalno infuzijo gela Duodope, podkrepljen z lastnimi izkušnjami multidisciplinarnega pristopa.

V drugem delu je izčrpno predstavljena razdelitev nevrodegenerativnih bolezni, ki jih v osnovi razdelimo glede na klinični fenotip kot posledico prizadetosti anatomskega oziroma funkcionalnega področja in tip spremenjenih beljakovin, udeleženih v bolezenski proces. Sledi predstavitev prionskih bolezni, sinukleinopatij, taupatij, frontotemporalne demence, Alzheimerjeve demence. Pridružene motnje vida in bulbomotorike predstavljajo dodatno tveganje za padce, zato je potrebna skrbna ocena vidne funkcije. Nevrologom so v pomoč nuklearno-medicinske preiskave, s katerimi zaznamo spremembe v metabolizmu možganov, prisotnost patoloških beljakovin in motnje na nivoju nevrottransmitterjev. Kognitivni testi so pomembni pri zgodnji diagnostiki kognitivnega upada, saj zaradi svoje občutljivosti namreč omogočajo zaznavo zgodnjih sprememb ob upoštevanju tudi drugih dejavnikov, kot sta razpoloženje, stopnja izobrazbe.

Na koncu pa je teorija podkrepljena s kliničnimi primeri in sicer bolnikom s Creutzfeldt Jakobovo boleznijo, kortikobazalno degeneracijo in multiplo sistemsko atrofijo.

Pričujoča publikacija je zaradi pestrosti dober pripomoček za kakovostnejšo obravnavo bolnikov z nevrodegenerativno boleznijo za vse, ki sodelujejo pri multidisciplinarni obravnavi. Pohvalno je, da so prispevki izčrpni in vsebujejo najnovejša dognanja, kar lahko pripomore h kakovostnejši obravnavi bolnikov.

Avtorjem in urednici čestitam za opravljeno delo.

Red. prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.

## Recenzija

### PARKINSONOVA BOLEZEN IN DRUGE NEURODEGENERATIVNE BOLEZNI

Nevrodegenerativne bolezni so področje, na katerem se tudi mnogi nevrologi ne znajdejo najboljše. Ob znanih demografskih trendih pa prav te bolezni postajajo vse bolj aktualne, zato je dobrodošla vsaka publikacija, ki nas informira o trenutnem stanju. Pričujoče delo vsebuje izbrane vidike Parkinsonove bolezni (PB) in podrobnejše opise drugih proteinopatij. Poudarek ni na vsakdanji obravnavi kroničnih bolnikov, ampak na seznanjanju s patologijo na celičnem nivoju, z genetskimi osnovami, s klinično sliko in z nenehnim iskanjem čimbolj ustrezne klasifikacije teh bolezni.

Teme prispevkov o PB so bolečina, padci, motnje požiranja in zdravljenje z Duodopo. Ob razlagi patofiziologije bolečine je opozorjeno na druge vzroke zanjo (komorbidnost). Avtorji s semikvantitativno analizo ugotavljajo pomemben vpliv bolečine na kvaliteto življenja bolnikov. Na raznolikost etiologije bolečine kaže podatek, da je levodopa olajšala bolečino le pri polovici njihovih bolnikov. Razložena je fiziologija požiranja, klinične oblike motene funkcije in logopedski pristopi s kompenzacijskimi strategijami hranjenja. V fiziatrični dveletni analizi obravnavanih bolnikov kot napovedno vrednost za padce ugotavljajo trajanje in napređovalost bolezni, zamrznitve med hojo in kognitivni upad. Ob slabi odzivnosti na dopaminergično terapijo bi bilo smiselno omeniti nemedikamentozne ukrepe. Prikazane so desetletne izkušnje zdravljenja z vnosom levodope preko gastrostome (Duodopa). Poudarjen je pomen edukacije kadra in svojcev ter interdisciplinarno sodelovanje. Informativen je tudi opis vstavljanja sonde in izvajanja hranjenja.

Razvrščanje nevrodegenerativnih bolezni ostaja trd oreh. V obširnem prispevku o temeljnih patoloških procesih je lepo prikazan problem prekrivanja proteinopatij. Zanimiva je prikazana delitev glede na prevlado motenj gibanja ali kognitivnega upada. V nadaljnjih preglednih prispevkih so podrobno in ločeno predstavljene posamezne sinukleinopatije in taupatije - z nekaj (neizogibnega?) ponavljanja snovi. Vsa nova spoznanja in vse podrobnejše razvrščanje kliničnih variant, kar naj bi povečalo diagnostično zanesljivost, zaenkrat še niso obrodila želenih sadov, tj. uspešnejšega zdravljenja.

Psihiatrična prispevka o frontotemporalni demenci in Alzheimerjevi bolezni nas temeljito seznanita s patološkimi osnovami in sedanjem vedenju o genetskih dejavnikih, z uvajanjem bioloških označevalcev ter s klinično razvejanostjo teh, vse bolj aktualnih bolezni. Praktično koristni so nasveti o farmakološkem zdravljenju pa tudi o nefarmakoloških ukrepih.

Zanimiv je oftalmološki prispevek o motnjah vida in bulbomotorike pri nevrodegenerativnih boleznih. Lepo so zbrane pestre klinične manifestacije in sodobne diagnostične možnosti.

Z uporabo radiofarmakov je pri oceni dopaminergičnega sistema in kognitivnih motenj v pomoč tudi nuklearna medicina. Podobno velja tudi za predstavljena nevropsihološka testiranja pri kognitivnem upadu.

Creutzfeldt Jakobova bolezen je sicer redka, a je zaradi njene prionske narave zelo pomembna pravočasna prepoznavna in ukrepanje po dogovorjenem algoritmu.

Prispevke končujejo lastne izkušnje avtorjev s podrobnim opisom obravnave bolnikov z nekaterimi od nevrodegenerativnih bolezni (kortikobazalna degeneracija, Creutzfeldt-Jakobova bolezen, multipla sistemska atrofija).

Publikacija je plod nelahkega dela izbranih avtorjev, ki so se – kot kliniki - prebijali tudi skozi nova bazična spoznanja o patologiji in genetiki obravnavanih bolezni. Delnemu ponavljanju snovi se je bilo težko izogniti. Vedno nova spoznanja in dopolnitve klasifikacij zrcalijo zapletenost tega področja in zagotovo še nismo slišali zadnje besede. Lepo, da je trenutno védenje zbrano in zapisano tudi v domači nevrološki literaturi. Urednikom gre pohvala za pogumno izbiro avtorjev različnih specialnosti, različnih generacij in tudi iz »perifernih« ustanov. Vsem naj bo opravljeno delo spodbuda za publicistično dejavnost tudi v prihodnje.

Prof. dr. Anton Mesec, dr. med., svet.

# BOLEČINA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Tadeja Hozjan<sup>1</sup>, Timotej Petrijan<sup>2</sup>, Marija Menih<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

<sup>2</sup>Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

## IZVLEČEK

Približno ena tretjina vseh bolnikov s Parkinsonovo boleznijo se sooča z bolečino. Tipi bolečine, ki jih navajajo, so različni: od mišično-skeletne, nociceptivne, nevropatske in druge vrste bolečine. Bolečina je pogosto odzivna na levodopo. V Univerzitetnem kliničnem centru Maribor na Oddelku za nevrološke bolezni smo opravili kratko anketo na temo bolečine pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Rezultati bodo predstavljeni v nadaljevanju.

## Ključne besede

Parkinsonova bolezen, nemotorični simptomi, bolečina

## UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) se poleg motoričnih simptomov pogosto kaže tudi z nemotoričnimi simptomi, med drugim tudi z bolečino. Prevalenca je 30–83 %. Pojavljajo se različni tipi bolečine: mišično-skeletna, nevropatska (radikalna), bolečina, povezana z distonijo, akatizijo in primarna parkinsonska bolečina (1,2). Večinoma je vezana na motorične simptome, lahko pa se pojavi tudi nekaj let pred njihovim nastankom. Pogosto ostane neprepoznana, jo je pa prvi omenjal že James Parkinson, in sicer v opisu bolnikov s tremorjem, kjer jo je opisal kot »revmatsko bolečino, ki se širi po roki in prstih«. Pojavlja se v vseh fazah bolezni – v zgodnji fazi je bila ocenjena kot najbolj moteči nemotorični simptom, v napredovalih fazah bolezni pa kot šesti najbolj moteč simptom. Najpogosteje se pojavi na strani, ki je v osnovi motorično bolj prizadeta (3).

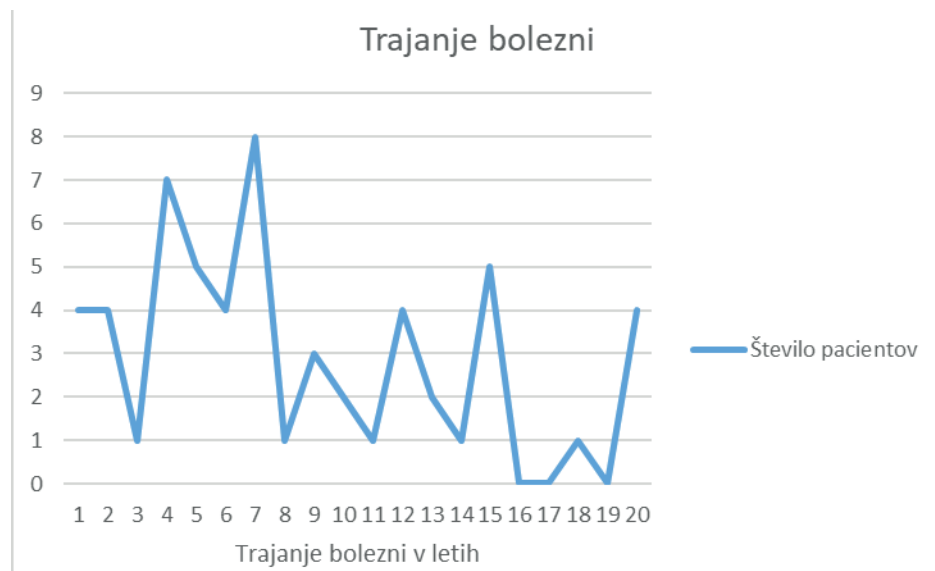
Patofiziološko obstajata dve poti, ki vplivata na nastanek bolečine pri PB – lateralna bolečinska pot (spinalna pot) in medialna spino-retikulo-talamična pot. Spinalna pot je hitro prevodna. Signale prevaja direktno v talamus in primarni senzorični korteks (1,2). Medialno spino-retikulo-talamično pot sestavljajo počasna vlakna, ki se projicirajo v jedra, ki ležijo v podaljšani hrbtenjači in mezencefalonu. Povezana je preko sinaps v gigantocelularnem jedru, parabrachialni regiji, periakveduktalni sivini, hipotalamusu, intralaminarnem in medialnem talamičnem jedru, insuli, parietalnem operkulumu, anteriornem cingulatnem korteksu, amigdali in hipokampusu (1,2). Sama nevrofiziologija nastanka bolečine ni jasna. Povezana naj bi bila s patološkim somatosenzornim procesom, ki se odvija v bazalnih ganglijih (substancia nigra, kavdatno jedro, putamen, globus pallidus), v talamusu in povezavah med njimi. Bazalni gangliji naj bi bili pomembni za prenos nociceptivnih informacij med striatumom in limbičnim sistemom. Samo prevajanje bolečine po periferni in centralni poti ni ovirano, pride pa do patološkega nociceptivnega procesiranja in do bolečinsko induciranih motenj v avtonomni funkciji in kognitivnem dojetju bolečine. Veliko struktur, ki so del medialne bolečinske poti, je podvrženih izgubi nevronov in nastanku Lewyjevih teles. To postavlja drugo hipotezo nastanka bolečine, ki izhaja iz dejstva, da intranevronska Lewyjeva telesa niso bila najdena samo v substanci nigri, ampak v zgodnji fazi bolezni tudi v vokalnem jedru, lokus ceruleus, v poznejši fazi pa v amigdali. Ta področja možganovine so namreč odgovorna za zaznavanje bolečine (1,2).

## MATERIALI IN METODE

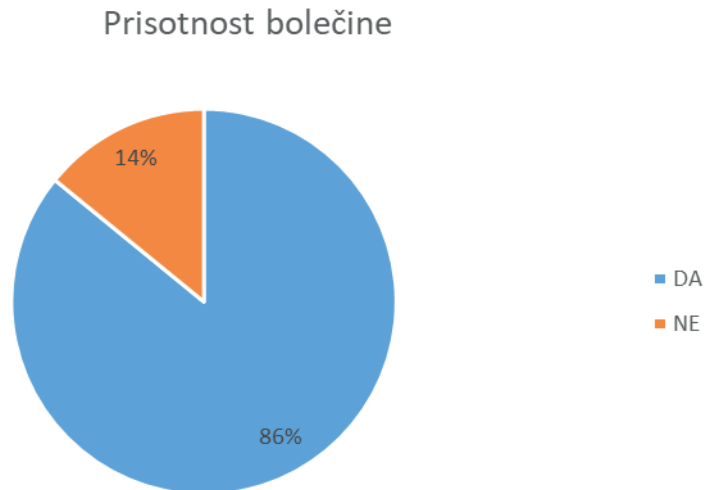
Uporabili smo nevalidiran vprašalnik, ki smo ga sestavili z namenom opredelitve same prisotnosti bolečine, njene kvalitete, kvantitete, vpliva na življenje bolnikov s PB. Sodelovalo je 78 bolnikov – 46 moških in 32 žensk. V vprašalniku je bila za oceno jakosti bolečine uporabljena VAS lestvica (angl. Visual Analogue Scale). Identifikacija in karakterizacija bolečine je bila definirana s semi-kvantitativnim intervjujem.

## REZULTATI

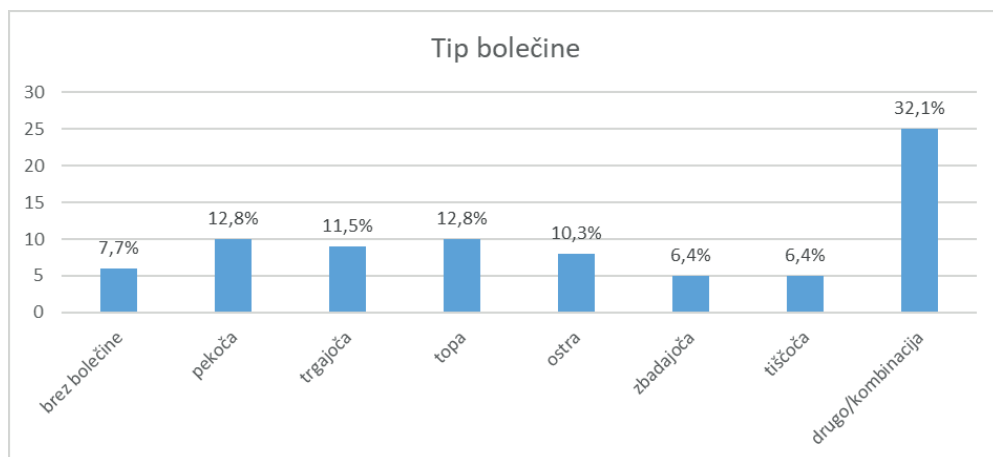
Sodelovalo je 78 bolnikov, 32 žensk in 46 moških. Povprečno se zaradi PB zdravijo 6,5 let (od 1 do 20 let) (Graf 1). Povprečna starost sodelujočih bolnikov je bila 68 let (med 32 in 84 let). Pri 86% bolnikov se v sklopu PB pojavlja bolečina (Graf 2). Pri 32% bolnikov je bolečina kombinacija večih tipov. 12,2% bolnikov ima pekoče bolečine, 11,5% trgajoče. Topa bolečina se pojavlja v 12,8%, ostra pri 10,3% sodelujočih. 6,4% bolnikov ima zbadajoče bolečine in 6,4% tiščoče (Graf 3).



Graf 1: Prikaz trajanja bolezni pri bolnikih.

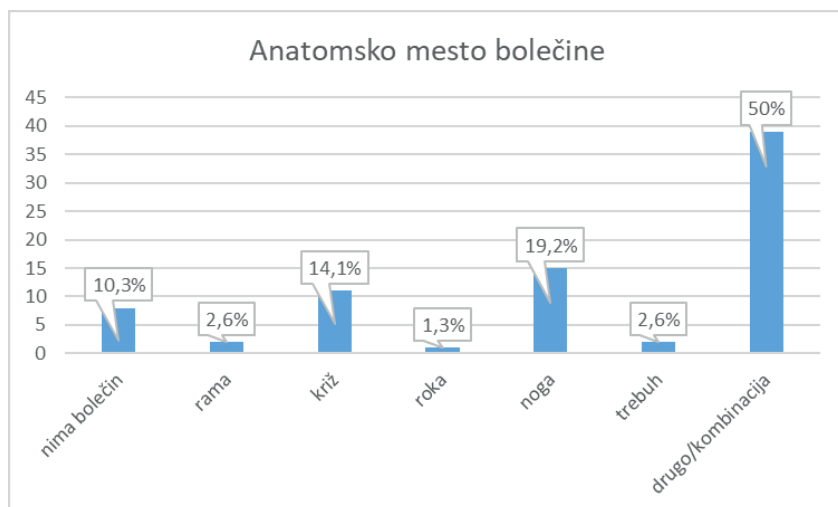


Graf 2: Prisotnost bolečine pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.



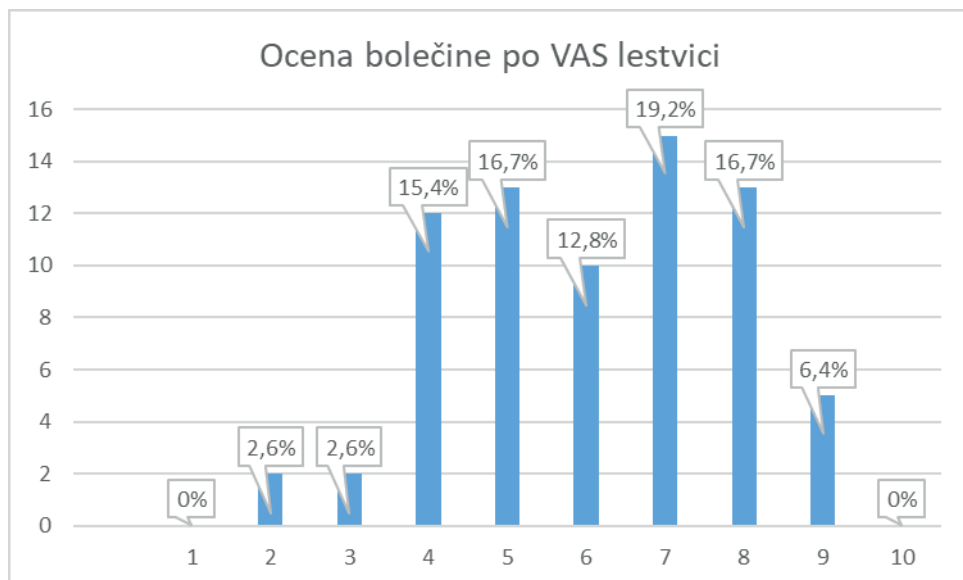
Graf 3: Tipi bolečine.

Pri 50% bolnikov se bolečine pojavljajo hkrati v različnih delih telesa. 2,6% sodelujočih je navajalo bolečine v rami, 14,1% v križu, 1,3% v roki, 19,2% v nogah in 2,6% v trebuhu (Graf 4).



Graf 4: Anatomsko mesto bolečine.

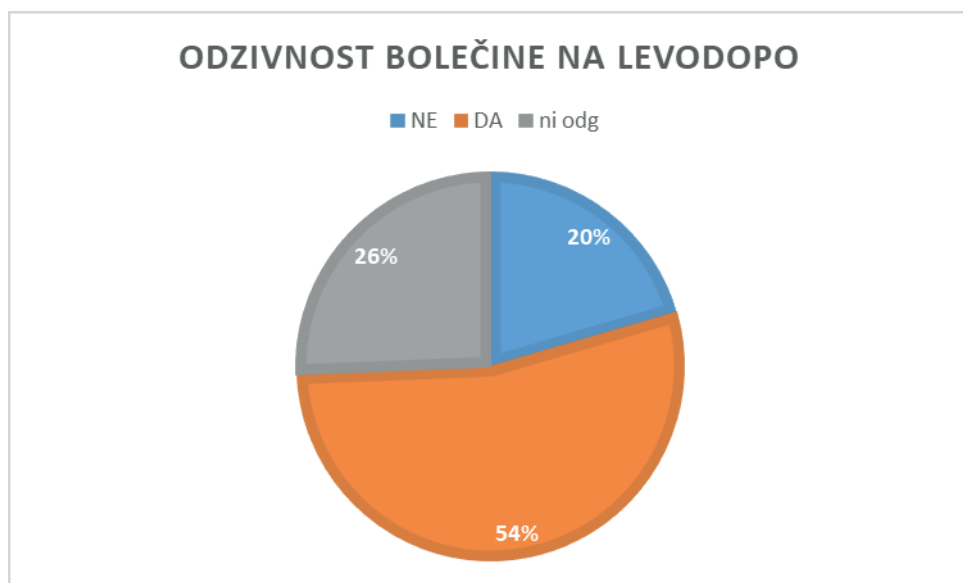
Jakost bolečine po VAS lestvici je 19,2% bolnikov ocenilo z 7/10, 16,7% z 9/10, 16,7% z 6/10, 15,4% z 5/10, 7,7% bolnikov ni podalo ustreznega odgovora ali ni imelo bolečin (Graf 5).



Graf 5: Ocena jakosti bolečine po VAS lestvici.

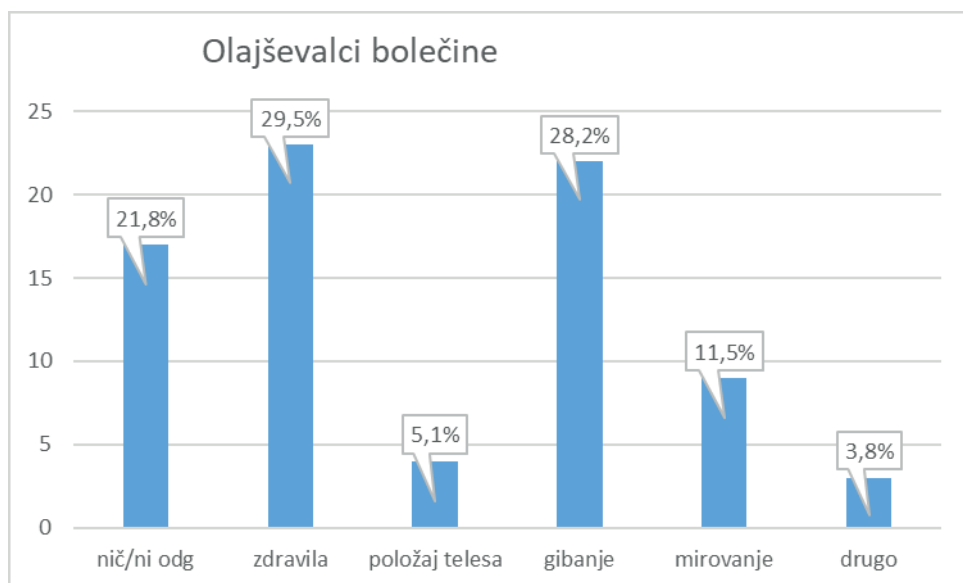


54% bolnikov je na vprašanje, ali je bolečina odzivna na levodopo odgovorilo pritrdilno, pri 20% bolečina ni bila odzivna na levodopo, 26% bolnikov pa se glede odzivnosti bolečine na levodopo ni opredelilo (Graf 6).

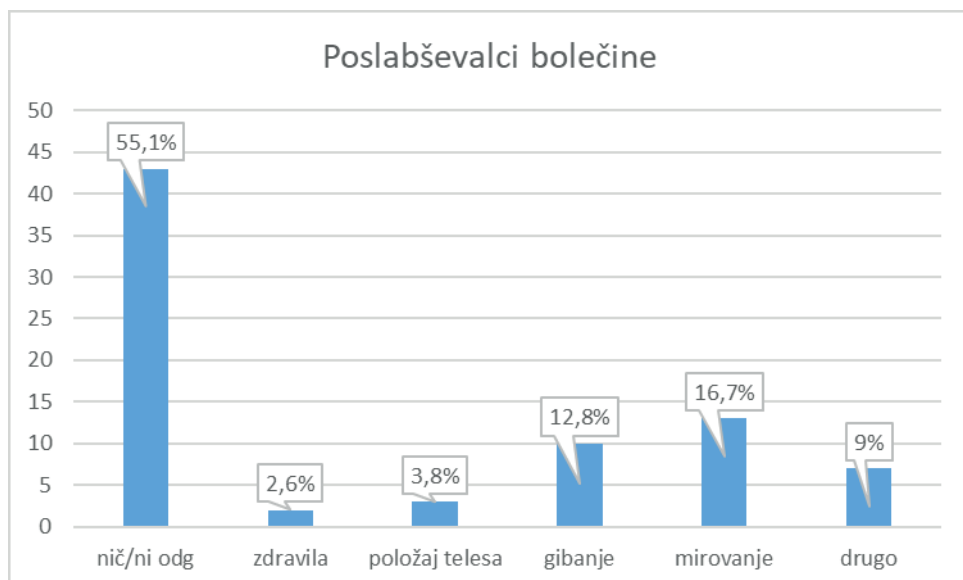


Graf 6: Odzivnost bolečine na levodopo.

Bolečino pri 29,5% olajšajo zdravila (levodopa, analgetiki), v 28,2% pa gibanje (Graf 7). Mirovanje olajša bolečino pri 11,5%, položaj telesa pa v 5,1%. Pri 13% bolnikov mirovanje bolečino poslabša, v 10% pa jo poslabša gibanje. 43% bolnikov se glede dejavnikov, ki poslabšajo bolečino, ni opredelilo (Graf 8).

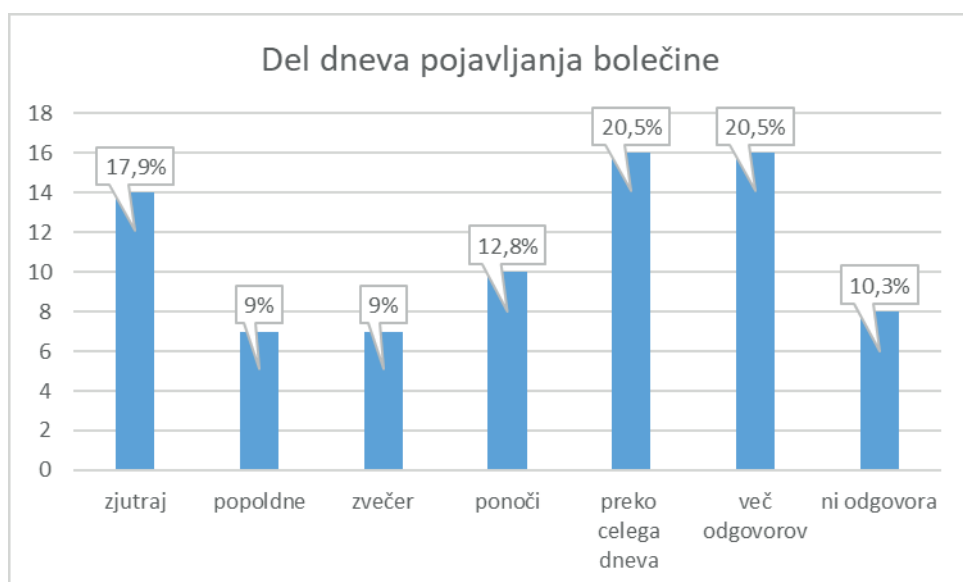


Graf 7: Olajševalci bolečine.



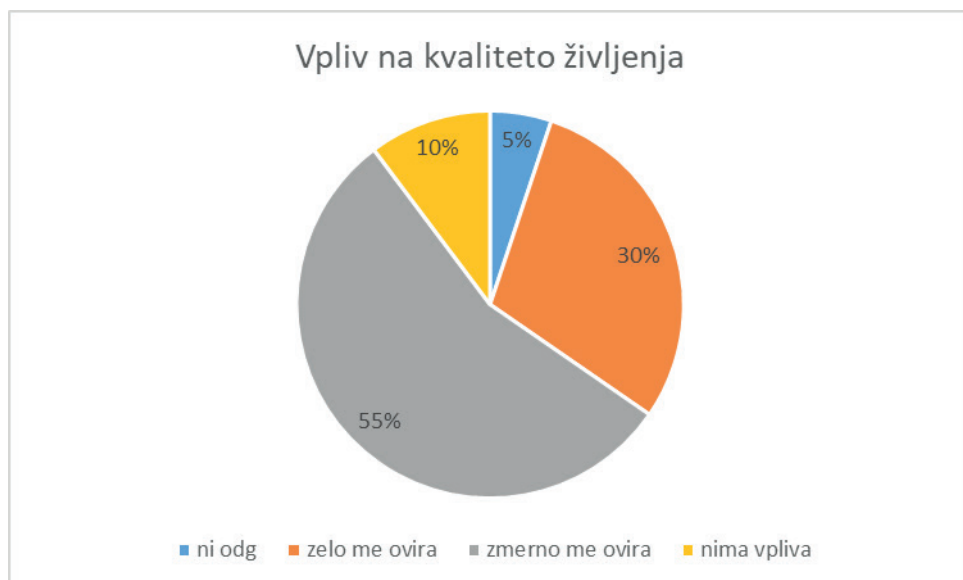
Graf 8: Poslabševalci bolečine.

Bolečina se pri 20,5% sodelujočih pojavlja preko celega dneva, 17,9% ima bolečine zjutraj, 12,8% ponoči, 9% popoldne in 9% zvečer (Graf 9).



Graf 9: Del dneva, v katerem se pojavlja bolečina.

55% bolnikov bolečina zmerno ovira pri normalnem življenju, 30% ima zelo moteno kvaliteto življenja na račun bolečine, pri 10% pa nima vpliva (Graf 10).



Graf 10: Vpliv bolečine na kvaliteto življenja.

## RAZPRAVA

Dopamin naj bi povečal bolečinski prag, zato je bolečina, ki nastane v sklopu PB večinoma odzivna na levodopo, kar se je v naši raziskavi, saj je kar 54% bolnikov odgovorilo, da je bolečina odzivna na levodopo (2). Opravljene so bile študije, kjer so dokazali, da so imeli bolniki pred aplikacijo levodope nižji prag za zaznavanje vročine in ostre bolečine. Nekaterne nevrofiziološke študije so pokazale subjektivno izboljšanje bolečine po palidotomiji in globoki možganski stimulaciji globusa palidusa. Opravljeni so bili poskusi na podganah, kjer so ugotavljali analgetični učinek po aplikaciji somatostatina v kavdatno jedro in putamen (3).

Raziskovali so tudi nedopaminergične vzroke za nastanek bolečine, predvsem pri depresivnih bolnikih, pri katerih se je bolečina po uvedbi SNRI (angl. SNRI – serotonin norepinephrine re-uptake inhibitor) antidepresivov izboljšala (3).

Pri bolnikih, kjer je bila ugotovljena periferna nevropatska bolečina, so v študiji opravili biopsijo kože in ugotavljali signifikantno redukcijo epidermalnih živčnih vlaken in Meissnerjevih telesc (3).

## DEJAVNIKI TVEGANJA

Kot dejavnike tveganja za pojav bolečine v sklopu PB so opredelili: ženski spol, težo bolezn, depresijo, nižjo starost, prisotnost diskinezij in motorične fluktuacije.

## TIPI BOLEČINE

Obstajajo različne klasifikacije bolečine. Nekateri avtorji jo delijo glede na fazo delovanja levodope, druga klasifikacija loči med parkinsonsko bolečino, ki vključuje motorične fluktuacije, bolečino, povezano z diskinezijami, centralno bolečino in neparkinsonsko bolečino. Delitev je nastala na podlagi odzivnosti bolečine na levodopo. Večina avtorjev se strinja z delitvijo parkinsonske bolečine na mišično-skeletno, distonično, radikularno – nevropatsko, centralno, bolečino v sklopu akatizije oziroma vezano na neugodje (3).

### 1. Mišično-skeletna bolečina

Mišično-skeletna bolečina predstavlja 40–90 % vseh bolečin, ki se pojavljajo v sklopu PB. Bolniki jo opisujejo kot tiščočo, krčevito bolečino. Anatomsko so najpogosteje prizadete vratne mišice, mišice zgornjih udov, paraspinalne mišice in mišice meč. Sklepna bolečina najpogosteje prizadene ramenska sklepa – »frozen shoulder syndrome« (11–80 %), kolka, kolena in gležnje. Bolniki v naši raziskavo so v 50% navajali bolečino na večih anatomskih mestih hkrati, v 19,2% pa jih je bolela noga (Graf 4). Magnetnoresonančne preiskave (MR) ramena so pokazale zadebelitev ovojnice supraspinatusa, spremembe akromioklavikularnih sklepov in subkorakoidni izliv. Spremembe so bile bolj izražene pri bolnikih s hujšo motorično prizadetostjo. Spremembe na malih sklepih rok so na slikovni diagnostiki bile videti kot spremembe, ki nastanejo v sklopu revmatoidnega artritisa, vendar so bile izražene bolj enostransko in brez znakov vnetja (1,3). Vzrok za nastanek bolečine povezujejo z rigidnostjo, akinezijo, ki povzroča predvsem bolečine ponoči, posturalno nestabilnostjo, distonijo in spremembami na sklepih. Lahko jo povzročajo tudi pridružene revmatološke in ortopedske bolezni (1,3). Bolečina, ki je vezana na motorične simptome, je odzivna na terapijo z levodopo. Lahko ima bifazni potek bodisi pred terapijo bodisi ko je učinek levodope v izzvenenju. Distonična bolečina se pojavlja pri 40 % bolnikov, predvsem zgodaj zjutraj pred prvim odmerkom levodope. Tipično prizadene stopalo. Klasifikacija distonične bolečine je vezana na čas nastanka bolečine. Pojavi se lahko, preden začne levodopa delovati ali ko je učinek levodope v izzvenenju, oziroma ko ne deluje več (1,3).

### 2. Visceralna (nociceptivna) bolečina

Pri bolnikih s PB se pogosto pojavljajo gastrointestinalne težave – disfagija, distonični krči analnega sfinktra. Težave so povezane z avtonomno disfunkcijo enteričnega živčnega sistema. Posledično pride do zmanjšane motilitete črevesja in zaprtja (1).

### 3. Nevropatska bolečina

Ločimo dve obliki, in sicer radikularno in centralno bolečino. Radikularna bolečina se pojavlja v 14–35 % in predstavlja bolečino v poteku živčne korenine. Nastane zaradi specifične drže, kifoze in distonije, ki lahko vodi v herniacijo diska (1). Centralna parkinsonska bolečina nastane pri 4–10 % bolnikov. Vzrok za nastanek povezujejo z disfunkcijo bazalnih ganglijev. Motena je talamokortikalna povezava, diencefalonske poti in senzorične poti v bazalnih ganglijih. Bolečina je lahko intermitentna ali persistentna. Bolniki jo opisujejo kot pekočo, krčevito, skelečo. Najpogosteje se pojavlja v udih na strani telesa, ki je bila ob nastanku PB motorično najprej prizadeta. Pogosto se pojavi tudi v genitalijah in v oralnem predelu. Vzroka te bolečine motorični simptomi – rigidnost, distonija, mišično-skeletna bolečina – ne pojasnijo (1). Med raziskavami so ugotavljali značilno višji pojav periferne nevropatske bolečine pri bolnikih s PB, kar pripisujejo povišani vrednosti metilmalonske kisline, ki nastane ob zdravljenju z levodopo (3).

### 4. Druge vrste bolečin

Močne bolečine v kolku ali rami se lahko pojavijo nekaj let pred prvimi motoričnimi simptomi PB. Sama etiologija te bolečine ni natančno določena. Povezujejo jo z mišično-skeletno bolečino, ki jo povzročajo prvi motorični simptomi v zgodnji fazi PB – akatizija, rigidnost, vendar ta teorija v tem primeru zaradi časovnega zamika med nastankom bolečine in prvimi vidnimi motoričnimi simptomi ni potrjena (1). Akatizija je notranja nuja po premiku, ki lahko v hujših primerih povzroča bolečino. Pri 20 % bolnikov s PB se pojavlja sindrom nemirnih nog, ki lahko povzroča bolečine (1). Dodatni vzrok bolečine je lahko tudi depresija (1).

## OČENJEVALNE LESTVICE

Za samo opredelitev bolečine je pomembna natančna anamneza glede tipa, kvalitete in trajanja bolečine, saj na tem temelji simptomatsko zdravljenje. V tesni povezavi s kronično bolečino je tudi kronični stres, ki je definiran kot fizični, kemični ali emocionalni faktor, ki povzroča fizične in mentalne težave ter posledično lahko vpliva tudi na nastanek bolečine. Anamnestično je tako zelo pomemben tudi podatek o le-tem (4,5).

Za samo oceno stopnje bolečine obstaja več ocenjevalnih lestvic. Najbolj poznana in uporabljana je vizualna analogna lestvica – VAS, ki jo predstavlja 10 cm dolga linija, kjer začetek lestvice predstavlja blago bolečino, konec lestvice pa najhujšo možno bolečino. VAS lestvica je bila uporabljena tudi v naši raziskavi (Graf 5). Naslednji instrument za oceno stopnje bolečine je »The brief pain inventory«, ki je bil razvit za bolnike z rakastimi obolenji. Z njim se ocenjuje olajšanje bolečine, kvaliteta bolečine, percepcija bolečine (senzorična komponenta) in dejavnike, ki vplivajo na bolečino (reaktivna komponenta) (5).

Drugi dve ocenjevalni lestvici, ki se uporabljata pri oceni bolečine v sklopu PB, sta »Pain-o-meter (POM)« in »King's PD Pain Scale (KPPS)«. POM je bil razvit za oceno izboljšanja bolečinske simptomatike in obvladovanje akutne in kronične bolečine. Sestavljen je iz 10 cm lestvice VAS in seznama 15 senzoričnih in 11 afektivnih izrazov opisa bolečine (5).

KPPS predstavlja preprosto orodje, kjer bolnik odgovori na 14 vprašanj in oceni moč ter frekvenco bolečine. Specifična je zato, ker oceni bolečino glede na čas nastanka bolečine in trajanje oziroma izzvenevanje učinka levodope (5,6).

## ZDRAVLJENJE BOLEČINE

Pri zdravljenju bolečine v sklopu PB je potreben multidisciplinaren pristop. V prvi vrsti je smiselna predvsem fizikalna terapija, telovadba za vzdrževanje telesne kondicije in moči. Našim bolnikom so bolečino v največji meri olajšala zdravila in gibanje (Graf 7). Simptomatsko zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki je potrebno in učinkovito predvsem ob pridruženih degenerativnih spremembah, revmatskih in ortopedskih boleznih. Predvsem distonija je odzivna na terapijo z levodopo. Kot učinkovita zdravila so se izkazali tudi baklofen, antiholinergiki, benzodiazepini. Pri nastanku fokalne distonije je indicirana uporaba botulina. Globoka možganska stimulacija globusa palidusa in subtalamičnega jedra se je prav tako izkazala kot učinkovita terapija bolečine, ki nastane v sklopu distonije (3,7).

## ZAKLJUČEK

Bolečina, ki se pojavi v sklopu PB, pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Bolniki jo po nekaterih raziskavah, predvsem v zgodnji fazi bolezni, ocenjujejo kot najbolj moteč nemotorični simptom, saj jih pomembno ovira pri vsakodnevnih dejavnostih (9). Tudi naša raziskava je pokazala, da bolnike bolečina pri vsakodnevnem življenju v veliki meri vsaj zmerno ovira. Etiologija bolečine, ki nastane v sklopu PB je raznolika: od mišično-skeletne, nevropatske/radikularne, centralne itd., zato je tudi zdravljenje raznoliko, v prvi vrsti pa predvsem simptomatsko. Glede na večino avtorjev pa je prava parkinsonska bolečina tista bolečina, ki je odzivna na zdravljenje z levodopo.

## LITERATURA

1. Wasner G, Deuschl G. Pains in Parkinson disease – many syndromes under one umbrella. *Nat Rev Neurol* 2012 Apr 17;8(5):284-94.
2. Ford B. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25 Suppl 1:S98-103.
3. Ainhil D, Jankovic J. Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:485-91.
4. Relja M. Parkinsonism and Related Disorders. Clinical rating scales. *Parkinsonism Rel Disord* 2012;18 Suppl 1:229-32.
5. Skogar O, Lokk J. Pain management in patients with Parkinson's disease: challenges and solutions. *J Multidiscip Healthc* 2016;9:469-79.
6. Chaudhuri KR, Rizzo A, Trenkwalder C, Rascol O, Pal S, Martino D, et al. King's Parkinson's disease pain scale, the first scale for pain in PD: An international validation. *Mov Disord* 2015;30(12):1623-31.
7. Tarolli CG, Zimmerman GA, Auinger P, McIntosh S, Horowitz RK, Kluger MB, et al. Symptom burden among individuals with Parkinson disease. *Neurol Clin Pract* 2020;10(1):65-72.

# MOTNJE POŽIRANJA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Tamara Vidakovič

Center za sluh in govor, Vinarska 6, 2000 Maribor

## IZVLEČEK

Motnja požiranja (disfagija) je eden od mnogih simptomov Parkinsonove bolezni (PB). Ker je zgodnje odkrivanje disfagije zelo pomembno za zmanjševanje kliničnih zapletov in zagotavljanje kvalitete življenja bolnikov s PB, želim v prispevku predstaviti pojavnost in glavne simptome disfagije pri PB, načine za odkrivanje in ocenjevanje disfagičnih motenj ter na kratko prikazati potek logopedске obravnave disfagije pri bolnikih s PB.

### Ključne besede

Parkinsonova bolezen, disfagija, prepoznavanje disfagije, logopedska obravnava disfagije

## UVOD

Disfagija je eden izmed mnogih simptomov PB, ki bolnikom močno znižuje kvaliteto življenja in zvišuje stopnjo mortalitete. Njene posledice omejujejo bolnike pri vsakdanjem hranjenju, jim onemogočajo zaužitje peroralnih zdravil, vodijo v izgubo teže in dehidracijo ali celo aspiracijo s posledično aspiracijsko pljučnico. Čeprav je pojavnost disfagije pri PB značilna za kasnejše faze bolezni, ugotavljajo, da se prvi znaki pojavijo že veliko prej, a je motnja požiranja v zgodnji fazi težko prepoznati, saj je lahko disfagija še asimptomatska, samozavedanje bolnikov s PB pa pogosto omejeno (1, 2).

Ker je zgodnje odkrivanje disfagije zelo pomembno za zmanjševanje kliničnih zapletov in zagotavljanje kvalitete življenja bolnikov s PB, želim v prispevku predstaviti postopke za prepoznavanje disfagičnih motenj in glavne značilnosti disfagije pri PB ter na kratko prikazati potek logopedске obravnave disfagije pri bolnikih s PB.

## POŽIRANJE

Požiranje je zapleten fiziološki proces, ki nam omogoča uživanje hrane in tekočine. Namen požiranja ni samo prehod hrane iz ust v želodec, temveč tudi zaščita dihalnih poti pred aspiracijo. V stanju budnosti požiramo slino približno enkrat na minuto, ne da bi se tega pretirano zavedali. Pri hranjenju se frekvenca požiranja poveča na 5-krat in več na minuto, v spanju pa zmanjša na približno 8-krat na uro (3).

Pri požiranju sodelujejo mišice žvekalke, mišice ustnic, lic, ustnega dna, jezika, žrela, požiralnika, posredno pa tudi notranje in zunanje mišice grla (4). Delovati morajo usklajeno in znotraj natančnih časovnih okvirjev (5). Senzorično oživčenje poteka po možganskih živcih V, VII, IX, in X, motorično pa po V, VII, IX, X, XII in živcih cervikalnega pleteža (4).

Izvedbo teh kompleksnih in visoko koordiniranih motoričnih vzorcev nadzorujejo mnoga področja, ki se nahajajo v različnih delih možganov, korteksa, podaljšane hrbtenjače in ponsa (2).

Akt požiranja razdelimo na štiri zaporedne faze: oralno pripravljajno, oralno transportno, faringealno in ezofagealno. Prvi dve sta zavestni, zadnji dve pa refleksni. V pripravljajni fazi ustnice preprečujejo, da bi griljaj hrane ušel iz ust, čeljust in zobje pa z usklajenimi gibi pomagajo jeziku mehanično obdelati in oblikovati bolus. Ko je bolus ustrezne velikosti, oblike in konsistence, da gre skozi žrelo in požiralnik, se prične faza oralnega transporta, v kateri kritični del predstavlja jezik, ki z valujočimi pritiski premakne bolus v področje orofarinksa (1). Z dvigom mehkega neba, ki tvori velofaringealno zaporo in s tem onemogoča zatekanje hrane v nosno votlino, se prične faringealna faza. Medtem ko jezik še naprej kot bat potiska hrano nazaj, pride tudi do skrčenja mišic ustnega dna, ki potegnejo podjezično kost naprej in navzgor. Ker ligamenti povezujejo podjezično kost z grlom, se ob premikih podjezične kosti dvigne tudi grlo, hkrati se poklopec potegne čez vhod v grlo. V tej fazi se dihanje prekine, sprožijo se refleksi za zaščito dihalnih poti, ki se realizirajo v obliki zapore na treh nivojih. Prva je poteg poklopca čez vhod v grlo, druga je primik ventrikularnih gub in tretja primik glasilk, ki se izvede sočasno

s primikom ventrikularnih gub. Relaksacija krikofaringealne mišice vodi v odpiranje zgornjega ezofagealnega sfinktra, medtem ko odprt prehod v požiralnik, batno potiskanje jezika nazaj in dvig grla vplivajo na nastanek negativnega tlaka v faringozofagealnem predelu, ki ob sodelovanju žrelnih zažemalk povzroči zdrs griljaja iz žrela v požiralnik (4). Prične se končna, ezofagealna faza požiranja, v kateri se hrana pod vplivom peristaltike premakne v želodec.

Faringealna in ezofagealna faza potekata tako pri prehodu trde hrane kot pri pitju tekočine približno enako, pripravljalna in transportna pa se pri pitju tekočine in žvečenju hrane nekoliko razlikujeta (3).

Kadar pride do motenega prehoda hrane kjerkoli na poti od ust do želodca, govorimo o motnjah požiranja ali disfagiji. Pojavljajo se lahko v posamični fazi požiranja ali v več fazah hkrati.

## POJAVNOST OROFARINGEALNE DISFAGIJE PRI PB

Podatki o prevalenci orofaringealne disfagije pri bolnikih s PB se pri posameznih študijah razlikujejo. Gibljejo se od 18,5% pa vse do 100% in so odvisni od definicije disfagije, načina merjenja in v katerem stadiju bolezni je bilo ocenjevanje izvedeno.

Da so izraziti simptomi disfagije prisotni v kasnejšem obdobju bolezni, so potrdile mnoge študije. Po subjektivnem navajanju bolnikov, se težave požiranja pojavijo približno 10-11 let od nastanka prvih motoričnih simptomov, vendar so takrat težave že precej napredovale, kar pomeni, da so bile prisotne že veliko prej. Kasnejše študije so potrdile, da je samozavedanje motenj pri bolnikih nezanesljivo in da so blažje do zmerne disfagične motnje prisotne že v zgodnejših fazah bolezni, a jih bolniki, najverjetneje zaradi še delujoče kortikalne kontrole, zmorejo obvladovati s pomočjo kompenzacijskih mehanizmov, medtem ko so težje stopnje disfagije značilne za poznejše faze bolezni (1).

Novejše meta-analize kažejo, da se pri subjektivno pridobljenih podatkih prevalenca disfagije giblje okoli 35%, z uporabo objektivnih meritev (FEES, VFSS) pa se delež disfagije povzpne na 82%.

## UGOTAVLJANJE DISFAGIJE PRI PB

Zgodnja detekcija disfagije in individualna ocena za vsakega bolnika s PB sta nujni, če želimo bolnika pravočasno usmeriti na dodatne klinične in inštrumentalne preiskave in s tem preprečiti zdravstvene zaplete ter izboljšati njihovo kvaliteto življenja (4).

Klinični napovedni dejavniki, ki pri bolnikih s PB visoko korelirajo s težjo stopnjo disfagije, so navedeni v Tabeli 1 in nas opozarjajo na povečano tveganje za aspiracijo.

Tabela 1: Klinični prediktorji za disfagijo (aspiracijo) (4).

Klinični rizični dejavniki
H&Y* >3
UPDRS-III** >26
ITM*** <20/ pomembna nenamenska izguba teže
Demenca
Depresija
Sialoreja, slabša oralna kontrola bolusa
Dizartrija
Trajanje bolezni > 10 let

\* Lestvica Hoehn-Yahr

\*\* Unified Parkinson's Disease Rating Scale-III- Združena ocenjevalna lestvica za PB-III, motorični del

\*\*\* Indeks telesne mase

Za ugotavljanje prisotnosti disfagije je sicer dostopnih veliko vprašalnikov in lestvic, število validiranih protokolov oziroma lestvic, ki bi bili posebej namenjeni specifikam bolnikov s PB, pa je manj (4). V Združeni ocenjevalni lestvici za Parkinsonovo bolezen je klinično vprašanje namenjeno tudi področju požiranja, za temeljitejšo izpraševanje pa sta v literaturi najpogosteje »predlagani« dve lestvici: Swallowing Disturbance Questionnaire (SQL) in Dysphagia -Specific Quality of Life (SWAL-QOL) (1). Tudi triažni preizkus požiranja z vodo je še vedno zelo v uporabi, le da se pri bolnikih s PB svetuje izvedbo s povečano količino vode (90 ml), ker zmorejo manjše količine zadovoljivo manipulirati s pomočjo kompenzacijskih strategij (4).

## ZNAČILNOSTI DISFAGIJE PRI PB

Težave, ki jih bolniki ali njihovi svojci v naši ambulanti največkrat navajajo so:

- nabiranje sline v ustih in slinjenje,
- suha usta,
- pogosto izkašljevanje sline,
- ostajanje hrane v ustih,
- težave pri prehodu hrane iz ust v žrelo in naprej v požiralnik,
- požiranje cele hrane,
- občutek, da hrana ostaja v grlu,
- izkašljevanje, dušenje med hranjenjem ali pitjem,
- težave pri zaužitju tablet,
- podaljšan čas hranjenja,
- občutek, da morajo v hranjenje vložiti veliko truda,
- utrudljivost pri hranjenju.

Na podlagi kliničnega opazovanja in uporabe objektivnih ocenjevalnih metod VFSS (Video Fluoroscopic Swallowing Study) in FEES (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing) so ugotovili, da se znaki disfagije pri PB pojavijo v posamičnih, a tudi v vseh fazah požiranja.



Tabela 2: Značilnosti disfagije pri bolnikih s PB (1,2,6).

<b>Faza požiranja</b>	Pogoste značilnosti
<b>Oralna faza</b>	zmanjšana/povečana produkcija sline
	popuščanje ustne zapore-iztekanje tekočine in hrane
	pomanjkljivo žvečenje-neustrezna priprava bolusa
	zakasneli gibi jezika, tremor
	ponavljajoči se gibi jezika naprej-nazaj
	postopno požiranje po kosih
	uhajanje hrane v žrelni predel že med žvečenjem
	kašljanje, dušenje
	ostanki hrane v ustih
<b>Faringealna faza</b>	zakasnel refleks požiranja
	večkratno požiranje
	zmanjšan dvig hiolaringealnega kompleksa
	znižana senzibiliteta grla
	ostanki hrane v valekulah, piriformnih sinusih
	slabša zapora na nivoju glasilk in ventrikularnih gub
	kašljanje, dušenje
	slabša produktivnost izkašljevanja
	aspiracija
	zmanjšana frekvenca in hitrost spontanega požiranja
<b>Ezofagealna faza</b>	znižana motiliteta
	spazmi
	večkratne kontrakcije

## LOGOPEDSKA OBRAVNAVA MOTENJ POŽIRANJA

V logopedsko obravnavo so bolniki s PB načeloma še vedno napoteni v napredovali fazi težav požiranja. Pričnemo jo z razgovorom o težavah požiranja v katerem nas zanima, kdaj so se težave pričele, katere so glavne značilnosti težav, ali so težave izrazitejše pri določenih konsistencah hrane ali samo pri tekočini, ali so težave prisotne ob vsakem obroku ali samo v fazah izklopa. Zanima nas, koliko časa porabi bolnik za posamezen obrok, pozorni smo na izgubo telesne teže in na pogostnost prebolevanja vnetij spodnjih dihal. Tudi slabše kognitivne funkcije pomembno vplivajo na varno hranjenje, zato pogosto povprašamo tudi po njih (7).

Uvodnemu razgovoru sledi podrobnejša klinična ocena funkcije mišic in struktur, ki sodelujejo pri žvečenju in požiranju z oceno senzibilitete orofacialnega predela. Zatem bo logoped opravil še klinično oceno hranjenja (pitja) in požiranja med posameznim obrokom, pri kateri največkrat uporabljamo Munich dysphagia test (MTD-PB), občasno pa tudi Oceno sposobnosti požiranja po Mannovi (MASA). S klinično logopedsko oceno skušamo natančneje opredeliti učinkovitost hranjenja, ugotoviti morebitno prisotnost disfagičnih simptomov in presoditi, s katerimi postopki je požiranje dovolj varno (7). V kolikor menimo, da hranjenje ni varno, bolnika usmerimo na dodatne, inštrumentalne preiskave požiranja.

Po opravljenem pregledu se na podlagi ugotovitev odločamo za terapevtske ukrepe, ki so usmerjeni v trening orofacialnih mišic in posameznih faz požiranja, v uvajanje ustreznih kompenzacijskih strategij požiranja, v prilagajanje konsistence hrane in gostote tekočine ter včasih tudi v učenje posebnih manevrov požiranja, s katerimi želimo funkcijo požiranja izboljšati ter s tem zmanjšati možnosti aspiracije in njenih posledic.

## ZAKLJUČEK

Znaki motenj požiranja se pri bolnikih pojavijo že v zgodnejših fazah bolezni, a jih bolniki zaradi slabšega samozavedanja navajajo šele kasneje. Da bi preprečili zaplete bolezni, je nujna čim zgodnejša prepoznavna težav in usmeritev bolnikov na nadaljnjo obravnavo. Težave požiranja se pri bolnikih zelo razlikujejo. Gibljejo se od zelo blagih, komaj motečih, pa vse do zelo težkih, ko bolnik ne zmore več preko ust zaužiti potrebno količino hrane, zato mora logopedska obravnavo temeljiti na individualnem pristopu in biti prilagojena težavam posameznega bolnika.

## LITERATURA

1. Kwon M, Lee J-H. Oro-Pharyngeal Dysphagia in Parkinson's Disease and Related Movement Disorders. *J Mov Disord.* 2019 Sep 30;12(3):152–60.
2. Dashtelei AA, Khatoonabadi AR, Bakhtiari J. Therapeutic Approaches to Dysphagia Treatment in Parkinson Disease: A Review. *Arch Neurosci.* 2019;6(4).
3. Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Schefold JC. Dysphagia in the intensive care unit: Epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Critical Care.* 2019.
4. Hočevnar-Boltežar I, Littera picta). Fiziologija in patologija glasu ter izbrana poglavja iz patologije govora. Pedagoška fakulteta; 2008.
5. Lembo AJ. 28/7/2016 Oropharyngeal dysphagia: Etiology and pathogenesis. Up To Date. 2016;
6. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. Vol. 31, *Dysphagia.* Springer New York LLC; 2016. p. 24–32.
7. J.A. S. Swallowing Dysfunctions in Parkinson's Disease. Vol. 134, *International Review of Neurobiology.* 2017.

# PADCI PRI BOLNIKIH S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Tadeja Hernja Rumpf

*Inštitut za fizikalno in rehabilitacijsko medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Padci pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (PB) predstavljajo velik zdravstveni problem, so vzrok zmanjšane zmoglosti, izgube samostojnosti in kvalitete življenja. Namen raziskave je bil prepoznati napovedne dejavnike tveganja za padce pri bolnikih s PB. V prospektivno raziskavo je bilo vključenih 45 bolnikov, ki so bili deležni nevrorehabilitacije na Inštitutu za fizikalno in rehabilitacijsko medicino (IFRM). Primerjali smo bolnike, ki so padli in bolnike, ki niso padli v času obravnave.

66,6% bolnikov je padlo v času obravnave. Trajanje bolezni, napredovala bolezen, upad kognitivnih sposobnosti, težave v ravnotežju in prisotnost zamrznitev med hojo so bili napovedni dejavniki za padce. Padci pri bolnikih s PB so pogosta težava. Pomembno je ugotoviti vzrok padcev in potencialne dejavnike tveganja.

### Ključne besede

Parkinsonova bolezen, padci, dejavniki tveganja

## UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična, počasi napredujoča neurodegenerativna bolezen, ki sčasoma povzroči motnje hoje in ravnotežja. Spremenjen vzorec hoje zaznamujejo predvsem počasni, kratki in podrsavajoči koraki, sključena drža, zmanjšano ali odsotno gibanje rok, težave s pričetkom hoje in obračanjem ter zmanjšan obseg gibljivosti v sklepih spodnjih udov (1-3). Morris in sodelavci so ugotovili, da se počasna hoja pojavi v povezavi z zmanjšano kadenco (število korakov na minuto) in daljšim trajanjem faze dvojne opore, težave pa se z napredovanjem bolezni stopnjujejo, kar vodi do izgube samostojnosti in večje možnosti za padce (4). Med hojo se začno pojavljati nenadne »zamrznitve« (bolnik se ustavi in ne more nadaljevati hoje). Ob pojavu zamrznitve so stopala za težiščem telesa, kar posledično prispeva, da bolnik dela številne kratke in hitre korake, zaradi katerih lahko pride do padca (5). Zamrznitve so prisotne pri 26% bolnikov v začetni fazi in pri 80% bolnikov v pozni fazi PB (6). Prav tako jih povezujejo z okvaro izvršilnih funkcij, ki zajemajo motnje pri odzivnosti, deljeni pozornosti, preusmerjanju pozornosti ter vidni in prostorski zaznavi (7).

Padec je vsak nenačrtovan dogodek, ko se bolnik znajde na tleh ali na neki drugi nižji površini, tudi, če ga nismo neposredno videli pasti. Da je bolnik padel, se šteje, če pade ali zdrsne s postelje, zdrsne s stola ali straniščne školjke ali invalidskega vozička na tla, se spotakne, zdrsne, izgubi ravnotežje ali kako drugače pade pri hoji ali bolnika najdemo na tleh oziroma ga moramo kljub poskusu zadržanja položiti na tla (8,9). Pri bolnikih s PB so padci približno dvakrat pogostejši v primerjavi s starejšimi ljudmi brez nevrološkega obolenja (10). Padci pri bolnikih s PB predstavljajo velik zdravstveni problem, so vzrok zmanjšane zmoglosti, izgube samostojnosti in kvalitete življenja. Prospektivne raziskave kažejo, da bodo bolniki s PB padli vsako leto med 45% in 68%. Med temi bo velik delež (50%-86%) bolnikov padel večkrat (11). Pojavnost zlomov kolka je pri bolnikih s PB štirikrat višja v primerjavi s starejšimi ljudmi enake starosti brez PB (12). Večina padcev se zgodi med hojo, med spreminjanjem položajev ali ko je potrebna dvojna pozornost. Opisani so različni dejavniki tveganja za padce pri splošni starejši populaciji, ki so lahko notranji in zunanji. Med notranje uvrščamo motnje gibanja (predvsem motnje ravnotežja), starost (sprememba moči in odzivnosti), padec v anamnezi, upad kognitivnih sposobnosti, depresijo in zaznavne motnje. Med zunanje dejavnike tveganja za padce uvrščamo zlasti uživanje nekaterih skupin zdravil (uspavala, antidepresivi, antiepileptiki, pomirjevala, analgetiki) in okoljske dejavnike (tuje okolje, slaba razsvetljava, mokra tla, stopnice, nepravilna obutev, dolge razdalje, neuporaba potrebnih medicinskih pripomočkov). Z več dejavniki tveganja možnost za padec narašča. Med najmočnejše dejavnike tveganja za padce pri bolnikih s PB prištevajo predhodni padci v anamnezi, napredovala bolezen, prisotnost zamrznitev pri hoji, strah pred padci, motnje gibanja in upad kognitivnih sposobnosti (11). Obstaja več različnih raziskav, ki so ugotavljale dejavnike tveganja za padce pri bolnikih s PB, vendar zanesljivih napovedovalcev padcev še vedno primanjkuje (9-11,13).

Namen raziskave je bil ugotoviti napovedne dejavnike tveganja za padce pri bolnikih s PB.

## BOLNIKI IN METODE

V prospektivno raziskavo so bili vključeni bolniki s PB, ki so bili v obdobju od januarja 2018 do decembra 2019 na Inštitutu za fizikalno in rehabilitacijsko medicino v UKC Maribor (IFRM UKC MB) deležni nevrološke rehabilitacije. Izključitveni kriteriji so bili bolniki v zelo napredovali bolezni in nezmožni hoje. Bolnike smo razvrstili v dve skupini – na tiste, ki so padli in na tiste, ki niso padli v času obravnave.

Analizirali smo demografske značilnosti bolnikov (starost, spol, trajanje bolezni, predhodni padci v anamnezi). Za oceno kognitivnega funkcioniranja smo uporabili test Kratek preizkus spoznavnih sposobnosti, KPSS (angl. Mini Mental State Examination). Bolnike smo ocenili s testi: Enotna lestvica za Parkinsonovo bolezen- motorični del (angl. Unified Parkinson Disease Rating Scale, UPDRS III), s Hoehn in Yahr lestvico, časovno merjeni test vstani in pojdi (angl. Timed Up and Go Test- TUG), Bergovo lestvico za oceno ravnotežja (angl. Berg Balance Scale, BBS), uporabili smo Vprašalnik o zamrznitvah pri hoji, kjer smo upoštevali seštevek tretjega do šestega vprašanja (angl. Freezing of gait questionnaire- FOG-Q). Zanimala nas je tudi uporaba medicinskih pripomočkov pri hoji.

Za primerjavo povprečnih vrednosti med skupinama bolnikov, ki so padli in bolnikov, ki niso padli v času obravnave smo pri normalno porazdeljenih spremenljivkah uporabili Student t- test za neodvisne vzorce, test Mann Whitney pa za spremenljivke, ki niso bile normalno razporejene. Za primerjavo med kategoričnimi spremenljivkami smo uporabili hi- kvadrat test. Mejo statistične značilnosti smo postavili pri  $p < 0,05$ . Podatke smo statistično analizirali s programom SPSS 20.0 za Windows.

## REZULTATI

Od januarja 2018 do decembra 2019 je v raziskavi sodelovalo 45 bolnikov s PB. Povprečna starost bolnikov je bila 70,2 leti (SD= 7,28), delež moških bolnikov je bil 71,2%, delež ženskih pa 28,8%. Ugotovili smo, da je 30 bolnikov od 45 (66,6%) padlo v času obravnave, 15 bolnikov (33,3%) pa v času obravnave ni padlo. Tabela 1 prikazuje razlike med bolniki, ki so padli in bolniki, ki niso padli v času obravnave.

Tabela 1: Primerjava v dosežkih testov pri bolnikih, ki so padli in bolnikih, ki niso padli v času obravnave.

	Bolniki, ki so padli (n=30)	Bolniki, ki niso padli (n=15)	Vrednost p
Starost (SD) leta	71 (2,8)	69,4 (2,4)	0,067
Spol (% moški)	23 (76,7 %)	9 (60 %)	0,304
trajanje bolezni –leta (SD)	6,17 (0,9)	3,87 (0,7)	<b>&lt;0,001</b>
Predhodni padci v anamnezi (da, %)	25 (83,8 %)	8 (53,3 %)	0,700
UPDRSIII (SD)	19,7 (1,6)	14,7 (1,1)	<b>&lt;0,001</b>
KPSS (SD)	26,0 (1,7)	28,2 (0,8)	<b>&lt;0,001</b>
TUG (SD)	13,3 (1,0)	7,7 (0,7)	<b>&lt;0,001</b>
BBS (SD)	50,6 (1,5)	54,7 (1,2)	<b>&lt;0,001</b>
H&Y (SD)	2,8 (0,4)	2 (0,5)	<b>&lt;0,001</b>
uporaba medicinskih pripomočkov (da, %)	16 (53,3 %)	3 (20,0 %)	0,540
FOG (SD)	5,0 (0,8)	1,3 (0,5)	<b>&lt;0,001</b>

Legenda: pri številskih spremenljivkah je navedeno povprečje in v oklepajih standardna deviacija SD- standardna deviacija; p – stopnja statistične pomembnosti

Bolniki, ki so padli v času obravnave imajo statistično pomembno daljše trajanje bolezni. Pri njih so prisotni tudi predhodni padci, vendar razlika ni bila statično pomembna. Večjih razlik v starosti in spolu ter uporabi medicinskih pripomočkov med bolniki, ki so padli in bolniki, ki niso padli v času obravnave, ni bilo.

Povprečna ocena UPDRS- III pri bolnikih, ki so padli v času obravnave je bila 19,7 točk, v primerjavi z bolniki, ki niso padli pa 14,7 točk. Razlika je bila statistično pomembna. Prav tako je prišlo do statistično pomembnih razlik v dosežkih pri vseh drugih testih (KPSS, TUG, BBS, FOG) ( $p < 0,001$ ).

## RAZPRAVA

Raziskava je pokazala statistično pomembne razlike med bolniki s PB, ki so padli in bolniki, ki niso padli v času obravnave. Podobno z ugotovitvami drugih avtorjev (10,11,13), imajo bolniki, ki so padli, statistično pomembno daljše trajanje bolezni, večjo oceno stopnje obolenja oziroma napredovalo bolezen ter prisotnost zamrznitev med hojo. Prav tako imajo bolniki z večjim upadom kognitivnih sposobnosti večje tveganje za padce (13). Petindvajset bolnikov od tridesetih, ki so padli v času obravnave, je navajalo predhodne padce, medtem ko je osem bolnikov od petnajstih, ki v času obravnave niso padli, navajalo prav tako predhodne padce v anamnezi. Presenetljivo je, predhodni padci v anamnezi niso bili statistično značilni za večje tveganje za padce kot je bilo ugotovljeno v številnih predhodnih raziskavah (13, 14). Najverjetneje je bil naš reprezentativni vzorec premajhen. Okvara kognitivnih funkcij je bila napovedni dejavnik za padce. To je zelo pomembno, saj je demenca pogosta težava pri bolnikih s PB. Naša raziskava ima nekaj slabosti. Nismo vključili spremenljivk kot so hitrost hoje, kadenca, dnevni odmerek dopaminergičnih zdravil in pojav depresije. Smiselno bi bilo, da bi nadaljnje raziskave le- to vključile.

## ZAKLJUČEK

Padci pri bolnikih s PB so pogosta težava. Trajanje bolezni, večja ocena stopnje obolenja oziroma napredovala bolezen, prisotnost zamrznitev med hojo in bolniki z večjim upadom kognitivnih sposobnosti imajo večje tveganje za padce. Zavedamo se, da moramo pri bolnikih, ki padejo, ugotoviti vzrok padcev in potencialne dejavnike tveganja.

## LITERATURA

1. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-39.
2. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism. A prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18:275-8.
3. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368-76.
4. Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1994; 57:1532-1534.
5. Snijders AH, Haaxma CA, Hagen YJ, Munneke M, Bloem BR. Freezer or non-freezer: Clinical assessment of freezing of gait. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18 (2):149-154.
6. Peterson DS, Horak FB. Effects of freezing of gait on postural motor learning in people with Parkinson's disease. *Neuroscience* 2016;334: 283-289.
7. Vercruyse S, Devos H, Munks L, Spildooren J, Vandenbossche J, Vandenberghe W et al. Explaining freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(13):1644-1651.
8. Morse JM, Morse RM, Tylko SJ. Development of a scale to identify the fall-prone patient. *Can J Aging* 1989; 4:366-367
9. Aberg AC, Lundid-Olsson L, Rosendahl E. Implementation of evidence-based prevention of falls in rehabilitation units: a staff's interactive approach. *J Rehabil Med* 2009;41: 1034-1040.
10. Custodio N, Lira D, Herrera-Perez E, Montesinos R, Castro-Suarez S, Cuenca- Alfaro J et al. Predictive model for falling in Parkinson disease patients. *eNeurologicalSci* 2016; 5: 20-24.
11. Pelicioni PHS, Menant JC, Latt MD, Lord SR. Falls in Parkinson's Disease Subtypes: Risk Factors, Locations and Circumstances. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16:2216.
12. Walker RW, Chaplin A, Hancock RL, Rutherford R, Gray WK. Hip fractures in people with idiopathic Parkinson's disease: Incidence and outcomes. *Mov Disord* 2013; 28:334-340
13. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, Walker RW. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 2002;72:721-725.
14. Bloem BR, Grimbergen YA, Cramer M, Willemsen M, Zwiderman AH. Prospective assessment of falls in Parkinson's Disease. *J Neurol* 2001; 248: 950-958.

# ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE PARKINSONOVE BOLEZNI Z DUODOPO V UKC MARIBOR

Marjetka Ornik Košan, Melanija Kovačič, Marija Menih  
 Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor,  
 Ljubljanska 5, 2000 Maribor

## IZVLEČEK

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična, napredujoča, nevrodegenerativna bolezen možganov. Bolnik s PB ima poleg motoričnih znakov tudi nemotorične težave, ki se z napredovanjem bolezni stopnjujejo. V napreduvali fazi bolezni postane obvladovanje bolezni zahtevnejše, saj peroralna zdravila kljub številnim kombinacijam ne učinkujejo dovolj (1). Pojavijo se motorična nihanja, prezgodnji izklopi, nehoteni gibi, izrazijo se tudi nemotorične težave. V takih primerih preidemo na eno od treh pri nas že uveljavljenih metod zdravljenja: subkutana infuzija dopaminskega agonista apomorfin ali vnos levodope v obliki gela v tanko črevo preko gastrostome ali pa se skupaj z bolnikom odločimo za nevrokirurško zdravljenje, to je globoko možgansko stimulacijo. Decembra 2008 smo na Oddelku za nevrološke bolezni v Univerzitetnem kliničnem centru Maribor (UKCM) pričeli zdraviti bolnike z Duodopo. Do danes smo na tovrstno terapijo uvedli 53 bolnikov.

## Ključne besede

Parkinsonova bolezen, terapija z Duodopo, vstavitvev PEG-a in jejunalne sonde, edukacija

## UVOD

Razumevanje in zdravljenje PB je v zadnjih dveh desetletjih zelo napredovalo. Vsa zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje PB so simptomatska. Z obstoječimi zdravili zmanjšujemo bolezenske znake in delno upočasnimo napredovanje bolezni. S sodobnimi pristopi zdravljenja lahko bistveno vplivamo na potek bolezni in kakovost življenja bolnikov ter njihovih svojcev. Z napredovanjem bolezni je s peroralno terapijo vedno težje ohraniti stabilno koncentracijo levodope v krvi. Potrebno je izbrati drugačen način zdravljenja, takšen, ki bo omogočal čim bolj učinkovit nadzor simptomov (1). Za bolnike z napreduvalo PB imamo na voljo tri oblike kontinuiranega zdravljenja: podkožno dopaminergično zdravljenje z apomorfinom, vnos levodope v obliki gela v tanko črevo preko gastrostome (Duodopa) ter globoko možgansko stimulacijo (GMS) (1). Odločitev glede izbire oblike zdravljenja je vedno individualna. Izbira temelji na klinični presoji nevrologa in želji bolnika. Kadar se odločimo za zdravljenje s kontinuiranim dovajanjem levodope/karbidope preko perkutane gastrostome s pomočjo črpalke, je pogoj sodelovanje svojcev in urejeno socialno okolje. V UKC MB smo na Oddelku za nevrološke bolezni uvedli prvega bolnika na intrajejunalno infuzijo z Duodopo decembra 2008. Do danes beležimo 53 bolnikov uvedenih na Duodopo. Trenutno se na našem oddelku z Duodopo zdravi 27 bolnikov. Naše izkušnje so pokazale, da je kontinuirano zdravljenje z intrajejunalno infuzijo Duodope uspešno in dokaj varno. Prispeva k izboljšanju kvalitete življenja bolnikov in razbremenitvi njihovih svojcev. Tovrstno zdravljenje izboljša motorične in nekatere nemotorične težave, bolniki pridobijo na samostojnosti pri vsakodnevnih opravilih.

## ZDRAVLJENJE NAPREDOVALE PARKINSONOVE BOLEZNI Z DUODOPO V UKC MARIBOR

Duodopa je zdravilo levodopa v obliki intestinalnega gela, pakirano v plastični kaseti volumna 100 ml. 1ml gela vsebuje 20 mg levodope in 5 mg karbidope. Dolgoročna uporaba Duodope poteka s pomočjo prenosne črpalke, ki gel aplicira neposredno v dvanajstnik ali zgornji jejunum po stalni intestinalni sondi, ki poteka skozi perkutano endoskopsko gastrostomo (PEG) (2-5). Z uvajanjem tovrstne terapije smo pričeli leta 2008. Potrebno je bilo izobraževanje kadra, ki sodeluje v samem procesu zdravljenja z Duodopo. Dve diplomirani medicinski sestri z Oddelka za nevrološke bolezni sta novembra 2008 opravili pet-dnevno izobraževanje v Hannoveru in pridobili potrebna znanja za tovrstno zdravljenje. V veliko pomoč na samem začetku so nam bili kolegi z Nevrološke klinike

KC Ljubljana, ki so z zdravljenjem z Duodopo pričeli že leta 2006. Z že pridobljenimi izkušnjami so nam olajšali pot vpeljevanja nove oblike zdravljenja. Zdravljenje napredovale oblike PB, ki se odziva na levodopo, ko razpoložljive kombinacije, ter višji odmerki zdravil ne prinesejo zadovoljivega uspeha in ko bolezen spremljajo motorična nihanja, izklopi ter diskinezije, vse to so indikacije za zdravljenje z Duodopo. Nevrolog se odloči za zdravljenje z Duodopo, kadar so izpolnjene klinične indikacije, pri tem upošteva tudi željo bolnika in svojcev. Parkinsonska sestra opravi razgovor z bolnikom in njegovimi svojci, bolnika seznanji z postopkom uvajanja terapije ter bolniku priskrbi ustrezno literaturo. Organiziramo tudi srečanje bolnika z drugim bolnikom, ki se zdravi z Duodopo že dlje časa. Takšno soočanje, brez prisotnosti zdravstvenega osebja, je velikokrat odločilno in bolniku olajša odločitev. Pomemben kriterij pri ugotavljanju primernosti bolnika za Duodopo so svojci in njegova družina. Njihova podpora ter pripravljenost in sposobnost svojcev za sodelovanje ter urejene socialne razmere so ključnega pomena. V posebnih primerih, ko je vprašljivo kognitivno in psihično stanje bolnika, konzultiramo klinično psihologinjo ali psihiatra. V primeru da obstaja dvom glede urejenosti socialnih razmer v domačem okolju, vključimo tudi socialno delavko. Kadar je bolnik varovanec doma ali načrtuje namestitev v dom, vzpostavimo sodelovanje z osebjem v domu.

Nevrolog predstavi kandidata za zdravljenje z intrajejunalno infuzijo z gelom Duodopa, ekstrapiramidnemu timu. Člani tima so: nevrologi s subspecialističnim poznavanjem PB, medicinske sestre z usmerjenim znanjem PB, fizioterapevtka, delovna terapevtka, psihiater, socialna delavka, logopedinja, psihologinja, dietetičarka, gastroenterolog.

## TESTNO OBDOBJE

Da se izvede testiranje zdravila pri bolniku, ga za nekaj dni sprejmemo na Oddelek za nevrološke bolezni. Odziv na Duodopo preverimo tako, da bolniku 3 do 5 dni dovajamo kontinuirano infuzijo levodope/karbidope preko začasno vstavljene nazo-gastro-jejunalne sonde. Za aplikacijo Duodope se uporablja ustrezna črpalka (2-5). Duodopa se uvaja kot monoterapija. Celotni dnevni odmerek Duodope predstavlja tri posamično prilagojene odmerke. Preden začnemo testirati bolnika je potrebno določiti jutranji odmerek, dnevni pretok in dodatni odmerek. Jutranji odmerek se preračuna glede na bolnikov predhodni jutranji vnos levodope, dnevni pretok oziroma pretok za neprekinjeno vzdrževanje pa mora temeljiti na predhodnem dnevnem vnosu levodope. Dvanajst ur po vstavitvi cevke preko nosu v tanko črevo, preverimo z rentgenskim slikanjem lego cevke. V tem času peristaltika črevesja potegne konico sonde na željeno mesto, to je v dvanajstnik oziroma začetni del tankega črevesa. Med testiranjem opazujemo in beležimo bolnikovo počutje, izvajamo motorično oceno po UPDRS-III (angl. UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Med testiranjem individualno prilagajamo odmerke. Želimo doseči čim boljši motorični odziv. Med tem časom bolnika in svojce seznanimo z načinom zdravljenja. Naš cilj je, da dosežemo optimalen učinek zdravila in da se bolnik tudi sam prepriča o pozitivnem učinku zdravljenja. Običajno je bolnik po testnem obdobju odpuščen domov. Skupaj z bolnikom in svojcem se odločimo za poseg, ki ga opravimo v operacijski dvorani v sodelovanju z gastroenterologi in anesteziologi. Bolnik pred posegom opravi laboratorijske preiskave krvi (osnovni laboratorij, koagulogram, krvna skupina), EKG in rentgensko slikanje pljuč. V tem času pridobimo mnenje od anestezista. Ko pridobimo datum za poseg s strani gastroenterologa in anesteziologa, sprejmemo bolnika en dan pred posegom na oddelek. Bolnika ustrezno pripravimo na poseg. Zvečer pred posegom prejme preventivno ciprofloksacin 400 mg/12h intravensko in z antibiotikom nadaljuje še 2-3 dni po posegu. Bolnik mora biti pred posegom tešč. Posebej opozorimo bolnike naj dan pred operacijo uživajo le tekočo hrano ter odsvetujemo uživanje sveže zelenjave.

## VSTAVITEV PEG-A IN JEJUNALNE SONDE

Bolnik jutraj prejme tableto levodope, ustrezno premedikacijo s strani anesteziologa in intravenozno hidracijo. Poseg se izvaja pod kontrolo anesteziologa, ki skrbi za ustrezno sedacijo bolnika. Gastroenterolog - endoskopist uvede endoskop skozi usta v želodec in ga ustrezno razpihne, z insulflacijo zraka. Na sprednji steni želodca gastroenterolog določi pozicijo stome, nato prereže kožo in z iglo, z mandrenom prebode trebušno ter želodčno steno, uvede vodilno žico v želodec, kjer jo endoskopist ujame z zanko in jo skupaj z aparatom izvleče. Preko vodilne žice skozi usta uvedemo sondo PEG-a, ki jo operater s stiščkom fiksira na kožni strani. Preko sonde uvedemo jejunalni kateter, ki ga s pomočjo endoskopa s kleščicami potisnemo globoko v dvanajstnik. Z aplikacijo gela Duodope skozi perkutani jejunalni kateter pričnemo takoj po posegu, običajno že kar v operacijski sobi.

V vseh teh letih, odkar smo pričeli z tovrstnim zdravljenjem, smo pridobili precej izkušenj. Več let smo izvajali posege – vstavitev PEG-a in namestitvev jejunalne sonde v splošni anesteziji. Izkazalo se je, da lahko povzroči splošna anestezija pri nekaterih bolnikih s PB psihotično stanje in zmedenost. V izogib neprijetnih stranskih učinkov splošne anestezije, se sedaj posegi izvajajo praviloma v blagi sedaciji, izjemoma v splošni anesteziji, kadar bolnikovo stanje (zaradi nemira, agitacije) preveč ovira in onemogoča sam poseg. Poznamo redke primere, ko pri bolnikih posegi niso bili izvedeni zaradi ostankov hrane v želodcu. Bolnik s PB potrebuje zaradi upočasnjene peristaltike in posledično nagnjenosti k obstipacijam pred posegom dlje časa za čiščenje. Po posegu prejme intravenozno infuzijo, po 6 urah lahko dobi čaj v manjših količinah, za večerjo pa čisto juho. Prvi dan po posegu preide na OP-I dieto, nadaljujemo z OP-II dieto, sledi lahka hrana.

Po posegu večino časa posvetimo edukaciji bolnika in svojcev. Bolnika in skrbnika seznanimo z zdravilom Duodopa, glede nabave in shranjevanja. Poučimo jih o negi stome in mobilizaciji cevke. Naučimo jih rokovanja s črpalko (menjava baterij, čiščenje črpalke). Seznanimo jih z morebitnimi zapleti sistema (PEG, sonda, črpalka). Pri zdravljenju PB z intrajejunalno aplikacijo gela Duodope v jejunum so nekateri tehnični zapleti pričakovani. Zaradi same pozicije jejunalne sonde v črevesu in peristaltike, ki je pri bolnikih s PB različno aktivna, so mehanski zapleti s sondo možni. Sonda se lahko premakne iz tankega črevesa v želodec in povzroči slabši motorični odziv. Lahko se prepogne, zamaši ali zavozla.

Od leta 2008 do danes smo na našem oddelku uvedli 53 bolnikov na intrajejunalno aplikacijo z gelom Duodopa. Od teh je 26 bolnic in 27 bolnikov. Povprečna starost bolnic ob uvedbi na zdravilo Duodopa je 69,9 let, povprečna starost bolnikov pa znaša 65,59 let. Najstarejša bolnica je bila stara ob uvedbi 89 let, najstarejši bolnik 84 let, najmlajši bolnik 39 let. Najdlje, 9 let, je na Duodopi bolnik, kateremu je bila tovrstna terapija vpeljana pri 55 letih, januarja 2011.

## ZAKLJUČEK

Za bolnike z napredovalo PB pogosto ni dovolj le zdravljenje z zdravili, pomembna je celostna oskrba z multidisciplinarnim pristopom. Z dobrim sodelovanjem lahko strokovnjaki v timu za ekstrapiramidne bolezni izboljšajo kakovost življenja bolnikov in njihovih svojcev. Dobro sodelovanje vseh strokovnjakov v timu je ključnega pomena za uspešno obvladovanje vseh izzivov, povezanih s PB. Zdravljenje napredovale oblike PB z intrajejunalno infuzijo gela Duodope se je izkazalo kot učinkovito. Bolnikom se izboljšajo motorični in nekateri nemotorični simptomi bolezni (4,5).

Poznavanje in soočenje z morebitnimi pričakovanimi in nepričakovanimi zapleti je ključno za oblikovanje novih in boljših smernic zdravljenja PB. V zadnjih 12 letih smo uvedli na Duodopo 53 bolnikov. Glede na pridobljene izkušnje se poslužujemo dobrih praks v boju proti zapletom. Prepoznavanje in reševanje zapletov povezanih s samim zdravljenjem zahteva stalno pripravljenost zdravnika-nevrologa in parkinsonske sestre, kar je velikokrat težko zagotoviti. Velik poudarek pri zdravljenju z Duodopo posvečamo izobraževanju bolnikov in njihovih svojcev. Aktivno sodelujemo tudi z osebjem v domovih, kjer so nameščeni naši bolniki. Zdravljenje PB s kontinuirano infuzijo z Duodopo zahteva od bolnika, še bolj pa svojcev zelo aktivno vlogo. Izobražen bolnik, ki pozna dinamiko svoje bolezni, obvlada rokovanje s črpalko, bo v primeru zapletov odregiral pravilno in mirno. Dobra edukacija bolnika in svojca, je dobra naložba za uspešno in dolgotrajno zdravljenje s čim manj zapleti.



## LITERATURA

1. Giugni JC, Okun MS. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2014 Aug;27(4):450-60.
2. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*. 2006; 6: 1403–11.
3. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet neurology*. 2014;13(2):141–9.
4. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 151–66.
5. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/ carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 1079–85.

# RAZDELITEV NEURODEGENERATIVNIH BOLEZNI

Jure Potočnik

*Splošna Bolnišnica Jesenice, Cesta maršala Tita 112, 4270 Jesenice*

## IZVLEČEK

Nevrodegenerativne bolezni zajemajo široko paleto klinično in patološko raznolikih entitet, med drugimi Alzheimerjevo bolezen, Parkinsonovo bolezen in amiotrofično lateralno sklerozo, za katere je značilna napredujoča nevrodegeneracija. Povezane so s kopičenjem bolezensko spremenjenih beljakovin v značilnih anatomskih področjih, ki povzročajo okvaro možganskih funkcij. Te se odražajo v raznoliki klinični sliki, kjer so v ospredju lahko motnje spoznavnih sposobnosti ali gibanja. Zaradi kompleksnosti patofiziološkega mehanizma za zdaj ostajajo enigma tarčnim terapevtskim metodam, ki bi potencialno lahko zavrle naravni potek bolezni.

### Ključne besede

Nevrodegenerativne bolezni, nevrodegeneracija, nevroznanost, možganska plastičnost, spoznavne sposobnosti, motnje gibanja

## UVOD

Nevrodegeneracija je prisotna pri večini bolezni osrednjega živčevja. Njena osnovna patološka značilnost je izguba funkcije in strukture nevronov, ki vodi v propad teh nenadomestljivih celic in posledičen razrast podpornega možganskega tkiva, ti. reaktivna astroglioz (1). Je fiziološki odgovor tkiva, v predelu možganskih lezij, nastalih po možganski kapi in v sklopu multiple skleroze, ali pa gre za napredujoč proces, ki je značilen za nevrodegenerativne bolezni. Slednje so posledica raznolikih okvar, kjer pride do kopičenja različnih beljakovin s spremenjenimi fizičnimi in kemičnimi lastnostmi v možganskem tkivu. Trenutno predstavljajo eno izmed največjih groženj za sodobnega človeka, saj so, razen redkih izjem, neozdravljive. Povezane so s staranjem prebivalstva, kot denimo Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen, z genetskimi motnjami, kot so Huntingtonova bolezen in spinocerebelarne ataksije, ali povzročene s prioni. Njihov klinični fenotip je raznolik in se med boleznimi pogosto prekriva (2). Nekatere povzročijo predvsem okvaro spoznavnih sposobnosti, druge vplivajo na motnje gibanja, v večini pa gre za kombinacijo okvar različnih funkcionalnih sistemov. Prispevek je namenjen predstavitvi osnov razumevanja bolezenskega procesa, okvirni razvrstitvi in opisu skupnih značilnosti ter pomembnih razlik med temi raznolikimi in kompleksnimi boleznimi osrednjega živčevja.

## RAZVOJ NEVROZKANOSTI

K današnjemu razumevanju delovanja možganov in posledično nastanka nevrodegenerativnih bolezni je ključna radovedna narava človeka. Že v davni preteklosti so se misleci nenehno spraševali o namenu lastnega obstoja, o pomenu čustev, govora, zakaj čutimo in kaj omogoča gibanje. Razvijati se je začela nevroznanost, katere začetki segajo v dobo starega Egipta pred več kot 3000 leti (3). V poteku zgodovine se je pogled na možgane in njihovo patologijo nadgrajeval in nam na začetku 19. stoletja postregel s prvim fenomenološkim opisom bolezni, ki jo danes imenujemo Parkinsonova bolezen. Angleški nevrolog James Parkinson je objavil članek z naslovom *An Essay on the Shaking Palsy* (4). Skoraj 100 let kasneje mu je sledil Alois Alzheimer, ki je neslavno predstavil presenilno demenco. Ubogega Aloisa so poslušalci skoraj vrgli iz odra, da bi slišali o kompulzivni masturbaciji naslednjega predavatelja, danes pa njegovo odkritje predstavlja najpogostejšo obliko nevrodegenerativne bolezni – Alzheimerjevo bolezen (5).

Z napredkom znanosti so se do danes razvile moderne tehnike slikovne diagnostike, in sicer računalniška tomografija (CT), magnetna resonanca (MR), nevrofiziološke preiskave in druge funkcionalne preiskave ter novejšje imunohistokemijske tehnike, ki so nam omogočile še bolj poglobljeno razumevanje možganov (6). S pomočjo računalniške tehnologije in študij na celičnih kulturah in živalskih modelih se sodobni nevroznanstveniki

želijo čim bolj približati delovanju možganov kot celoti. Ta organ trenutno razumemo kot skupek centrov, ki so med seboj povezani s kompleksnimi povezavami in tvorijo nevronske mreže (7). To so dinamične funkcionalne povezave, ki se med razvojem možganov spreminjajo – fenomen plastičnosti možganov (8).

## PLASTIČNOST MOŽGANOV

Mnogi znanstveniki predvidevajo, da naj bi ravno plastičnost možganov igrala osrednjo vlogo pri nastanku neurodegenerativnih bolezni (9–11). Vemo, da so možgani najbolj plastični v obdobju odraščanja, ko se krepijo ključne mrežne povezave za prilagoditev na določeno okolje. Na primer pticam plenilkam se med odraščanjem najbolj razvijejo vidni centri in povezave med njimi z namenom, da bi opazile več sto metrov oddaljen plen, medtem ko dobro razvit sluh miši omogoča pravočasno iskanje zavetja.

Podobno kot pri živalih je plastičnost najpomembnejši proces pri razvoju človeških možganov. Nanjo vplivajo genetski in okoljski dejavniki, ki spodbujajo kompleksne fiziološke procese in s tem modelirajo nevronske mreže. V obdobju največje plastičnosti možganov so le-ti najbolj podvrženi spremembam homeostaze, ki kasneje v življenju vodijo v neurodegeneracijo. V prid hipoteze o možganski plastičnosti govori tudi dejstvo, da se bolezenski procesi kopičenja spremenjenih beljakovin v možganih začnejo in potekajo že mnogo pred klinično manifestacijo značilnih simptomov – dokaz likvorskih biomarkerjev za Alzheimerjevo bolezen pri asimptomatskih genetsko obremenjenih posameznikih (12). Področja možganov, ki so občutljivejša na motnje v procesu razvoja, so kasneje tudi najhitreje prizadeta. Ta so med drugim olfaktorni bulbus, ki je lahko okvarjen v predstopnjah Parkinsonove bolezni (11), in hipokampus. Hipokampalna atrofiya je povezana z začetnimi spremembami v sklopu Alzheimerjeve bolezni (9).

## PATOLOŠKE OSNOVE

Proces neurodegeneracije je kompleksen preplet patoloških mehanizmov, katerih končni rezultat je izguba funkcije in smrt živčnih celic ter reaktivna astroglia. Skupen je vsem neurodegenerativnim boleznim, kjer do pojava značilnih sprememb pride pred pričakovano degeneracijo v sklopu fiziološkega procesa staranja (13). Prav tako se bolezenski proces razlikuje od možganske degeneracije v predelu omejenih lezij, povzročenih zaradi znanih patofizioloških mehanizmov – hipoksija, okužbe, avtoimunost, strupi.

Pri neurodegenerativnih boleznih pride do spremembe funkcije ali kopičenja različnih beljakovin s spremenjenimi fizikalno-kemičnimi lastnostmi. Kopičijo se v obliki fosforiliranih ali nitriranih oblik, oligomerov, imajo značilnosti  $\beta$  amiloida ali produktov cepljenja. Genetske oblike teh proteinopatij so posledica napačnega prepisovanja mutiranega gena. Motnje homeostaze endoplazmatskega retikuluma in up-regulacija signalnih poti povzročita odgovor neprepognjenih beljakovin (*angl. unfolded protein response*). Do motenj homeostaze pride lahko tudi ob okvari procesov odstranjevanja beljakovin, kjer igra pomembno vlogo ubikvitin-proteasomski sistem in autofagosomsko-lizosomska pot. S slednjo je povezana disfunkcija šaperonov, ki se vežejo na spremenjene beljakovine in sodelujejo pri njihovem odstranjevanju (14). Skupek bolezensko spremenjenih celičnih procesov sproži začaran krog, ki se kaže z mitohondrijsko okvaro. Zaradi oksidativnega stresa pride do oksidacije DNA in lipidne peroksidacije. Nastane okvara aksonov in nevroinflamacija, sprožijo se mehanizmi programirane celične smrti (15).

S poznavanjem patofiziologije, molekularnih mehanizmov in biomarkerjev neurodegenerativnih bolezni je prišlo do razvoja različnih možnosti zdravljenja. Raziskujejo se učinki različnih tarčnih zdravil, ki učinkujejo na mitohondrije, oksidativne celične procese ali modulirajo epigenetske procese. Ogromno upanja se polaga v zdravljenje z živčnimi matičnimi celicami, vendar do zdaj še nobena od predstavljenih terapij ni pokazala zadovoljivega učinka. Večina jih je še v predkliničnih fazah (16). Tako zdravljenje kot narava neurodegenerativnih bolezni ostajata enigma še danes, in predstavljata največjo grožnjo vedno starejšega svetovnega prebivalstva.

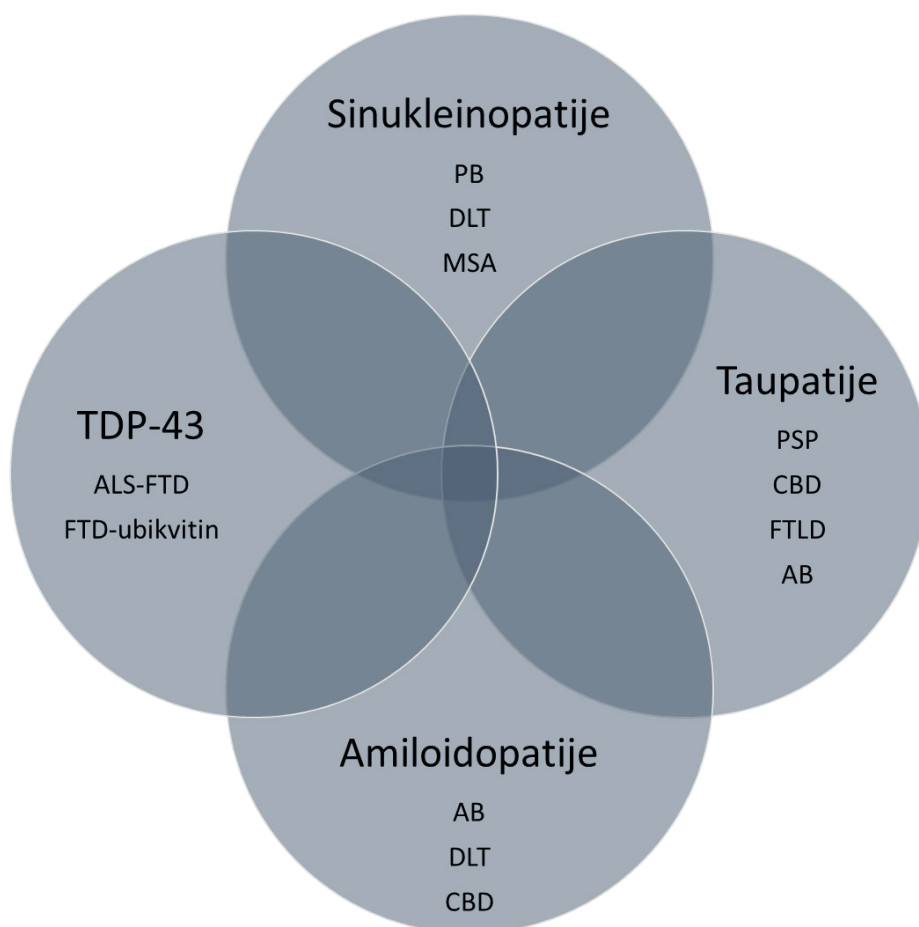
## OKVIRNA RAZDELITEV

Nevrodegenerativne bolezni so si med seboj po bolezenskem procesu lahko podobne, a so si ob tem klinično popolnoma različne. Nasprotno pa imajo tiste s podobnim kliničnim fenotipom lahko čisto drugačno patološko osnovo. Sindromi so bolj kot s patološkim ozadjem pogojeni s prizadetostjo anatomskih struktur in posledično odgovornega funkcionalnega sistema. Pri večini nevrodegenerativnih bolezni med potekom namreč pride do prekrivanja fenomenoloških značilnosti. Fenomen je posledica širjenja možganske patologije preko značilnih anatomsko-funkcionalnih struktur, ki je odvisna od tipa proteinopatije. Predpostavljena je bila teorija prionopodobnega širjenja, saj so pri prionskih boleznih prvič opazovali specifično sosledje prizadetosti anatomskih struktur (17). Značilen časovni potek širjenja patologije, povzročene s kopičenjem  $\alpha$ -sinukleina, ki jo skladno z napredovanjem Parkinsonove bolezni (PB) poznamo kot stopnje po Braaku. Podobno hierarhično sosledje širjenja fosforiliranega-tau ( $p\tau$ ) in amiloida  $\beta$  ( $A\beta$ ) je značilno za napredovanje Alzheimerjeve bolezni (AB) ter TAR DNA-vezujočega proteina 43 (TDP-43) pri amiotrofični lateralni sklerozi (ALS) (14).

Nevrodegenerativne bolezni v osnovi razdelimo glede na klinični fenotip kot posledica prizadetosti anatomskega oziroma funkcionalnega področja in tip spremenjenih beljakovin, udeleženih v bolezenski proces (18).

### Tip spremenjene beljakovine

Poznamo več spremenjenih beljakovin, ki so povezane z nastankom nevrodegenerativnih bolezni. Med njimi ima vsaka izmed njih sebi lastne patološke značilnosti, a se pogosto prekrivajo (Shema 1). Tip beljakovine in način kopičenja v anatomske strukture možganov predstavljata osnovo za določitev dokončne diagnoze bolezenskega procesa (14). Vendar patologijo lahko natančno vrednotimo šele *post mortem*. Tako se je razvilo več kliničnih, slikovno-diagnostičnih in laboratorijskih biomarkerjev, ki nam pomagajo priti do čim natančnejše diagnoze.



**Shema 1: Prekrivanje nevrodegenerativnih proteinopatij;** AB – Alzheimerjeva bolezen, ALS – amiotrofična lateralna skleroza, CBD – kortiko-bazalna degeneracija, FTD – fronto-temporalne demence, FTLD – fronto-temporalna lobarna degeneracija, DLT – demenca z Lewyjevimimi telesci, MSA – multipla sistemska atrofija, PB – Parkinsonova bolezen, PSP – progresivna supranuklearna paraliza (19).

## Taupatije

Povzročajo jih znotrajcelično kopičenje fosforiliranega-tau, ki je odgovoren za stabilizacijo celičnih mikrotubulov. Kodira ga gen MAPT, ki ob mutaciji povzroča fronto-temporalno demenco s parkinsonizmom, povezano s 17. kromosomom (FTDP-17) (20). P-Tau se kopiči znotrajcelično tako v nevronih kot v možganskih podpornih celicah. Obstaja več izoform proteina glede na število ponovitev vezavnih mest za mikrotubule (R) (19). 4R in 3R izomeri sta prisotni pri AB v obliki nevrofibrilarnih pentelj. 4R izomera prevladuje pri progresivni supranuklearni paralizi (PSP) in kortiko-bazalni degeneraciji (CBD), 3R pa predvsem pri omenjeni FTDP-17 ter pri Pickovi bolezni (PiB), kjer so prisotni znotrajcelični vključki – Pickova telesca (14). Slednja sodi med fronto-temporalne lobarne degeneracije (FTLD) povezane s kopičenjem pTau – tau-FTLD. Pojem FTLD je povezan s fronto-temporalno demenco (FTD), ki je dokazana z mutacijo ali značilno patologijo. Poleg tau-FTLD poznamo še TDP-FTLD, kjer so prisotni ubikvitin pozitivni celični vključki s TDP-43 proteinom. V preostalih 10 % FTLD so v večini prisotni angl. fused in sarcoma (FUS) pozitivni citoplazemski vključki (21).

## Sinukleinoopatije

So bolezni, ki jih povzročajo znotrajcelično kopičenje  $\alpha$ -sinukleina. Z njim povezane so PB, demenca z Lewyjevim telesci (DLT) in multipla sistemska atrofija (MSA) (14). V večji meri se protein kopiči znotrajcelično v predelu dopaminskih sinaps, prisoten pa je med drugim tudi v srčnem mišičnem tkivu. Zaradi kopičenja v sklopu PB je vidno slabše kopičenje radiofarmaka v predelu srčne mišice pri scintigrafski preiskavi srca. Določene oblike PB, ki so posledice mutacij v PARK2 genu, so povezane z disfunkcijo ubikvitin-proteasomskega sistema v sklopu motnje encima parkin (22).

## Bolezni, povzročene s TDP-43

Za patologijo TDP-43 so značilni štirje značilni vzorci patologije. Pogosta je pri ALS in pri različnih FTD. Slednje so semantična oblika primarne progresivne afazije (PPA), FTD povezana z boleznimi motoričnega nevrona (FTD-BMN) in redkeje z vedenjsko obliko FTD (voFTD) (21).

## Bolezni, povezane s širjenjem poliglutamina

Povezane so z genetskimi motnjami ponavljanja trinukleotidnega zaporedja CAG, ki je značilno za Huntingtonovo bolezen (HB) in večino spinocerebelarnih ataksij (SCA). Tvorijo se poliglutaminske verige, ki se nalagajo v jedru in citosolu živčnih celic (14).

## Amiloidoza

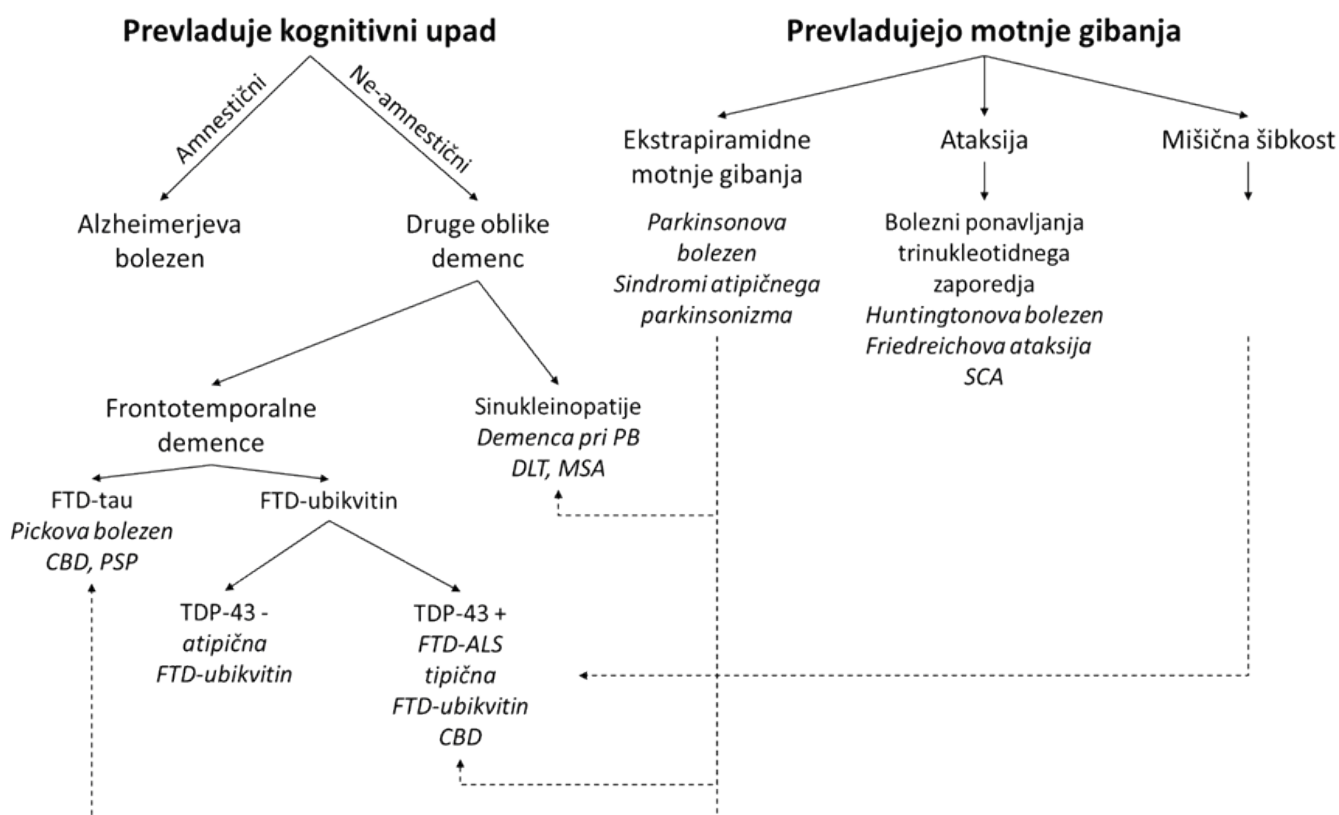
Kopičenje A $\beta$  povzroča nastanek amiloidnih plakov, ki se nalagajo zunajcelično v možganskem parenhimu in žilni steni. Nastane preko amiloidnega prekursorskega proteina, ki ga kodira gen A $\beta$ PP. Povezan je z nastankom AB, pa tudi z amiloidno angiopatijo, Downovim sindromom, kopiči se pri nekaterih prionskih boleznih (14). Kopičenje amiloida je opisano tudi pri nekaterih primerih DLT in CBD (19).

## Prionske bolezni

Glavna značilnost prionskih bolezni je narava širjenja prionskih proteinov (PrP). To so proteini, ki se zlahka prenašajo preko anatomsko-funkcionalnih struktur in povzročajo spongiformno encefalopatijo. Znotraj te skupine bolezni štejemo različne variante Creutzfeldt-Jakobove bolezni (CJB), kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinker sindrom in fatalno družinsko insomnijo (14).

## Klinični fenotip in anatomska področja

Klinična razvrstitev je pomembna predvsem v zgodnjih fazah bolezni, saj prvotni simptom in sosledje pridruženih značilnosti najbolj sovpadajo s tipom proteinopatije. Klinično bolezni v grobem delimo na tiste, kjer je v ospredju okvara spoznavnih sposobnosti, in tiste, kjer prevladujejo motnje gibanja. Klinično razdelitev povzema Shema 2.



**Shema 2: Klinična razdelitev neurodegenerativnih bolezni;** ALS – amiotrofična lateralna skleroza, CBD – kortiko-bazalna degeneracija, FTD – fronto-temporalne demence, DLT – demenca z Lewyjevimi telesci, MSA – multipla sistemska atrofija, PSP – progresivna supranuklearna paraliza (18).

V sklopu **okvar spoznavnih sposobnosti** bodo opisane tudi vedenjske motnje, poseben odstavek bo namenjen govornim motnjam.

**Spremembe vedenja**, kot sta apatija in dezinhibicija, so značilne predvsem za vedenjsko obliko FTD, redkeje lahko prvi znak ALS. Povezane so tudi s frontalno obliko AB (23). Približno tretjina bolnikov s PSP ima vedenjske motnje, v 20 % kot vodilni simptom (24). Občasno so v ospredju v sklopu frontalne oblike AB, CBD in drugih variant FTD. Vedenjske motnje povezujejo predvsem z okvarami v področju anteriornega dela cingulatnega girusa, insularno skorjo in subkortikalnimi področji – talamus in striatum. Ta področja so del pglavitne nevronske mreže (*angl. salient network oz. SN*), ki je odgovorna za zaznavanje notranjih občutij, ki se nato odražajo v vedenju. Možganska atrofija pri voFTD se dobro ujema s področji SN (23).

Neurodegenerativne bolezni povezujemo s **kognitivnimi motnjami**. Pri AB je v ospredju amnestični, pri FTD pa ne-amnestični kognitivni upad. Pri prvem gre predvsem za okvaro epizodičnega spomina ob relativno ohranjenih drugih kognitivnih področjih (25). Funkcije epizodičnega spomina povezujemo predvsem z atrofijo v področju mezialnega temporalnega režnja in hipokampusu, ki je značilna za AB, prisotna pa je tudi pri nekaterih oblikah voFTD (23). Obstajajo redki primeri sporadične oblike CJB, kjer je začetni simptom okvara kratkoročnega spomina (26). Ne-amnestični kognitivni upad prizadene predvsem ostala kognitivna področja. Izvršilne funkcije so v ospredju okvarjene pri voFTD, pri DLT, demenci pri PB, nekaterih atipičnih parkinsonskih sindromih in pri frontalni obliki AB. Do motnje te kognitivne domene pride zaradi okvare povezav med prefrontalno skorjo, striatumom in talamusom (27). Pri posteriorni kortikalni atrofiji v sklopu AB in CBD je v ospredju okvara vidno-prostorskih funkcij, kjer patološki proces prizadene predvsem primarno vidno skorjo in njena asociacijska polja. Pogosto se ji pridružijo apraksija pogleda, simultagnozija in okularna ataksija v sklopu Balintovega sindroma (25).

Okvare **govora** v sklopu nevrodegenerativnih bolezni so si med seboj zelo raznolike in so posledice raznovrstnih patoloških procesov. Okvare dominantne možganske skorje vodijo v nastanek afazij. Logopenčna PPA se lahko kaže kot oblika AB, pridružena je akalkuliji ali drugim okvaram v sklopu Gerstmannovega sindroma. Nastane ob okvari posteriornega dela temporalnega in inferiornega dela parietalnega režnja, ki sta del dorzalne govorne proge (28). Semantična in nefluentna PPA sodita med FTD. Prva je posledica okvare anteriornega temporalnega pola, prizadeto je predvsem razumevanje besed. Druga pa je povezana z atrofijo inferiornega dela frontalnega režnja dominantne poloble in ji je pogosto pridružena apraksija govora. Slednja je lahko prisotna tudi pri oblikah PSP in CBD (21). V napredovalih oblikah parkinsonizma in z njimi povezanih etiologij, med drugim prionskih bolezni, pride do akinetičnega mutizma, ki je posledica okvare subkortikalnih področij (29).

V sklopu večine nevrodegenerativnih bolezni se med napredovanjem bolezni pojavijo raznovrstne **motnje gibanja**.

**Apraksije** so najpogosteje posledica okvare frontalnega ali posteriornega dela parietalnega režnja. Definirane so kot motnje načrtovanja motoričnih nalog na ukaz, ki so spontano ohranjene. Ideomotorna apraksija je povezana z okvaro semantičnega spomina, bolniki ne zmorejo pokazati, kako bi si počesali lase ali umili zobe, lahko pa nalogo opišejo. Značilna je za CBD. Ideacijska apraksija je v nasprotju z ideomotorno pogostejša pri bolnikih z napredovalo AB in pri nekaterih oblikah FTD. Bolniki v nepravilnem zaporedju izvajajo večstopenjsko nalogo (30).

**Okvara motoričnega nevrona** je prisotna predvsem pri ALS ter nekaterih oblikah ALS-FTD. Značilna je predvsem okvara zgornjega motoričnega nevrona v kombinaciji z okvaro spodnjega motoričnega nevrona z ali brez prizadetosti bulbarnih mišic. Gre za atrofijo motoričnih regij možganske skorje, preiskave možganske difuzije pa so pokazale tudi izrazito pomanjkljivost komisuralnega nitja v predelu corpus callosuma (23). Prizadetost piramidne proge je prisotna tudi pri MSA v sklopu olivopontocerebelarne atrofije (19).

**Parkinsonizem** je hipokinetični sindrom, ki ga sestavljajo bradi- in hipokinezija ali akinezija, tremor v mirovanju, mišična rigidnost in posturalna nestabilnost. Prisoten je pri PB in vseh sindromih atipičnega parkinsonizma. Glavne razlike med PB in atipičnimi sindromi so simetrija, relativno zgodnji pojav posturalnih motenj in odziv na terapijo z L-dopo. Značilna razlika je tudi prisotnost pridruženih nevroloških motenj, ki se pri pravi PB pojavijo v napredovalih fazah bolezni (19). Parkinsonizem je pridružen tudi nekaterim tipom SCA, med njimi je najpogostejši v sklopu Machado-Josephove bolezni – SCA3 (31). V začetnih stopnjah PB je ključno ozadje nastanka simptomov pomanjkanje dopamina v kompaktnem delu črne substance. Anatomsko in fiziološko ozadje parkinsonizma v sklopu ostalih sindromov je veliko bolj kompleksno in je v osnovi posledica okvare bazalnih ganglijev in njihovih povezav z jedri v možganskem deblu, talamusom in z motorično skorjo (23).

Pri nekaterih nevrodegenerativnih boleznih so v nasprotju s hipokinetičnimi v ospredju **hiperkinetične motnje gibanja**, kot so horea, distonija in mioklonus. Horea je značilna predvsem za HB in njej podobne bolezni kot sta na primer SCA 17 in dentatorubralna-palidoluizialna atrofija (31). Pojavi pa se lahko po uporabi previsokih odmerkov L-dope ob zdravljenju PB. Distonija se lahko, poleg redkih primarnih distonij v sklopu mutacije DYT gena, pojavi pri PSP in CBD. Slednja se lahko kaže tudi z mioklonizmi, ki pa so značilnejši za prionske bolezni. Podobno kot pri hipokinetičnih tudi pri hiperkinetičnih motnjah pride do disfunkcije bazalnih ganglijev in njihovih povezav s talamusom, možganskim deblom in motorično skorjo (32).

Motnja gibanja pri nevrodegenerativnih boleznih, ki se izrazi v sklopu prizadetosti malih možganov in anatomskih povezav z njimi, je **ataksija**. Je najpogosteje kronična in simetrična, kar je značilno predvsem za hereditarne ataksije in cerebelarno obliko MSA. Subakutno se ataksija lahko pojavi pri CJB (31).

## ZAKLJUČEK

Izjemno raznolik in kompleksen spekter patoloških mehanizmov neurodegenerativnih bolezni še vedno predstavlja terapevtsko enigmo. Prizadetost podvrženih anatomskih struktur in funkcionalnih povezav se kaže s široko paleto sindromov, ki se med različnimi entitetami prekrivajo. Večina študij v preteklosti se je lotevala njihovega raziskovanja na konvencionalen klinično-patološki pristop. Definirale so klinično diagnozo in raziskovale njeno ujemanje z možgansko patologijo, s tem pa spregledale heterogenost bolezni (23). Novejše raziskave predvidevajo, da se klinični fenotip, bolj kot s patološkim procesom, ujema z okvaro dotičnih nevronskih mrež, ki so v odvisnosti od patologije različno prizadete (33). Njihov glavni cilj je razvoj modela, ki bi se približal dejanskemu časovnemu in prostorskemu ozadju neurodegenerativnih bolezni in s tem omogočil razvoj dokončne terapije, ki bi potencialno omogočila možganom, da se izognejo staranju. Z roko v roki z napredkom pa se poraja vedno več etičnih vprašanj o možnih posledicah večnega življenja. Vendar brez skrbi; pot do popolnega razumevanja možganov bo še dolga in trnasta.

## LITERATURA

- Przedborski S. Neurodegeneration BT – Neuroimmune Pharmacology. In: Gendelman HE, Ikezu T, editors. Boston, MA: Springer US; 2008. p. 229–37.
- Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Disease Models & Mechanisms*. 2017;10(5):499.
- Adelman G, Smith BH. *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier Science Ltd; Subsequent edition; 1999.
- Parkinson J. *An Essay On A Shaking Palsy*. 1817.
- Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Sciences*. 2011;32(2):275–9.
- Methods of Studying the Brain*. Essays, UK. 2018.
- Sporns O, Betzel RF. Modular Brain Networks. *Annual review of psychology*. 2015/09/21. 2016;67:613–40.
- Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. Chemical and Anatomical Plasticity of Brain. *Science*. 1964;146(3644):610.
- Schaefer ATU, Teuchert-Noodt G. Developmental neuroplasticity and the origin of neurodegenerative diseases. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2016;17(8):587–99.
- Demarin V. Neuroplasticity in neurodegenerative diseases and stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333:199
- Mesulam M-M. Neuroplasticity Failure in Alzheimer's Disease: Bridging the Gap between Plaques and Tangles. *Neuron*. 1999;24(3):521–9.
- Reiman EM, Quiroz YT, Fleisher AS, Chen K, Velez-Pardo C, Jimenez-Del-Rio M, et al. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. *The Lancet Neurology*. 2012/11/06. 2012;11(12):1048–56.
- JPND Research. What is Neurodegenerative Disease? Cited 2020 Feb 22.
- Kovacs GG. *Neuropathology of Neurodegenerative Diseases: A Practical Guide*. Cambridge: Cambridge University Press; 2014.
- Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(3):457–87.
- Munazza TF, Zeyaul I, Ejaj A, Parveen S. Emerging Targets and Latest Proteomics Based Therapeutic Approaches in Neurodegenerative Diseases. *Current Protein & Peptide Science*. 2018;19(858).
- Guo JL, Lee VMY. Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nature medicine*. 2014;20(2):130–8.
- Lynch MA, Hardiman O, Elamin M, Kirby J, Rowland LP. *Neurodegenerative Disorders: A Clinical Guide*. 2nd ed. Hardiman O, Doherty CP, Elamin M, Bede P, editors. Springer International; 2016. 1–8.
- Strang KH, Golde TE, Giasson BI. MAPT mutations, tauopathy, and mechanisms of neurodegeneration. *Laboratory Investigation*. 2019;99(7):912–28.
- McFarland NR. *Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes*. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(4):1117–42.
- Finger EC. *Frontotemporal Dementias*. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(2):464–89.
- Arkinson C, Walden H. Parkin function in Parkinson's disease. *Science*. 2018;360(6386):267.
- Ahmed RM, Devenney EM, Irish M, Ittner A, Naismith S, Ittner LM, et al. Neuronal network disintegration: Common pathways linking neurodegenerative diseases. Vol. 87, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. BMJ Publishing Group; 2016;1234–41.
- Kobylecki C, Jones M, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, Mann DMA, et al. Cognitive-behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*. 2015;262(4):916–22.
- Apostolova LG. *Alzheimer Disease*. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(2):419–34.
- Williams R, Cresswell F, McClure M, Lane R. Creutzfeldt-jakob disease as a cause of cognitive decline and seizures in the elderly: diagnostic pointers and strategy for investigation. *Case reports in medicine*. 2011.
- Elliott R. Executive functions and their disorders: Imaging in clinical neuroscience. *British Medical Bulletin*. 2003;65(1):49–59.
- Leyton CE, Piguet O, Savage S, Burrell J, Hodges JR. The neural basis of logopenic progressive aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2012;32(4):1051–9.
- Otto A, Zerr I, Lantsch M, Weidehaas K, Riedemann C, Poser S. Akinetic mutism as a classification criterion for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1998;64(4):524–8.
- Gross RG, Grossman M. Update on apraxia. *Current neurology and neuroscience reports*. 2008;8(6):490–6.



31. Ashizawa T, Xia G. Ataxia. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2016;22(4):1208–26.
32. den Dunnen WFA. Neuropathological diagnostic considerations in hyperkinetic movement disorders. *Frontiers in neurology*. 2013;4:7.
33. Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. Functional network disruption in the degenerative dementias. *The Lancet Neurology*. 2011;10(9):829–43.

# PRIONSKE BOLEZNI

Martin Rakuša

*Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Prionske bolezni so nalezljive bolezni, ki nastanejo zaradi degeneracije površinsko-endotelijskega proteina. Najpogostejša med njimi je sporadična Creutzfeldt-Jakobova bolezen (sCJB), ki prizadene do dva bolnika na milijon prebivalcev na leto. Inkubacijska doba je dolga. CJB se najpogosteje kaže s kognitivnim upadom, mioklonizmi in epileptičnimi napadi. V zadnjih 27 letih je bilo opravljenih 22 meta-analiz in preglednih člankov, s katerimi so pregledali epidemiologijo, kužnost, klinično sliko, diagnostične postopke in zdravljenje. Izsledki omenjenih člankov so zajeti v tem preglednem članku.

### Ključne besede

Prionske bolezni, Creutzfeldt Jakobova bolezen

## UVOD

Prionske bolezni so redke nevrodegenerativne bolezni, ki so lahko sporadične, prenesene ali dedne. Najpogostejša izmed njih je sporadična Creutzfeldt-Jakobova bolezen (sCJB). Ostale bolezni pri človeku so dedna CJB (dCJB), variantna CJB (vCJB), iatrogena CJB (iCJB), Gerstmann-Sträussler-Scheinker-jeva bolezen, smrtonosna družinska nespečnost in kuru. Pri živalih je najbolj znana bovina spongiformna encefalopatija (bolezen norih krav), sledi že več kot 250 let znana praskavka (scrapies) pri ovcah in kozah, bolezen kroničnega hiranja jelenjadi, kužna encefalopatija kun ter mačja spongiformna encefalopatija (1–3).

CJB povzroči nenormalno zvit površinski-endotelijski proteinski delec – prion. Glede na molekularno sestavo priona, delimo CJB na šest molekularnih podtipov, odvisno od kombinacije metionina (Met) in valina (Val) na 129 kodonu za s prionom povezanega proteina (»prion related protein« – PrP) gena.

Za obravnavo bolnikov s CJB je pomembno, da poznamo epidemiologijo, kužnost, klinično sliko, diagnostične postopke in možnosti zdravljenja. Kot za večino redkih bolezni, je tudi za CJB na voljo malo kliničnih raziskav. Poročila so večinoma omejena na prikaze primerov bolnikov in serije primerov bolnikov.

Po drugi strani je bilo v zadnjih dveh desetletjih opravljenih nekaj meta-analiz in sistematičnih preglednih člankov, ki so pomembni za obravnavo bolnikov. V tem preglednem članku bodo na kratko povzete glavne ugotovitve letih.

## METODE

V sistematičnem preglednem članku so bile zajete meta-analize in sistematični pregledni članki, ki so bili izbrani po protokolu PRISMA (4). Članki so bili izbrani iz bibliografske baze PubMed. Iskalni niz je bil: „(„creutzfeldt-jakob syndrome“[MeSH Terms] OR („creutzfeldt-jakob“[All Fields] AND „syndrome“[All Fields]) OR „creutzfeldt-jakob syndrome“[All Fields] OR („creutzfeldt“[All Fields] AND „jakob“[All Fields] AND „disease“[All Fields]) OR „creutzfeldt jakob disease“[All Fields]) AND systematic[sb])“. Iskalni niz ni bil časovno ali jezikovno omejen.

## REZULTATI

V bazi je bilo 19 meta-analiz ali preglednih člankov, ki so bili objavljeni od 1993 do 2020. Nobeden članek se ni podvojil. Vsi članki so uporabljeni v tem preglednem članku. Članke lahko razvrstimo v naslednje sklope: epidemiologija (3), klinična slika (5,6), diagnostika (7–12), kužnost (1,13–18) in zdravljenje (19–21).

## RAZPRAVA

### Epidemiologija

Incidenca CJB je na svetovni ravni eden do dva bolnika na leto na milijon prebivalcev (3). Incidenca in število smrti zaradi sCJB se v zadnjih tridesetih letih počasi povečuje. Verjetni razlogi so večja pozornost zdravnikov, izboljšane možnosti diagnostike (MR, likvorska diagnostika) in staranje prebivalstva. Možno je, da je incidenca še nekoliko višja, ker se sCJB lahko prične atipično (glej poglavje klinična slika). Incidenca vCJB je v upadu. Prav tako ni bilo poročil o iCJB v zadnjih 15 letih (3).

Število bolnikov je višje v državah, kjer je prebivalstvo starejše, imajo bolj razvit zdravstveni sistem in urejeno službo sledenja prionskim boleznim.

Za Slovenijo so epidemiološki podatki podobni. Jager in sodelavci so analizirali epidemiološke podatke od leta 1996 do 2017 (22). V tem obdobju je bila na nacionalnem nivoju incidenca bolnikov s CJB 1,5 na milijon prebivalcev. V mariborski regiji je bila incidenca nekoliko višja (1,8 na milijon prebivalcev). Najvišja incidenca je bila v ljubljanski regiji (1,9 na milijon prebivalcev). Ženske so bile pogosteje prizadete kot moški (56%). Povprečna starost bolnikov je bila 68 let (razpon od 44 let do 85 let). Skoraj vsi bolniki so imeli sCJB. En sam bolnik je imel dCJB.

### Kužnost prionskih bolezni

Prionske bolezni spadajo med nalezljive bolezni, ki se vedno končajo s smrtjo. Prioni se lahko prenesejo iz živali na človeka ali med ljudmi. Do sedaj sta bili objavljeni dve meta-analizi, s katerimi so ugotavljali prenosljivost prionskih bolezni med vrstami (1,13).

Dve študiji sta analizirali prenos živalskega priona na človeka. Leta 1999 je v Veliki Britaniji izbruhnila epidemija vCJB, pri kateri je prišlo do okužbe človeka zaradi prenosa bovinega priona preko hrane (3). Druga možnost okužbe z bovinim prionom je uporaba bovinih kostnih transplantatov v oralni kirurgiji (13).

Povezave med drugimi živalskimi prionskimi boleznimi in CJB niso jasne. Wandell s sodelavci so analizirali povezavo med kronično boleznijo hiranja jelenjadi (KBH) in CJB (1). Zajete epidemiološke študije niso potrdile prenosa priona iz jelenjadi na človeka, vendar je potrebno upoštevati, da je inkubacijska doba okužbe s prioni dolga vsaj 10 let. S poskusi in vitro so uspeli spremeniti humani prion po indukciji s KBH prioni. Po drugi strani z in vivo poskusi niso uspeli okužiti miši in drugih nehumanih primatov, kar kaže, da je povzročitev prionskih bolezni s KBH prioni malo verjetna.

V petih člankih so analizirali prenos prionov med ljudmi. V dveh meta-analizah so se osredotočili na prenos prionov med kirurškimi operacijami (14,15), v drugih dveh na prenos preko transfuzije (16,17) in v enem na prenos iz matere na plod (18).

V literaturi so opisani posamezni primeri operacije možganov in retine, pri katerih je prišlo do prenosa priona in povzročitve iCJB. Ker se prion nahaja tudi v vranici, slepiču, rektumu in nadledvičnih žlezah, se je postavilo vprašanje, ali lahko pride do prenosa prionov po abdominalni operaciji. Meta-analiza šestih raziskav ni potrdila možnosti prenosa (14).

Do podobnih zaključkov so prišli v drugi meta-analizi, kjer so iskali povezave med sCJB, abdominalnimi in drugimi vrstami operacij (15). Pri nevrokirurških in abdominalnih operacijah ter pri operacijah tonzil ali zob, niso našli večje verjetnosti za sCJB. Po drugi strani je pri bolnikih, ki so imeli srčno-žilne operacije ali operacije na očeh, obstajala povečana verjetnost za sCJB. Avtorji opozarjajo, da operacije srčno-žilnega sistema najverjetneje niso bile vzrok sCJB ampak posledica.

V isti raziskavi so analizirali tudi povezavo med uporabo kirurških instrumentov in sCJB. Našli so poročila o sedmih primerih bolnikov, ki so med 15,5 in 68 meseci po operaciji dobili sCJB. Pri šestih bolnikih so potrdili stik instrumenta z osrednjim živčnim sistemom.

Možen vir okužbe bi lahko bila transfuzija. Wilson s sodelavci so z meta-analizo petih raziskav ugotovili, da je transfuzija krvi varna in ni velike verjetnosti, da bi bolniki skupaj s transfuzijo prejeli prionski protein, ki bi povzročil vCJB (16). V omenjeno analizo nista bila zajeta dva primera bolnikov, pri katerih bi lahko bil vzrok

vCJB transfuzija (23,24). Podobno kot za transfuzijo krvi velja za transfuzijo sveže zmrznjene plazme. Verjetnost prenosa vCJB je minimalna (17).

Prioni bi se lahko prenašali tudi vertikalno iz matere na plod. Primerov nosečnic s CJB je malo. Do sedaj je opisanih sedem primerov (18). Vseh sedem bolnic je rodilo s carskim rezom. Šest novorojenčkov je bilo zdravih in so živi. Eden, ki je bil rojen v 24. gestacijskem tednu, je umrl osmi dan po porodu zaradi internističnih zapletov. Zaenkrat torej ni podatka, da bi se prioni prenašali po vertikalni liniji.

### Klinična slika

CJB se pri večini bolnikov prične s hitro napredujočim kognitivnim upadom. Pri bolnikih se lahko na začetku pojavijo tudi motnje gibanja (5), motnje govora (disfazija), epileptični napadi, motnje razpoloženja (21), znaki možganske kapi (6,25) in parestezije.

Rodriguez-Porcel je s sodelavci (5) v nedavni meta-analizi zajel 244 primerov bolnikov s CJB. Večina bolnikov je imela sCJB (67%). Ne glede na obliko CJB, so imeli bolniki ob pričetku bolezni več kot en simptom. Pri večini bolnikov se je bolezen pričela s kognitivnim upadom. Pri približno dveh tretjinah bolnikov s sCJB in iCJB so bile ob pričetku bolezni prisotne motnje gibanja. Motnje avtonomnih funkcij in motnje spanja so bile pri bolnikih s CJB zelo redke in so bile opisane v nadaljnjem poteku bolezni.

Z napredovanjem bolezni so skoraj vsi bolniki, ne glede na vrsto CJB, imeli kognitivni upad in motnje gibanja. Med motnjami gibanja so bili najpogostejše ataksija hoje (63%), mioklonus (59%), rigidnost (43%) in ataksija okončin (40%). Pareza pogleda je bila prisotna v 11%, medtem ko so ostale motnje gibanja bile prisotne v manj kot 10% (tremor, distonija, horeja, parkinsonizem).

Motnje gibanja so se pojavile v različnih fazah bolezni. Ataksija hoje in udov se je pojavila na začetku, medtem ko je nastopil mioklonus v srednji fazi bolezni. Motnje gibanja so najverjetneje odraz različnih PrP in različnih mest možganske okvare. Tako je pri bolnikih s kombinacijo Met/Met ali Met/Val okvarjena možganska skorja, kar se klinično kaže s kognitivnim upadom in mioklonusom. Pri bolnikih s kombinacijo Val/Val so primarno okvarjeni mali možgani. Bolniki imajo redko kognitivni upad. Skoraj vsi imajo ataksijo okončin in hoje.

Redkeje se simptomi CJB pokažejo kot možganska kap (6,25). Skupaj z našim je do sedaj opisanih 20 primerov. Pri večini bolnikov se je CJB začela s hemiparezo in pri manj kot tretjini motnje vida ali govora. V nadaljnjem poteku bolezni je pri bolnikih prišlo do kognitivnega upada, motenj gibanja in smrti.

### Diagnostični postopki

V času zdravljenja lahko pri bolniku pri katerem sumimo na CJB opravimo EEG, slikovne preiskave (7,8) in likvorsko diagnostiko (2,9–11).

Med slikovne preiskave sodijo MR možganov ter PET-CT. Na MR slikah možganov v T2, še bolj pa v DWI in FLAIR sekvenci so vidne hiperintenzivne spremembe v bazalnih ganglijah (putamen in nucleus caudatus) ali možganski skorji, ki so značilne za sCJB (7). Bolniki s sCJB nimajo značilnega vzorca na MR slikah možganov. Caobelli s sodelavci so ugotovili, da so vidne hiperintenzivne spremembe na DWI sekvenci na možganski skorji pri 80%, v bazalnih ganglijah pri 70% in v talamusu pri 30% bolnikov (8).

S FDG PET-CT lahko prikažemo hipometabolizem v možganski skorji. Nekatere raziskave kažejo, da lahko s FDG PET-CT zaznamo spremembe v bazalnih ganglijah in talamusu prej kot z MR pri bolnikih s hitrim potekom bolezni in vCJB (8).

Od laboratorijskih preiskav je najbolj občutljiva analiza proteina 14-3-3 v možganski tekočini. V meta-analizi devetih raziskav, ki so vključevale več kot 1800 bolnikov s sumom na sCJB, so ugotovili 92% senzitivnost in 80% specifičnost proteina 14-3-3 (9). Podobno senzitivnost in specifičnost so ugotovili tudi v belgijski raziskavi (10).

Nespecifična preiskava je določitev koncentracije proteina tau, ki je v primeru sCJB močno povišan. Koncentracije so tudi do desetkrat višje kot pri Alzheimerjevi bolezni. V možganski tekočini in serumu so tudi do šestkrat povišane vrednosti lahkih verig nevofilamentov (11).

Najbolj senzitivna in specifična preiskava je bris nazalne sluznice, pri čemer podrsamo po prvem možganskem živcu in dobimo olfaktorni epitelij. Z uporabo RT-QuIC metode (26) pomnožimo koncentracijo prionov. Preiskava

je hitra in natančna. Senzitivnost je 97% in specifičnost 100% (10). RT-QuIC metodo lahko uporabimo tudi na možganski tekočini. Senzitivnost je nekoliko nižja (86%) in je primerljiva s proteinom 14-3-3, vendar je specifičnost bistveno višja (99,5%).

V primeru, da z vsemi prej omenjenimi preiskavami ne moremo postaviti diagnoze, pride v poštev tudi biopsija možganov, vendar so to v praksi izvedli redko (12).

Za definitivno postavitev diagnoze CJB je potrebna obdukcija in neuro-patološki izvid. V preparatih možganov bolnika je potrebno najti značilne spongiformne spremembe in/ali kopičenje limfocitov.

## Zdravljenje

Pri bolnikih s CJB in ostalimi prionskimi boleznimi lahko samo lajšamo simptome. Za zdravljenje epileptičnih napadov in mioklonusa uporabljamo antiepileptike (valproat, levetiracetam) in benzodiazepine, za zdravljenje agitacije atipične antipsihotike (kvetiapin), valproat in benzodiazepine ter za zdravljenje bolečine acetaminofen in opioide. Izogibamo se zdravljenju s tipičnimi antipsihotiki kot je npr. haloperidol. Za zdravljenje depresije priporočajo inhibitorje prevzema serotonina ali inhibitorje prevzema serotonina in noradrenalina (2).

Liang s sodelavci je opravil analizo primerov bolnikov, ki so prejeli antidepresive (21). V analizo je zajel 12 bolnikov, ki so prejeli SSRI, SNRI ali prvo generacijo antidepresivov. Zdravljenje z antidepresivi ni bilo uspešno. Pri bolnikih, ki so prejeli SNRI so ugotovili krajšo življenjsko dobo, kot pri bolnikih brez antidepresivov. Rezultati omenjene raziskave so omejeni z majhnim vzorcem in izborom bolnikov. Prav tako ni jasno, ali imajo bolniki, ki imajo depresijo bolj agresiven potek bolezni in zato krajšo življenjsko dobo.

Trevitt in Collinge sta opravila pregled eksperimentalnih učinkovin, ki bi potencialno zdravile prionske bolezni. V preglednem članku sta zajela večino učinkovin, ki so jih preučevali v obdobju 30 let. Kljub številnim poskusom, zdravila za zdravljenje CJB niso našli (19). Podobno delo je opravil Sakaguchi (20). Nekaj sestavin se je izkazalo za uspešne pri inaktivaciji prionov in vitro, delno tudi pri poskusih na živalih. Kljub temu poskusi na bolnikih niso bili uspešni. Glavna razloga sta bila, da sestavine ne prehajajo krvno-možganske pregrade in, da so bolniki sestavine dobili prepozno, ko je bolezen že napredovala.

## ZAKLJUČEK

CJB je redka, nalezljiva bolezen, ki se lahko kaže z različnimi simptomi in znaki. Najpogostejši je kognitivni upad, zato je pomembno, da pri bolnikih s hitro napredujočo demenco pomislimo tudi na CJB. Čeprav so bile opravljene številne raziskave, zdravila za CJB za enkrat še nimamo.

Pri vseh bolnikih, pri katerih je bil postavljen sum na CJB, je zakonsko obvezna obdukcija na Inštitutu za patologijo, Medicinske fakultete v Ljubljani.

## LITERATURA

1. Waddell L, Greig J, Mascarenhas M, Otten A, Corrin T, Hierlihy K. Current evidence on the transmissibility of chronic wasting disease prions to humans-A systematic review. *Transbound Emerg Dis*. 2018 Feb;65(1):37–49.
2. Appleby BS, Yobs DR. Symptomatic treatment, care, and support of CJD patients [Internet]. 1st ed. Vol. 153, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2018. 399–408 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00021-0>
3. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Jan;20(1):e2–10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309919306152>
4. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
5. Rodríguez-Porcel F, Ciarlariello VB, Dwivedi AK, Lovera L, Da Prat G, Lopez-Castellanos R, et al. Movement Disorders in Prionopathies: A Systematic Review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019;9.
6. Sharma DK, Boggild M, van Heuven AW, White RP. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Stroke: A Case Report and Systematic Literature Review. *Neurologist*. 2017 Mar;22(2):48–53.
7. Stadnik TW, Demaerel P, Luypaert RR, Chaskis C, Van Rompaey KL, Michotte A, et al. Imaging tutorial: differential diagnosis of bright lesions on diffusion-weighted MR images. *Radiographics*. 2003;23(1):e7.
8. Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. *J Neuroimaging*. 2015;25(1):2–13.
9. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012 Oct;79(14):1499–506.
10. Behaeghe O, Mangelschots E, De Vil B, Cras P. A systematic review comparing the diagnostic value of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid, RT-QuIC and RT-QuIC on nasal brushing in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Belg*. 2018 Sep;118(3):395–403.
11. Wang S-Y, Chen W, Xu W, Li J-Q, Hou X-H, Ou Y-N, et al. Neurofilament Light Chain in Cerebrospinal Fluid and Blood as a Biomarker for Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Zhu L-Q, editor. J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2019 Dec 12;72(4):1353–61. Available from: <https://www.medra.org/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-190615>
12. Bai HX, Zou Y, Lee AM, Lancaster E, Yang L. Diagnostic Value and Safety of Brain Biopsy in Patients With Cryptogenic Neurological Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of 831 Cases. *Neurosurgery*. 2015 Aug;77(2):283–95; discussion 295.
13. Kim Y, Nowzari H, Rich SK. Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2013 Oct;15(5):645–53.
14. Olsen SB, Sheikh A, Peck D, Darzi A. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: a cause for concern. Review of the evidence for risk of transmission through abdominal lymphoreticular tissue surgery. *Surg Endosc*. 2005 Jun;19(6):747–50.
15. Lopez FJG, Ruiz-Tovar M, Almazan-Isla J, Alcalde-Cabero E, Calero M, de Pedro-Cuesta J. Risk of transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by surgical procedures: systematic reviews and quality of evidence. *Euro Surveill*. 2017 Oct;22(43).
16. Wilson K, Code C, Ricketts MN. Risk of acquiring Creutzfeldt-Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case-control studies. *BMJ*. 2000 Jul;321(7252):17–9.
17. Norda R, Tynell E, Oekerblom O. Cumulative Risks of Early Fresh Frozen Plasma, Cryoprecipitate and Platelet Transfusion in Europe. *J Trauma Inj Infect Crit Care* [Internet]. 2006 Jun;60(Supplement):S41–5. Available from: <http://journals.lww.com/00005373-200606001-00007>
18. Di Gangi S, Bertin M, Noventa M, Cagnin A, Cosmi E, Gizzo S. Obstetric dilemma on the most appropriate management of Creutzfeldt-Jakob disease in pregnancy: seventh case presentation, literature review and new insight. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015 Feb;28(3):254–61.
19. Trevitt CR, Collinge J. A systematic review of prion therapeutics in experimental models. *Brain*. 2006 Sep;129(Pt 9):2241–65.
20. Sakaguchi S. [Systematic review of the therapeutics for prion diseases]. *Brain Nerve*. 2009 Aug;61(8):929–38.
21. Liang Y, Li Y, Wang H, Cheng X, Guan M, Zhong S, et al. Does the Use of Antidepressants Accelerate the Disease Progress in Creutzfeldt-Jakob Disease Patients With Depression? A Case Report and A Systematic Review. Vol. 10, *Frontiers in psychiatry*. Switzerland; 2019. p. 297.
22. Jager NČ, Popović M, Markič MB, Kraigher A. ANALYSIS OF 22 YEARS OF SURVEILLANCE FOR PRION DISEASES IN SLOVENIA , 1996 TO 2017 ANALIZA 22-LETNEGA EPIDEMIOLOŠKEGA SPREMLJANJA PRIONSKIH BOLEZNI V SLOVENIJI , 1996 – 2017. 2018;57(4):227–33.
23. Llewelyn C, Hewitt P, Knight R, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* [Internet]. 2004 Feb;363(9407):417–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067360415486X>
24. Peden AH, Head MW, Diane LR, Jeanne EB, James WI. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* [Internet]. 2004 Aug;364(9433):527–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604168116>
25. Hožjan T, Savanović V, Rakuša M. CREUTZFELDT-JAKOBOVA BOLEZEN KOT MOŽGANSKA KAP: PREGLED LITERATURE IN UKREPOV V SLOVENIJI. In: *Parkinsonova bolezen in druge neurodegenerativne bolezni*. 2020. p. 1–7.
26. Green AJE. RT-QuIC: A new test for sporadic CJD. *Pract Neurol*. 2019;19(1):49–55.

# SINUKLEINOPATIJE

Karmen Vizjak Šterman

*Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Sinukleinopatije so skupina bolezni, za katere je značilno odlaganje agregatov nepravilno zvitega  $\alpha$ -sinukleina v perifernem in centralnem živčnem sistemu.

### Ključne besede

Avtonomna disfunkcija, parkinsonizem, multisistemska atrofija

## UVOD

Funkcija sinukleinov ni popolnoma poznana. Gre za družino topnih proteinov, trenutno so poznani štirje, in sicer  $\alpha$ -sinuklein, mapiran na kromosomu 4,  $\beta$ -sinuklein, mapiran na kromosomu 5; oba sta locirana pretežno na presinaptičnih terminalih nevronov in sta najverjetneje povezana z delovanjem sinaps (1,2).  $\beta$ -sinuklein je izražen v možganih in hrbtenjači, najbolj pa v perifernem živčnem sistemu. Mapiran je na kromosomu 10. Četrty pa je tako imenovan sinoretin, mapiranje je neznano. Najbolj izražen je v mrežnici, izražnost v možganih je minimalna (2).

Od vseh do sedaj poznanih sinukleinov je le  $\alpha$ -sinuklein udeležen v mehanizmih nevrodegeneracije (3,4). Vzorec in lokacija odloženega  $\alpha$ -sinukleina vodi v različne bolezni (sinukleinopatije):

- Izolirana avtonomna disfunkcija,
- multisistemska atrofija (MSA),
- demenca z Lewyjevim telesci (DLB),
- Parkinsonova bolezen (PB).

Za vse je značilen kroničen in napredujoč upad motoričnih, kognitivnih, vedenjskih in avtonomnih funkcij (5). Zaradi kliničnega prekrivanja je razlikovanje med njimi včasih težko.

Parkinsonizem je prevladujoč pri PB, vendar ga težko ločimo od parkinsonizma pri DLB ali MSA. Avtonomna disfunkcija, ki je izolirana najdba pri izolirani avtonomni disfunkciji, je prav tako prisotna pri MSA, pa tudi pri DLB in PB.

Čeprav se simptomi prepletajo, pa vzorec in obsežnost avtonomne disfunkcije s pridruženimi kliničnimi simptomi in znaki pomagata razlikovati med sinukleinopatijami (4).

Vsem pa je skupen patogenetski mehanizem, in sicer odlaganje  $\alpha$ -sinukleina v nevronih in gliji.

## IZOLIRANA AVTONOMNA DISFUNKCIJA

Izolirana avtonomna disfunkcija je sporadična, počasi napredujoča bolezen. Vodilni klinični znak je ortostatska hipotenzija z nagnjenostjo k sinkopi, spremljajo jo lahko genitourinarna in črevesna disfunkcija ter intoleranca na toploto, pogoste so tudi motnje REM faze spanja (4,6).

Nekateri bolniki, pri katerih je bila v začetku postavljena diagnoza izolirane avtonomne disfunkcije, kasneje razvijejo klinične simptome in znake, značilne za druge sinukleinopatije.

### Patofiziologija

Pri izolirani avtonomni disfunkciji gre za okvaro postganglijskih eferentnih vlaken, kar vodi v disfunkcijo in degeneracijo perifernih simpatičnih živcev ter posledično v moteno tvorbo in sproščanje kateholaminov. Degeneracija noradrenergičnih in holinergičnih avtonomnih živcev vodi v okrnjeno vazokonstrikcijo in posledično v ortostatsko hipotenzijo in anhidrozo. Periferna denervacija vodi v hipersenzitivnost receptorjev, kar se v praksi kaže kot pretirana vzdražnost pri uporabi zdravil z direktnim učinkom na periferni živčni sistem (7).

## Diagnoza

Diagnoza izolirane avtonomne disfunkcije temelji na kliničnih znakih počasi napredujoče avtonomne okvare, predvsem ortostatske hipotenzije, brez znakov parkinsonizma, kognitivnega upada, tremorja ali cerebelarne ataksije (4). Prisotnost teh kliničnih znakov namreč kaže na razvoj drugih vrst sinukleinopatij.

Eden najbolj dostopnih diagnostičnih testov je obposteljno merjenje krvnega pritiska leže, stoje in sede, s katerim dokažemo ortostatizme, medtem ko pa testiranje avtonomnih funkcij z različnimi testi pokaže, ali je vzrok ortostatske hipotenzije nevrogen (4).

## Zdravljenje

Zdravljenje izolirane avtonomne disfunkcije je simptomatsko, usmerjeno v izboljševanje kvalitete življenja (4).

Fludrokortizon je sintetični mineralokortikoid, ki s povečanjem reabsorpcije natrija v ledvičnih tubulih vpliva na dvig krvnega pritiska.

Droksidopa se uporablja za zdravljenje nevrogene ortostatske hipotenzije tako pri izolirani avtonomni disfunkciji kot tudi pri avtonomni disfunkciji, ki spremlja druge sinukleinopatije. Glavni stranski učinki so povišan krvni pritisk, glavobol, slabost.

Atomoksetin je selektivni inhibitor ponovnega privzema noradrenalina in se uporablja za zdravljenje hiperaktivnostne motnje pri otrocih. Klinične študije so pokazale njegovo učinkovitost pri zdravljenju ortostatske hipotenzije pri avtonomni disfunkciji, povezani z MSA, medtem ko njegova vloga pri izolirani avtonomni disfunkciji ni signifikantna.

## MULTISISTEMSKA ATROFIJA (MSA)

MSA je progresivna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilna avtonomna disfunkcija z motoričnimi znaki parkinsonizma (MSA-P) ali cerebelarne ataksije (MSA-C). Starejša terminologija je striatonigralna degeneracija, olivopontocerebelarna degeneracija in Shy- Drager sindrom (8).

### Klinična slika

Pri večini bolnikov se bolezen prične z znaki parkinsonizma, kot so bradikinezija, rigidnost, posturalni tremor (MSA-P). V kolikor so v ospredju znaki cerebelarne okvare, kot so ataksija hoje, nistagmus, govorimo o MSA-C. Pojavljajo se tudi okvare piramidne proge.

Avtonomna disfunkcija pri MSA se pojavi že zgodaj v poteku bolezni, pogosta in huda je tudi genitourinarna disfunkcija, motnje termoregulacije, kot so anhidroza, prekomerno potenje. Pogoste so tudi motnje spanja, približno polovica bolnikov razvije nočni inspiratorni laringealni stridor, kar je lahko povezano z apnejami v spanju (8,9).

Kognitivna disfunkcija se kaže predvsem kot motnja izvršilnih funkcij, ki ji sledijo spominske motnje in motene vidno- prostorske funkcije. V kolikor pa se kognitivna disfunkcija pojavi že zgodaj v poteku bolezni, je diagnoza MSA manj verjetna (4).

### Patofiziologija

Patofiziološko gre za glialne citoplazemske inkluzije, ki vsebujejo ubikvitin, tau protein ter sinuklein. Posledica teh vključkov je gliozna in propad nevronov, predvsem v bazalnih ganglijih, črni substanci ter malih možganih, kar povzroča motorične simptome pri MSA (8).

### Diagnoza

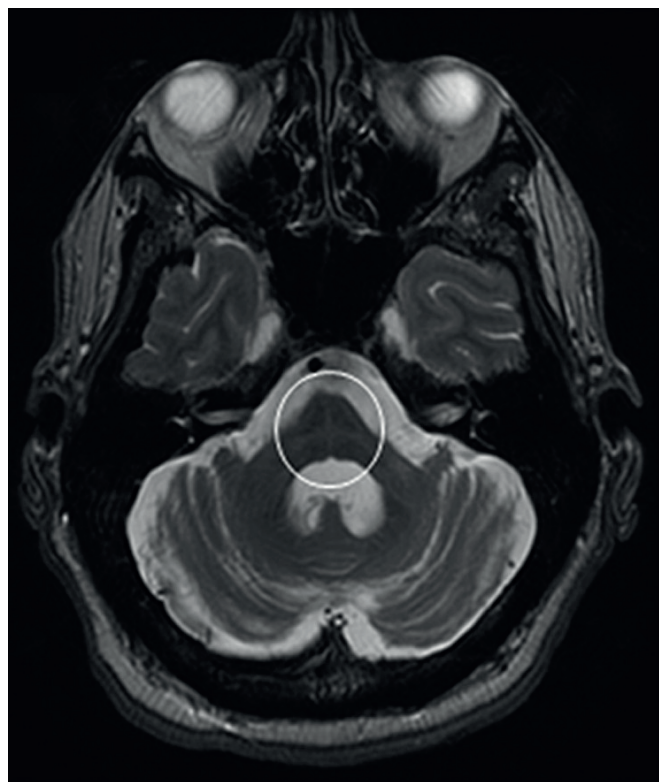
Diagnostični kriteriji se delijo na definitivne, verjetne in možne (Tabela 1) (4). Definitivna diagnoza MSA je lahko postavljena samo ob avtopsiji.



Tabela 1: Diagnostični kriteriji za verjetno in možno MSA (4).

<b>Verjetna MSA</b>	sporadična, progresivna, začetek v odrasli dobi
	avtonomna disfunkcija (urinska inkontinenca, erektilna disfunkcija pri moških in padec tlaka pri ortostatskem testu za vsaj 30 mmHg sistolnega oz. vsaj 15 mmHg diastolnega)
	parkinsonizem, slabo odziven na levodopo ali cerebelarni sindrom
<b>Možna MSA</b>	sporadična, progresivna, začetek v odrasli dobi
	parkinsonizem ali cerebelarni sindrom in vsaj en znak, ki kaže na avtonomno disfunkcijo
	vsaj en dodatni znak
<b>Dodatni znaki</b>	
Verjetna MSA- P ali MSA- C	pozitiven plantarni odgovor s hiperrefleksijo
	stridor
Verjetna MSA- P	hitro napredujoči parkinsonizem
	slab odgovor na levodopo
	posturalna nestabilnost
Verjetna MSA- C	parkinsonizem (bradikinezija, rigidnost)
	atrofija putamna, cerebelarnega pedunkla ali ponsa na MRI
	presinaptična nigrostriatna dopaminergična denervacija na SPECT ali PET CT

Testiranje avtonomnih funkcij pri MSA pokaže znake centralne avtonomne disfunkcije. Pri bolnikih z motnjo REM faze spanja se priporoča polisomnografija, za prisotnost stridorja, predvsem v nočnem času pa laringoskopija (4). Najbolj značilen znak na MR glave je »znak kajzerce« oz. angl. hot cross bun (Slika 1).



Slika 1: hot cross bun znak.

## Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko, usmerjeno v obvladovanje ortostatizmov, genitourinarne disfunkcije, motenj spanja ipd.

## DEMENCA Z LEWYJEVIMI TELESCI

Demenca z Lewyjevimimi telesci je druga najpogostejša oblika demence in prizadene približno 5 % populacije. Gre za kognitivni upad, kateremu sledi razvoj parkinsonizma, ali pa se kognitivne težave pojavijo znotraj enega leta po razvoju parkinsonizma (10,11).

### Klinična slika

Na začetku bolezni so motene predvsem vidno- prostorske in izvršilne funkcije. Potrebno je vedeti, da je demenca pogosta tudi pri bolnikih s PB in da se motorični simptomi lahko razvijejo tudi pri DLT (12). Glavni klinični kriteriji so vidne halucinacije, kognitivne fluktuacije z dnevnim nihanjem razpoloženja in pozornosti, motnje REM faze spanja s pridruženo vsaj eno klinično značilnostjo parkinsonizma (bradikineza, tremor v mirovanju, rigidnost). Podporni klinični kriteriji pa so avtonomna disfunkcija, preobčutljivost na nevroleptike, posturalna nestabilnost s ponavljajočimi se padci ter nevropsihiatrične motnje (depresija, anksioznost, apatija) (13).

### Diagnoza

Leta 2017 so bili sprejeti revidirani diagnostični kriteriji za diagnozo DLT, ki jasno razlikujejo med kliničnimi značilnostmi in diagnostičnimi preiskavami oz. biomarkerji (ohranjenost struktur medialnega temporalnega režnja na MRI, hipoperfuzija oz. hipometabolizem v parietalnih in okcipitalnih režnjih na PET CT ter upočasnjena EEG aktivnost v posteriornih regijah ter paroksizmalna počasna aktivnost). Večji pomen so pripisali motnji REM faze spanja, ki je postala eden izmed glavnih kriterijev za postavitev diagnoze (4).

O verjetni DLT tako lahko govorimo v prisotnosti demence, ki ima značilnosti demence Lewyjevega tipa in v prisotnosti dveh ali več glavnih kriterijev ali enega glavnega kriterija in enega ali več diagnostičnega biomarkerja.

O možni DLT pa lahko govorimo v prisotnosti demence ter enega glavnega kriterija ali vsaj enega diagnostičnega biomarkerja.

### Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko, usmerjeno v obvladovanje posameznih znakov in simptomov bolezni. Dopolnjujejo se nefarmakološki (fizikalna terapija, delovna terapija) in farmakološki ukrepi, pomembna pa je tudi psihološka podpora svojcem oz. skrbnikom (14). Farmakološki ukrepi so usmerjeni v obvladovanje kognitivnih simptomov (inhibitorji acetilholiesteraze), vedenjske problematike (antidepresivi, antipsihotiki), parkinsonizma (levodopa), motnje REM faze spanja (melatonin, klonazepam), ortostatske hipotenzije (fludrokortizon, midodrin).

## PARKINSONOVA BOLEZEN

Parkinsonova bolezen je najpogostejša nevrodegenerativna bolezen s prevalenco 1- 3 % pri bolnikih, starejših od 55 let. Večina primerov je sporadičnih, približno 10 % pa je familiarnih z avtosomno dominantnim (mutacije sinukleina) ali recesivnim (mutacije gena za parkin) načinom dedovanja (4).

### Klinična slika

Klinične značilnosti PB so bradikinezija, tremor v mirovanju, rigidnost ter posturalna nestabilnost (15). Približno 90 % bolnikov pa razvije tudi nemotorične simptome in znake, kot so avtonomna disfunkcija (motnje mikcije, defekacije, spolne funkcije, ortostatizmi, sialoreja), bolečine, psihiatrične manifestacije,...

### Diagnoza

Diagnozo PB postavimo na podlagi kliničnih simptomov in znakov. Za postavitev diagnoze sta dovolj dve od štirih glavnih značilnosti. Motorični simptomi se začnejo enostransko in asimetrija traja ves čas bolezni. DaTscan preiskava je uporabna za oceno gostote presinaptičnih dopaminergičnih nevronov v striatumu, saj pomaga razlikovati PB od motenj, kjer ni presinaptičnega dopaminergičnega pomanjkanja (4).

## Zdravljenje

Za obvladovanje motoričnih simptomov je zlati standard levodopa, upošteva potek bolezni in starost bolnikov se uporabljajo še dopaminski agonisti, zaviralci monoamin- oksidaze B (MAO-B), zaviralci katehol- O- metiltransferaze (COMT), zaviralci N- metil- D- aspartata (NMDA) ter antiholinergiki. V napredovali fazi bolezni je na voljo še globoka možganska stimulacija ter črpalke, ki skrbijo za kontinuirano in enakomerno dovajanje levodope (15).

Nemotorične zaplete se zdravi simptomatsko, podobno kot pri ostalih sinukleinopatijah.

## ZAKLJUČEK

Sinukleinopatije so skupina neurodegenerativnih bolezni, za katere je značilno odlaganje sinukleina tako v perifernem kot centralnem živčnem sistemu. Vsem je skupna avtonomna disfunkcija, ki pa se pri različnih boleznih pojavlja v različnih stadijih. Zdravljenje je predvsem simptomatsko, usmerjeno v obvladovanje simptomov avtonomne disfunkcije, razen pri Parkinsonovi bolezni, kjer imamo na voljo različna zdravila za obvladovanje motoričnih simptomov.

## LITERATURA

1. Villar-Piqué A, Lopes da Fonseca T, Outeiro TF. Structure, function and toxicity of alpha-synuclein: the Bermuda triangle in synucleinopathies. *J Neurochem* 2016;139:240–55.
2. Galvin JE, Lee VMY, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: Clinical and pathological implications. *Arch Neurol* 2001;58:186–90.
3. Alafuzoff I, Hartikainen P. Alpha-synucleinopathies. *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 145, 2018, p. 339–53.
4. Coon EA, Singer W. Synucleinopathies. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2020;26:72–92.
5. Lees AJ. Parkinson's syndrome associated with neurofibrillary degeneration and tau pathologic findings. *Mov Disord* 2003;18:28–33.
6. Garland EM, Hooper WB, Robertson D. Pure autonomic failure. *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 117, 2013, p. 243–57.
7. Arai K, Kato N, Kashiwado K, Hattori T. Pure autonomic failure in association with human  $\alpha$ -synucleinopathy. *Neurosci Lett* 2000;296:171–3.
8. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004;3:93–103.
9. Colosimo C, Tiple D. Multiple System Atrophy. *Ref. Modul. Neurosci. Biobehav. Psychol.*, 2017, p. 227–9.
10. Armstrong MJ. Lewy Body Dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019;25:128–46.
11. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113–24.
12. Galasko D. Lewy Body Disorders. *Neurol Clin* 2017;35:325–38.
13. Donaghy P, Thomas AJ, O'Brien JT. Amyloid PET Imaging in Lewy Body Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:23–37.
14. Stinton C, McKeith I, Taylor J-P, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 2015;172:731–42.
15. Balestrino R, Schapira AHV. Parkinson disease. *Eur J Neurol* 2020;27:27–42.

# TAUPATIJE

Sonja Mandjikoska, Gordana Horvat Pinterić

*Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Taupatije predstavljajo neurodegenerativne bolezni, ki nastanejo zaradi odlaganja napačno zvitih na mikrotubule vezanih proteinov, imenovanih tau. Med taupatije uvrščamo: progresivno supranuklearno paralizo, kortikobazalno degeneracijo, Alzheimerjevo demenco, frontotemporalno demenco, demenco z argirofilnimi zrci, Pickovo bolezen ter druge redke neurodegenerativne bolezni. Gre za zapletene bolezni z raznolikim razponom simptomov in znakov, ki se pogosto med seboj prepletajo. V tem članku si bomo podrobneje pogledali progresivno supranuklearno paralizo ter kortikobazalno degeneracijo.

### Ključne besede

Tau, fibrilarni vključki tau, taupatije

## UVOD

Proteinopatije so bolezni odlaganja napačno zviti beljakovin. Pri veliki skupini neurodegenerativnih bolezni se odlaga na mikrotubule vezani protein tau. To skupino bolezni imenujemo taupatije (1-7).

Tau protein je pripadnik družine na mikrotubule vezanih proteinov, ki vežejo tubulin v mikrotubule in s tem dosežejo stabilizacijo le-tega. Največ ga je v nevronih, najdemo pa ga tudi v glia celicah. Gen (MAPT-mikrotubule associated protein tau), ki kodira tau protein, se nahaja na 17q21 kromosomu in vsebuje 16 eksonov. V možganih odraslega je tau proteina prisoten v šestih izoformah, ki imajo tri (3R-tau) ali štiri mesta (4R-tau) za vezavo na mikrotubule. Hiperfosforilirani tau ima zaradi povečane aktivnosti nekaterih proteinskih kinaz vezanih veliko ostankov fosforjeve kisline. Posledica tega je nezmožnost proteina za stabilizacijo mikrotubulov, dezintegracija mikrotubulov in agregacija hiperfosforiliranega proteina v neurofibrilne pentlje (1-6).

V patoloških filamentih tau je lahko prisotnih vseh šest izoform, vendar se njihova zastopanost od bolezni do bolezni razlikuje. Prav tako se med boleznimi razlikuje tudi struktura filamentov, ki so lahko parno-helikalni, ravni ali naključno zviti. Filamenti se odlagajo znotraj celic in tvorijo tako imenovane fibrilarne inkluzije tau. Na podlagi zastopanosti izoform in oblike odlagajočih se filamentov delimo taupatije na pet razredov (7).

Razred 0: Nastane kot posledica izgube izražanja gena, ki kodira tau. Posledično ne zaznavamo prisotnosti tau agregatov. Primer bolezni: degeneracija frontalnega lobusa; predstavlja drugo najpogostejšo pre-senilo obliko demence v Evropi, takoj za Alzheimerjevo demenco (AD).

Razred 1: Za to obliko so značilni trije spiralno zviti filamenta (3R-tau ali 4R-tau) z različno molekularno maso. Predstavlja najbolj pogosto zastopano obliko; primer bolezni: AD.

Razred 2: Značilna sta dva ravno zvita filamenta (4R-tau). Primeri bolezni: progresivna supranuklearna paraliza (PSP), kortikobazalna degeneracija (KBD) ter demenca z argirofilnimi zrci (DAZ).

Razred 3: Značilen je tau dublet (3R-tau), ki je raven ali naključno zviti. Primer bolezni: Pickova bolezen.

Razred 4: Značilen je le en glavni filament z molekularno maso 60 kDa (3R-tau). Primer bolezni: miotonična distrofija tip 1.

V tem članku si bomo podrobneje pogledali PSP ter KBD. V nadaljevanju v posameznih sklopih bosta predstavljeni AD in frontotemporalna demenca.

## PROGRESIVNA SUPRANUKLEARNA PARALIZA

PSP je neurodegenerativna bolezen, ki prizadene možgansko deblo, bazalne ganglije, male možgane in frontalni del možganske skorje. Je najpogostejša oblika atipičnega parkinsonizma in predstavlja 5-6 % vseh primerov bolnikov z znaki parkinsonizma (8). Ocenjena prevalenca bolezni znaša od 3 do 7 na 100.000 prebivalcev in s starostjo tudi narašča (9-11). Povprečna starost bolnikov ob nastanku simptomov in znakov je 65 let. Moški in ženske obolevajo enako pogosto (11,12). Povprečno preživetje od postavitve diagnoze je od pet do osem let. Vzrok smrti je najpogosteje aspiracija in z njo povezani zapleti (8).

Za klasično obliko PSP (t.i. Richardsonov sindrom) je značilna naslednja kombinacija simptomov: zgodnja posturalna nestabilnost, nepojasneni padci, vertikalna supranuklearna pareza pogleda, akinetično-rigidni sindrom ter kognitivna disfunkcija. Dosedanje študije kažejo, da ima le 27 % bolnikov s PSP klasično obliko bolezni (13). Na osnovi prevladovanja določene simptomatike pa razlikujemo različne fenotipske variante PSP (14):

1. PSP-P: prevladujejo znaki parkinsonizma.
2. PSP-OM: prevladujejo znaki okulomotorne disfunkcije.
3. PSP-PI: prevladuje predvsem posturalna nestabilnost.
4. PSP-PGF: značilne so zgodnje zamznitve pri hoji, bradikinezija in rigidnost; odzivnost na levodopo je slaba.
5. PSP-F: prevladujejo kognitivne in vedenjske motnje.
6. PSP-CBS: gre za kombinacijo simptomov KBD in PSP.
7. PSP-C: v začetku bolezni prevladuje cerebelarna ataksija.

Revidirani diagnostični kriteriji, sprejeti leta 2017, so v pomoč pri postavitvi diagnoze in obsegajo osnovne (obvezne vključitvene ter izključitvene kriterije), glavne in podporne kriterije (14).

Obvezni vključitveni kriteriji za postavitev diagnoze PSP so:

- starost nad 40 let ob začetku simptomov,
- postopna progresija simptomov,
- sporadična oblika bolezni.

Med glavne kriterije PSP uvrščamo (zapomnimo si kratico OPAK):

- **(O)** Okularna motorna disfunkcija.

Značilna je supranuklearna vertikalna pareza pogleda, ki jo lahko premagamo s testiranjem vestibulo-okularnega refleksa (VOR). V pozni fazi zaradi nuhalne rigidnosti ali izgube VOR, pareze ni možno premagati.

- **(P)** Posturalna nestabilnost.

Značilna je spontana izguba ravnotežja med stojjo ali anamneza več kot enega neizzvanega padca v prvih treh letih od začetka simptomov.

- **(A)** Akinezija.

Značilne so nenadno nastale, prehodne motorične blokade v prvih treh letih od začetka simptomov, ki so progresivne; slaba odzivnost na zdravljenje z levodopo.

- **(K)** Kognitivna disfunkcija.

V začetku bolezni se pojavijo težave z govorom v obliki progresivne afazije ali progresivne apraksije.

Podporni kriteriji:

- Klinični kriteriji:
  - slab odziv na zdravljenje z levodopo,
  - spastična dizartrija,
  - disfagija,
  - fotofobija.
- Diagnostične preiskave:
  - predominantna atrofija mezencefalona na magnetni resonanci možganov (MR) ali hipometabolizem v tem področju, kar dokažemo z glukozo označeno pozitronsko emisijsko tomografijo (FDG-PET).
  - postsinaptična striatalna dopaminergična degeneracija, dokazana s SPECT (Single-photon emission computerized tomography).

*Supranuklearna oftalmoplegija* je ena izmed glavnih značilnosti bolezni, vendar pogosto ni med prvimi kliničnimi znaki. Povprečno se pojavi po treh do štirih letih, lahko pa šele po desetih letih trajanja bolezni. Gibi zrkel ob sledenju so počasni, preskakajoči, hipometrični z nestabilno fiksacijo. Kombinacija popolne pareze pogleda, obrazne distonije, nehotene fiksacije zrkel in redkega mežikanja prispevajo do značilnega pogleda stalnega presenečenja ali pogleda „Mona Lisa“ (8).

*Nepojasneni padci* se pojavijo v prvih dveh letih bolezni. Vzroki so večfaktorski in vključujejo aksialno rigidnost, bradikinezijo, izgubo posturalnih refleksov ter zamrznitve (8).

*Med kognitivnimi in vedenjskimi* motnjami najpogosteje vidimo apatijo, depresijo ali oboje. Pogosti so znaki okvare frontalnega režnja, kot so motnje izvršilnih funkcij, abstraktnega mišljenja, perseveracije, itd. (15).

Dokončno diagnozo PSP lahko postavimo le na osnovi histopatoloških najdb prizadete možganovine (16). Slikovna diagnostika pokaže generalizirano atrofijo možganovine ter predvsem izrazito atrofijo v področju mezencefalona („znak kolibrija“ ali „telo pingvina“). Eden izmed zgodnejših znakov PSP je hipometabolizem glukoze v mezencefalonu, kar lahko dokažemo s FDG-PET. S pomočjo SPECT dokažemo postsinaptično striatalno dopaminergično degeneracijo (17-24).

Obravnava bolnikov s PSP je multidisciplinarna: nevrolog, fizioterapevt, logoped, psiholog, psihiater ter prehranski svetovalec (8). Zdravljenje je simptomatsko, usmerjeno v obvladovanje posameznih znakov in simptomov bolezni. Dopolnjujejo se nefarmakološki in farmakološki ukrepi, pomembna pa je tudi psihološka podpora bolnikov s strani svojcev oz. skrbnikov. Bolniki s PSP so slabo odzivni na zdravljenje z levodopo. Pri fokalnih distonijah je indicirana terapija z botulinom. Težave s hojo oz. zamrznitve med hojo lahko prehodno zdravimo z amantadinom (8).

Trenutno potekajo različne študije, ki raziskujejo potencialne tarčne molekule za modifikacijsko zdravljenje PSP s poudarkom na inhibitorjih kinaz, ki preprečujejo hiperfosforilacijo tau proteinov, vendar dosedanje študije potencialne učinkovitosti pri zdravljenju bolnikov s PSP niso dokazale (25).

## KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA

KBD je neurodegenerativna bolezen, ki prizadene možgansko skorjo in bazalne ganglije (BG). Ocenjujejo, da ima KBD prevalenco med 5 in 7 primerov na 100.000 prebivalcev. Povprečna starost bolnikov ob nastanku simptomov in znakov je 63 let. Moški in ženske obolevajo enako pogosto. Povprečno preživetje od postavitve diagnoze je šest do osem let (26-29).

KBD se pogosto kaže z znaki kortikobazalnega sindroma (KBS), ki ni specifičen samo za KBD, ampak se lahko pojavi tudi pri drugih neurodegenerativnih boleznih (na primer PSP, frontotemporalna demenca). Kadar govorimo o klinični diagnozi, uporabljamo izraz kortikobazalni sindrom, o kortikobazalni degeneraciji pa govorimo po nevropatološki potrditvi. Gre za zapleteno bolezen z raznolikim razponom simptomov in znakov. Za klasično obliko bolezni je značilna asimetrična progresija motoričnih simptomov, ki vključujejo akinetično-rigidni sindrom, distonijo, fokalni mioklonus, ideomotorno apraksijo in fenomen „tujega uda“ (ang. alien limb) (30-32).

V večini primerov se bolezen začne asimetrično in ponavadi v enem udu, nato se razširi na vse štiri okončine. Bolniki imajo rigidno povišan tonus, ki je izrazito povišan v okončinah, manj pa aksialno. V začetku bolezni se ponavadi pojavi posturalna distonija, ki se kaže kot nenormalna (distonična) drža v zgornjem (bolnik ima roko stisnjeno v pest ali obratno, roko ima razprto in je ne more pokrčiti) ali v spodnjem udu (ekstenzija palca, ekvinovarus stopala) (30-32).

Značilna je upočasnjena *hoja* z majhnimi koraki, podobna parkinsonski hoji. Bolnik tudi slabše spremlja hojo s prizadetim zgornjim udom. Posturalna nestabilnost se pojavi v pozni fazi bolezni (8, 33).

*Tremor* je pri teh bolnikih manj pogost kot pri Parkinsonovi bolezni. Ima višjo frekvenco (6-8 Hz) in je ponavadi posturalen ali akcijski (8, 34).

*Fokalni mioklonizmi* so ponavadi akcijsko pogojeni ali pa jih sprožimo s pomočjo senzoričnega ali motoričnega držljala (npr. testiranje miotatičnih refleksov) (8, 34).

Večina bolnikovs KBS ima tudi *težave z govorom*. V začetku bolezni se najpogosteje pojavi dizartrijska, v kasnejši

fazi pa tudi apraksija govora ali progresivna motorna afazija (8, 28).

Bolezen zelo pogosto spremljata *kognitivni upad in predvsem ideomotorna apraksija*, ki sta posledica okvare možganske skorje. 30-50 % bolnikov ima fenomen "tujega uda" (bolniki imajo občutek lebdenja uda in se ne zavedajo, da je ud njihov) (Tabela 1) (8,26,28).

Tabela 1: Kriteriji za postavitev suma na KBS (26).

<b>1)</b>	<b>Znaki prizadetosti možganske skorje:</b>
	orobikalna apraksija ali apraksija uda,
	senzorične motnje,
	fenomen "tujega uda".
<b>2)</b>	<b>Znaki prizadetosti BG:</b>
	akinetično-rigidni sindrom,
	fokalna distonija,
	fokalni mioklonus.
	Verjetna KBS: najmanj 2 kriterija iz prve in druge skupine (asimetrična prizadetost*).
	Možna KBS: vsaj 1 kriterij iz prve in druge skupine.

Pri skoraj polovici bolnikov je prisotna asimetrična kortikalna atrofija, predvsem izrazita v posteriornem delu frontalnega lobusa ter parietalno. Elektroencefalogram (EEG) je v začetku bolezni lahko normalen, v kasnejši fazi pa pokaže počasno aktivnost spektra theta/delta z občasnimi paroksizmi ostrih valov, sproženih s hiperventilacijo. Elektromiografija (EMG) je v pomoč pri opredelitvi mioklonusa, ki ga za zelo kratek čas tudi simultano sprožimo s pomočjo senzoričnega ali motoričnega dražljala. PET pokaže asimetrični hipometabolizem v posteriornem delu frontalnega lobusa, inferiornem delu parietalnega lobusa, superiorjem delu temporalnega lobusa, striatumu in talamusu (8).

Zdravljenje je simptomatsko. Bolniki so slabo odzivni na zdravljenje z levodopo, vendar študije kažejo, da lahko z levodopo znake parkinsonizma prehodno zmanjšamo. Za zdravljenje tremorja uporabljamo blokatorje beta receptorjev, gabapentin, klonazepam ali topiramid. Pri distonijah uporabljamo baklofen ali lokalno apliciramo botulinum toksin v prizadeto mišico za olajšanje distonične bolečine in sproščanje distoničnega spazma. Za zdravljenje fokalnega mioklonusa lahko v določenih primerih uporabimo klonazepam. Za zdravljenje kognitivnih simptomov se priporočajo inhibitorje acetilholinesteraze (8).

## ZAKLJUČEK

Med taupatije spadajo različne nevrodegenerativne bolezni z raznolikim razponom simptomov in znakov, ki se med seboj prepletajo. Zdravljenje je kompleksno in zahtevno, zaenkrat usmerjeno le v lajšanje simptomov in znakov bolezni. Prognoza je slaba, podobno kot pri vseh degenerativnih boleznih, tako znaki parkinsonizma kot ostali simptomi se kljub zdravljenju postopoma slabšajo.

## LITERATURA

1. Drubin DG, Kirschner MW. Tau protein function in living cells. *J Cell Biol* 1986;103:2739–46.
2. Brandt R, Léger J, Lee G. Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *J Cell Biol* 1995;131:1327–40.
3. Fulga TA, Elson-Schwab I, Khurana V, Steinhilb ML, Spiers TL, Hyman BT, Feany MB. Abnormal bundling and accumulation of F-actin mediates tau-induced neuronal degeneration in vivo. *Nat Cell Biol* 2007;9:139–48.
4. Sharma VM, Litersky JM, Bhaskar K, Lee G. Tau impacts on growth-factor-stimulated actin remodeling. *J Cell Sci* 2007;120:748–57.
5. Vershinin M, Carter BC, Razafsky DS, King SJ, Gross SP. Multiple motor based transport and its regulation by tau. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:87–92.
6. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *The EMBO Journal* 1989;8:393–9.
7. Sergeant N, Delacourte A, Buée L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739:179–97.
8. McFarland NR. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(4 Movement Disorders):1117–42.
9. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997;49:1284.
10. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354:1771.
11. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, et al. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov Disord* 2017; 32:995.
12. Kawashima M, Miyake M, Kusumi M, et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago, Japan. *Mov Disord* 2004;19:1239.
13. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord* 2014; 29:1758.
14. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord* 2017;32:853.
15. Litvan I. Update on progressive supranuclear palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4(4):296–302.
16. Yoshida M. Astrocytic inclusions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Neuropathology* 2014;34:555.
17. Kasashima S, Oda Y. Cholinergic neuronal loss in the basal forebrain and mesencephalic tegmentum of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* 2003;105:117.
18. Warren NM, Piggott MA, Lees AJ, Burn DJ. The basal ganglia cholinergic neurochemistry of progressive supranuclear palsy and other neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:571.
19. Pascual J, Berciano J, Grijalba B, et al. Dopamine D1 and D2 receptors in progressive supranuclear palsy: an autoradiographic study. *Ann Neurol* 1992; 32:703.
20. Pierot L, Desnos C, Blin J, et al. D1 and D2-type dopamine receptors in patients with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 1988;86:291.
21. Juncos JL, Hirsch EC, Malessa S, et al. Mesencephalic cholinergic nuclei in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1991;41:25.
22. Hølemans S, Javoy F, Agid Y, et al. [<sup>3</sup>H]MK-801 binding to NMDA glutamatergic receptors in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain Res* 1991;565:154.
23. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009;8:270.
24. Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2001;58:1076.
25. Irfan A, Qureshi, Giridhar Tirucherai, Michael K. Ahlijanian, Gerry Kolaitis, Clifford Bechtold and Michael Grundman, A randomized, single ascending dose study of intravenous BIIB092 in healthy participants, *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 1, (746-755), (2018).
26. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496.
27. Togasaki DM, Tanner CM. Epidemiologic aspects. *Adv Neurol* 2000;82:53.
28. Murray R, Neumann M, Forman MS, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology* 2007;68:1274.
29. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:184.
30. Graham NL, Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord* 2003;18:1224.
31. Bergeron C, Davis A, Lang AE. Corticobasal ganglionic degeneration and progressive supranuclear palsy presenting with cognitive decline. *Brain Pathol* 1998;8:355.
32. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011;70:327.
33. Factor SA, Higgins DS, Qian J. Primary progressive freezing gait: a syndrome with many causes. *Neurology* 2006;66:411.
34. Watts R, Mirra SS, Richardson EP. Corticobasal ganglionic degeneration. In: *Movement Disorders*, Marsden CD, Fahn S (Eds), Butterworth-Heinemann, Oxford 1994. p.282.



# FRONTOTEMPORALNA DEMENCA

Simon Rajh, Anja Šegula

*Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ob železnici 30, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Pod terminom frontotemporalna demenca (FTD) si dandanes predstavljamo heterogeno skupino neurodegenerativnih bolezni, za katero je značilna progresivna izguba nevronov v frontalnem in temporalnem režnju. Bolezen se kaže na različne načine, najpogostejši obliki se kažeta v spremembah osebnosti in vedenja (vedenjska oblika) in/ali v spremembah na govornem področju. Nekateri pacienti s FTD imajo lahko prisotne simptome parkinsonizma ali simptome bolezni motoričnih nevronov. FTD je eden izmed pogostejših vzrokov za demenco z zgodnjim začetkom, za bolezen je značilna tudi močna genetska komponenta. V našem prispevku smo se odločili zajeti najpomembnejša področja v sklopu FTD, med drugim incidenco, prevalenco, etiologijo s patofiziologijo, klasifikacijo, diagnostiko ter zdravljenje.

### Ključne besede

Frontotemporalna demenca (FTD), vedenjska oblika frontotemporalne demence, primarna progresivna afazija (PPA)

## UVOD

Frontotemporalna demenca spada v skupino neurodegenerativnih bolezni, za katero so značilne okvare frontalnih in temporalnih predelov možganovine. Simptomi in znaki se razlikujejo glede na to, kateri predel možganov je okvarjen. Pri nekaterih pacientih se v ospredju kažejo osebnostne spremembe z vedenjsko simptomatiko, pri drugih so bolj v ospredju motnje govora (1). Tipični prezentaciji FTD se kažeta kot vedenjska oblika ali kot afazija. Pri vedenjski obliki se običajno najpogosteje pojavljajo apatija, znižana frustracijska toleranca, neprevidnost, impulzivnost, stereotipno vedenje, kompulzije, rigidne rutine. Pri motnjah govora se pojavlja netekoč govor, motnje v razumevanju stavkov, anomija, besedna in predmetna agnozija. Kot netipična prezentacija se lahko pojavljajo apraksija udov, parkinsonizem ali bolezen motoričnih nevronov. Vedenjska oblika se pojavlja v približno 60% primerov bolnikov s FTD. Iz študije je razvidno, da v 57% prevladuje vedenjska oblika, medtem ko se govorna oblika pojavlja v 43% (2). Ne glede na prvotno obliko oziroma fenokopijo se FTD poglobi v globalno demenco. FTD se v povprečju razvije v šesti življenjski dekadi, možen je pojav tudi v predhodnih letih, ko lahko simptomatika posnema druge psihiatrične motnje kot so shizofrenija, bipolarna afektivna motnja in depresivna motnja (2). Možno je tudi prekrivanje klinične slike frontotemporalnih demenc z amiotrofično lateralno sklerozo, parkinsonizmom, kortikobazalno degeneracijo in progresivno supranuklearno paralizo (3). V tem prispevku smo zajeli epidemiologijo, etiologijo, patofiziologijo, klinično sliko, diagnostiko in zdravljenje.

## EPIDEMIOLOGIJA

FTD je ob Alzheimerjevi bolezni med najpogostejšimi vzroki za demenco z zgodnjim začetkom, kar pomeni pri bolnikih mlajših od 65 let (4). Natančnih epidemioloških podatkov za območje Slovenije trenutno ni. Prav tako se podatki različnih študij razlikujejo, saj so v določenih študijah zajeli le manjšo populacijo ljudi na določenem območju, prav tako se razlike pojavljajo zaradi različnih klasifikacijskih metod.

V študiji, ki so jo opravili Ratnavalli in drugi, so opažali, da je prevalenca FTD 15 bolnikov na 100 000 prebivalcev v starostni skupini med 45 – 64 let. Povprečna starost pričetka simptomatike FTD je znašala 52, 8 let, opažali so tudi večjo prevalenco pri moškem spolu (14:3) (5). V študiji, ki so jo opravili Knopman in ostali na področju ZDA, so ugotovili prevalenco 15-22 bolnikov na 100 000 prebivalcev v starostni skupini od 45 do 64 let. Incidenca pri enaki starostni skupini je znašala 2,7 do 4,1 na 100 000 prebivalcev. V študiji so ocenili, da je 10 % pacientov mlajših od 45 let ter 30% starih 65 let ali več (6). V študiji, ki so jo opravili Garre-Olmo in drugi, so opažali, da incidenca zgodaj nastale demence (od 30 do 64 leta) znaša 13,4 primerov na 100 000 oseb. Najpogostejši vzrok

za tako obliko demence je bila Alzheimerjeva bolezen (42,4 %), nato sekundarne demence, ki so posledica drugih bolezni, npr. bolezni presnove, depresije, zastrupitev, pomanjkanja vitaminov idr. (18,1 %), vaskularna demenca (13,8 %) in FTD (9,7 %). Incidenca zgodaj nastale demence v starostni skupini od 30 do 49 let je znašala manj kot 6 primerov na 100 000 oseb (7).

## ETIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Pri FTD ima 40 do 50% pacientov pozitivno družinsko anamnezo. Avtosomno dominantna oblika dedovanja je bila prisotna pri 10 do 25 % pacientov. Takšna oblika dedovanja je bila še posebej prisotna pri pacientih z vedenjsko obliko FTD predvsem v kombinacijah z boleznijo motoričnega nevrona. Odkrili so številne genetske mutacije, ki so povezane s FTD. Mutacije z mikrotubulom povezanim proteinom tau (MAPT), mutacije genov granulin prekursorja (GRN) in heksanukleotidna ekspanzija v kromosomu 9 z odprtim bralnim okvirjem 72 (C9ORF72), so povezani s 15% družinskih FTD kohort. Mutacije preostalih genov, med drugim valozin vključujoči protein, multivezikularni protein in TANK povezujoči kinazo 1, so redke. Najpogostejši genetski povzročitelj familiarne FTD in familiarne amiotrofične lateralne skleroze je heksanukleotidna ponovitev na kromosomu 9 znotraj C9ORF72 gena. Ta mutacija predstavlja od 12 do 25 % familiarnih primerov. Prav tako so to mutacijo povezali tudi z nekaterimi primeri sporadičnih FTD in ALS. Prenašalci MAPT mutacije postanejo simptomatski prej, v primerjavi z ostalimi genskimi mutacijami, kar pomeni, da se simptomi pojavijo med 40. in 60. letom. Pri nekaterih bolnikih z progranulinskimi mutacijami so na MR možgan lahko opazne obsežne lezije bele možganovine v kombinaciji z bolj značilnimi vzorci frontalne, temporalne in parietalne lobarne atrofije.

V sklopu kliničnega sindroma FTD so navadno okvarjeni frontalni predel insule in anteriorni cingulatni korteks. Pri semantični obliki primarne progresivne afazije so predominantno okvarjeni anteriorni temporalni režnji. Pri frontotemporalni lobarni degeneraciji (FTLD) opažamo okvare v frontalnih in/ali temporalnih režnjih. Atrofija korteksa ali bazalnih ganglijev se lahko manifestira simetrično ali asimetrično, možna je tudi depigmentacija substantie nigre. Mikroskopsko je pri FTD v večini primerov opazna izguba nevronov, otekanje nevronov, izguba mielina in astrocitna glijoza. Opazne so tudi patološke proteinske inkluzije v citoplazmi ali jedrih živčnih ali glialnih celic. Preko teh patoloških proteinskih inkluzij je možna klasifikacija frontotemporalne lobarne degeneracije v več subtipov. FTLD- tau in FTLD-TDP (TDP-Transactivation response DNA binding Protein) sta najpogostejša patološka subtipa, ki se pojavljata v podobnih frekvencah. FTLD-FUS (FUS-Fused in Sarkoma protein) je redkejši, pojavlja se v 10 – 20 % primerih FTLD-U oziroma v 5 do 10 % vseh FTLD primerov.

FTLD-tau (Pickova telesca) vsebujejo hiperfosforilizirane tau proteine. Tau protein kodira MAPT gen na kromosomu 17, namenjen je stabilizaciji mikrotubulov, regulira transport preko aksonov. TDP-43 je RNA vezavni protein, ki je prisoten v jedrih normalnih celic in sodeluje pri regulaciji transkripcije. FUS je RNA- in DNA- vezavni protein (4,8).

Navadno klinični sindromi FTD dobro korelirajo z vzorci možganske atrofije, ne pa s posameznimi patološkimi subtipi. FTLD – tau patologija je navadno povezana z vedenjskimi oblikami FTD in netekočimi oblikami primarne progresivne afazije (PPA). FTLD-FUS je navadno povezana z vedenjskimi oblikami FTD, lahko v kombinaciji z ALS (4,8).

## VEDENJSKA OBLIKA FRONTOTEMPORALNE DEMENCE

Gre za najpogostejši klinični podtip, ki zajema več kot polovico vseh primerov s FTD. Začetek simptomov se navadno pojavi v šesti dekadi, sicer obstajajo podatki o razponu pojavljanja med drugo in deveto dekada. Klinične spremembe se pojavijo predvsem v smislu dezinhibicije. V sklopu dezinhibicije so lahko pacienti nedistancirani, vdirajo v osebni prostor, dajejo žaljive opazke, jemljejo predmete drugih oseb. Naslednja pomembna klinična manifestacija sta apatija in izguba empatije. Pacienti lahko ob tem postanejo bolj pasivni, redkeje sodelujejo v pogovorih. Do izgube sočutja in empatije lahko vodita degeneraciji desne orbitofrontalne in anteriorne temporalne regije. Naslednja značilnost v klinični sliki vedenjske oblike sta hiperoralnost in spremembe prehranskega vedenja. Ob tem se lahko pojavi prenajedanje, predvsem s sladkarijami, povečano uživanje alkohola in tobaka. Prav tako se lahko pri pacientih pojavi perverzija teka oziroma uživanje neužitnih predmetov. Hiperoralnost je povezana z

degeneracijo desnega orbitofrontalnega predela, insule, striatuma in hipotalamusa. Pri pacientih z vedenjsko obliko opazamo tudi kompulzivno vedenje. Ob tem so prisotne perseveracije, stereotipno vedenje v smislu stereotipnega govora, ponavljanja enostavnih gibov. Kompulzije so lahko povezane s čiščenjem, skladiščenjem predmetov, preverjanjem. Nekateri pacienti se pričnejo ukvarjati z novimi nenavadnimi aktivnostmi. Nekatera kompulzivna vedenja, ki so povezana z obsesivno kompulzivno motnjo, kot npr. pogosto umivanje rok, so pri bolnikih s FTD večinoma odsotna. Pri bolnikih s FTD se lahko razvijejo spremembe osebnosti npr. rigidna osebnostna struktura in rigidne preference glede hrane. V poznejših stopnjah FTD dezinhibicija in kompulzivno vedenje postopoma degradirata, pacient postaja čedalje bolj apatičen, zaradi nadaljnjih degeneracij v medialnem frontalnem režnju. Prav tako se lahko v napredovalih stopnjah pojavi parkinsonizem. Približno 15 do 20% pacientov z vedenjsko obliko ima sočasno pridruženo bolezen motoričnega nevrona, redkeje se lahko pojavi klinična slika kortikobazalnega sindroma ali progresivne supranuklearne paralize (9,10).

### Diagnostika vedenjske oblike frontotemporalne demence

Pacienti z vedenjsko obliko FTD lahko v začetnih stadijih bolezni ostanejo dokaj uspešni na nevropsiholoških testiranjih. Nevropsihološka testiranja so usmerjena predvsem v testiranje izvršilnih funkcij, ki obsegajo področje dorzolateralnega prefrontalnega korteksa, ki v zgodnjih fazah FTD še ni oškodovano. V začetnih fazah vedenjske oblike FTD so okvarjeni medialnofrontalni in orbitofrontalni predeli, kar se kaže z apatijo in dezinhibicijo.

V tem obdobju imajo bolniki težave s prepoznavanjem čustev, tudi sarkazma. Z napredovanjem bolezni okvara zajame tudi dorzolateralna prefrontalna področja, kar se kaže z okvaro izvršilnih funkcij. Spominske in vidno-prostorske sposobnosti v večini primerov pri bolnikih s FTD niso oškodovane. Okvare v delovanje spomina so se pojavljale pri hitrih napredovanjih bolezni. Zaradi pojava apatije, motenj pozornosti in koncentracije, je nevropsihološke teste pri številnih pacientih težje interpretirati (9,10).

S slikovnimi preiskavami si lahko pomagamo pri ugotavljanju strukturnih in funkcionalnih sprememb. Možno je, da v zgodnejših stopnjah FTD, sprememb možganovine s slikovnimi preiskavami še ne vidimo. Z napredovanjem bolezni je pri 50 do 65% pacientov opazna fokalna frontalna ali temporalna atrofija. V teh primerih so posebej okvarjeni anteriorni predeli insule, anteriorni cingulatni korteks in amigdala. Atofija lahko prizadene eno možgansko hemisfero bolj kot drugo, sčasoma homologna področja v drugi hemisferi degenerirajo. Zgodnje spremembe pri vedenjski obliki FTD vključujejo predvsem anteriorni predel insule v desni hemisferi, anteriorni cingulatni korteks in orbitofrontalni korteks. Okvara medialnega frontalnega in anteriornega cingulatnega predela sovpada s pojavom apatije. Atofija desnega anteriornega temporalnega in desnega medialnega frontalnega predela sovpada z izgubo empatije. Okvare v orbitofrontalnem predelu, desni insuli in striatumu povzročajo spremembe v prehranskem vedenju. Enostavni stereotipni gibi so povezani z atrofijo striatuma, medtem ko je kompulzivno vedenje povezano z atrofijami v orbitofrontalnem, kaudatnem in temporalnem predelu. Pri pacientih z vedenjsko obliko lahko s pomočjo MR ugotovljamo tudi atrofijo v precentralnih girusih in premotornem korteksu. Občutljivost slikovnih preiskav se lahko razlikuje glede na starost pojava bolezni pri pacientu. Z obdukcijami so ugotovili, da je večina pacientov, s pričetkom bolezni pred 65. letom, imela prisotno srednje do hudo frontotemporalno atrofijo in dilatacijo ventriklov. Pri pacientih s poznim pojavom bolezni so ugotavljali hudo obliko frontotemporalne atrofije le pri 40 %. Slikovne preiskave kot so računalniška tomografija s pomočjo fotonske emisije (SPECT), perfuzijska magnetna resonanca, pozitronska emisijska tomografija (PET), so lahko bolj občutljive kot magnetna resonanca v zgodnjih stopnjah bolezni, vendar same po sebi niso diagnostične (9,10).

Diagnoza vedenjske oblike FTD je prvotno klinična. Pomagamo si z nevropsihološko diagnostiko, laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami. Potrebno je pridobiti heteroanamnestične podatke. Neprilagojeno socialno vedenje, motnje prehranjevanja, stereotipije, akinezije, apatije, vključno z odsotno pomembnejšo okvaro spomina ali vidno-prostorskih sposobnosti, so zelo specifični (blizu 99 %) in občutljivi (80 do 85 %) za diagnozo vedenjske oblike FTD (9).

Leta 2011 je Internacionalni konzorcij (International Behavioral Variant FTD Criteria Consortium-FTDC) objavil nove diagnostične kriterije za vedenjsko obliko FTD. Ti kriteriji zaobjamejo klinične značilnosti, slikovne preiskave, patološke preiskave in genetsko testiranje. Za možno vedenjsko obliko FTD mora biti prisotna kombinacija vsaj treh od šestih kliničnih značilnosti:

- Dezinhibicija (znotraj 3 let od začetka simptomov, prisoten mora biti najmanj 1 od treh simptomov):
  - družbeno neprimerno vedenje,
  - izguba družbeno sprejetih manir ali bontona,
  - impulzivno, brezbržno vedenje.
- Apatija ali inercija (vsaj 1 od 2 simptomov):
  - apatija,
  - inercija.
- Izguba empatije/sočustvovanja
  - zmanjšan odgovor na potrebe in čustva drugih ljudi,
  - zmanjšan interes za družbo, medosebne stike ali pomanjkanje osebne topline.
- Perseverativno, stereotipno ali kompulzivno vedenje (najmanj 1 od 3 simptomov):
  - enostavni ponavljajoči se gibi,
  - kompleksno, kompulzivno ali ritualistično vedenje,
  - stereotipija govora.
- Hiperoralnost in spremembe v prehranjevanju (najmanj 1 od 3 simptomov):
  - spremenjeni okusi za hrano,
  - prenajedanje, prekomerno uživanje alkohola ali prekomerno kajenje,
  - oralna eksploracija ali uživanje neužitnih predmetov.
- Nevropsihološki profil (vsi simptomi morajo biti prisotni):
  - oškodovanost izvršilnih sposobnosti,
  - relativna ohranjenost epizodičnega spomina,
  - relativna ohranjenost vidno-prostorskih sposobnosti (3,9).

Za izpolnitev kriterijev verjetne vedenjske oblike FTD morajo biti izpolnjeni kriteriji za možno vedenjsko obliko FTD, prisoten mora biti pomemben funkcionalni upad (o katerem poročajo svojci ali je dokazan s klinično oceno demence ali z oceno vprašalnika o funkcionalni aktivnosti), prav tako mora veljati kriterij, kjer so rezultati slikovne diagnostike združljivi z vedenjsko obliko FTD (frontalna in/ali anteriorna temporalna atrofija na MRI ali CT ali frontalna in/ali anteriorna temporalna hipoperfuzija ali znižana presnova, dokazana s PET ali SPECT) (3,9).

Pri možni in verjetni vedenjski obliki FTD je potrebno izključiti tudi nevrološke, psihiatrične ter preostale sistemske bolezni (9).

Dokončna vedenjska oblika FTD je potrjena, ko so izpolnjeni kriteriji za možno ali verjetno vedenjsko obliko FTD dokazani z biopsijo, histopatologijo (dokaz frontotemporalne lobarne degeneracije) ali z dokazano genetsko mutacijo. Genetsko testiranje se izvaja selektivno v primerih družinskih pojavov FTD (3,9).

### **Diferencialna diagnoza vedenjske oblike frontotemporalne demence**

S pomočjo slikovnih preiskav lahko izključimo tumorje, kapi, abscese, poškodbe. V sklopu psihiatričnih bolezni se pri depresiji, obsesivni kompulzivni motnji, bipolarni afektivni motnji, pojavljajo osebne in vedenjske spremembe. Apatija v sklopu vedenjske oblike FTD se lahko tako večkrat pripiše depresiji. Ob tem je pomembno povprašati pacienta o preteklih psihiatričnih obravnavah, saj se preostale psihiatrične motnje v večji meri prvič pojavijo predvsem v zgodnejšem starostnem obdobju. Razlika je tudi pri spremembah prehranjevanja, v sklopu depresije se lahko pojavi inapetenca. Prav tako se razlike med depresijo in FTD kažejo v funkcioniranju pri socialnih odnosih. Nekateri pacienti z vedenjsko obliko FTD lahko občasno delujejo na način, da se zdi, da je njihovo razpoloženje privzdignjeno (9).

Pri demenci z Lewyjevim telesci se lahko pojavlja produktivna psihopatološka simptomatika, ki za FTD ni značilna. Se pa lahko psihotična simptomatika pojavlja pri 20 do 50 % pacientov z vedenjsko obliko FTD, ki imajo prisotno mutacijo C9ORF72 (9).

Pacienti z Alzheimerjevo boleznijo imajo prisoten večji kognitivni upad, predvsem na področju spominskih funkcij, v primerjavi s pacienti z vedenjsko obliko FTD. Pri razlikovanju si lahko pomagamo tudi s slikovno diagnostiko. Pri Alzheimerjevi demenci so prisotni znižani beta amiloid in povišan fosfo-tau v cerebrospinalni tekočini (9).

## PRIMARNA PROGRESIVNA AFAZIJA (PPA)

Gre za klinični sindrom, kjer je v ospredju okvara jezikovnih sposobnosti, kaže se predvsem z težavami pri uporabi besed, besednem razumevanju in oblikovanju stavkov. V zgodnjih stopnjah bolezni je okvara prisotna le pri jezikovnih sposobnostih, z napredovanjem bolezni lahko pride tudi do upada preostalih kognitivnih domen, okvara jezikovnih sposobnosti se tekom bolezni poglobi (9,11).

Obstajajo tri oblike PPA:

- **Netekoča/agramatična PPA**

V ospredju je prisoten motorični govorni deficit, ki se kaže s težavami pri produkciji govora. Od preostalih oblik PPA se loči po težavah v povezavi z artikulacijo, prekinitvami v govoru, utrudljivim govorom, agramatizmom in težavami pri produkciji govornih enot. Prisotne so lahko nekonsistentne govorne napake, kot npr. distorzije, zamenjave, izpustitve, vstavljanje besed. To okvaro je možno preveriti s ponavljanjem besed, ki jih je v osnovi težje artikulirati. Anatomsko lahko te deficite povezujemo z atrofijo levega inferiornega frontalnega girusa in s posteriorno fronto-insularno atrofijo. Razumevanje za posamezne besede ali enostavne stavke je navadno ohranjeno, pri bolj kompleksnih stavkih z več podredji, je lahko okrnjeno. Spominske in vidno-prostorske sposobnosti so sprva še lahko ohranjene. Pri nekaterih pacientih je tekom bolezni možen tudi pojav vedenjske simptomatike, simptomov bolezni motoričnega nevrona ali kortikobazalne degeneracije.

- **Semantična PPA (Semantična demenca)**

V ospredju je okvara razumevanja posameznih besed in težave pri poimenovanju predmetov/pojmov (anomija). Eden izmed zgodnejših simptomov pri tej obliki so težave pri poimenovanju besed, predvsem manj pogostih. Z napredovanjem bolezni se postopoma izgublja znanje glede značilnosti posameznih predmetov, zato se pojavijo težave pri prepoznavanju predmetov, oseb. Pacienti sicer stavke še lahko razumejo, medtem ko določenih besed, ki stavek sestavlja, ne razumejo. Zaradi okvar v semantičnih znanjih, sta lahko prisotni navidezni disleksija in disgrafija (napačno naglašanje ali izgovorjava besed). Možen test za paciente s to obliko je, da narišejo neko žival, kot na primer želvo. V sliki je nato opazno, da določene karakteristike posameznih živali manjkajo (želva je brez oklepa). Pri pacientih z obsežnejšo desno kot levo temporalno okvaro, so v zgodnjih fazah možne motene prepoznavne obrazov znanih oseb. Čeprav je v zgodnjih stopnjah bolezni značilna asimetrična prizadetost temporalnega režnja, z napredovanjem bolezni pride do okvare na kontralateralni strani. Ob bilateralni okvari se pojavijo rigidnost v vedenju, izguba empatije, hipergrafija. Z napredovanjem bolezni iz anteriornega temporalnega režnja proti medialnemu temporalnemu režnju, je možen upad v epizodičnem spominu, izvršilne in vidno-prostorske funkcije so lahko ob tem intaktne.

- **Logopenična PPA**

Ta oblika je navadno povezana s patologijo Alzheimerjeve bolezni. Značilne so napake pri ponovitvah kompleksnejših stavkov in iskanje besed. Podobno kot pri netekoči obliki je govor počasnejši, pojavljajo se pavze v govoru. Te pavze niso povezane s težavami z artikulacijo, apraksijo, pač pa z iskanjem primerne besede.

### Diagnostika primarne progresivne afazije

Diagnozo postavimo klinično, pomagamo si z natančno anamnezo in nevrološkim pregledom.

Leta 2011 so sprejeli klinične kriterije (vključitvene in izključitvene) za diagnozo PPA.

*Vključitveni kriteriji* (na 1 – 3 moramo odgovoriti pozitivno):

- Najbolj očitna klinična značilnost je težava z jezikom.
- Te težave so glavni vzrok za oškodovane vsakodnevne aktivnosti.
- Afazija mora biti prisotni v začetni fazi bolezni in najpomembnejši simptom v začetku bolezni.

*Izključitveni kriteriji* (na 1 – 4 moramo odgovoriti negativno):

- Vzorec deficitov se da bolje pojasniti z drugimi boleznimi živčnega sistema ali zdravstvenimi razlogi.
- Kognitivne motnje je lahko bolje pojasniti s psihiatrično diagnozo.
- Na začetku so pomembne motnje epizodičnega spomina, vizualnega spomina in zaznavne motnje.
- Na začetku se pojavljajo pomembne vedenjske motnje.

Ko postavimo diagnozo na podlagi omenjenih kriterijev, lahko afazijo razporedimo v eno izmed že predhodno omenjenih oblik (9,12).

Pri diagnostiki si pomagamo z nevropsihološkim testiranjem, slikovno diagnostiko in laboratorijskimi preiskavami. Pri netekoči/agramatični PPA opazamo atrofijo v levem posteriornem fronto-insularnem korteksu. SPECT pokaže hipoperfuzijo ali zmanjšan metabolizem v omenjenem predelu. Pri semantični obliki se navadno pojavlja asimetrična atrofija v anteriornem temporalnem predelu, prav tako sta na tem področju pri SPECT vidna hipoperfuzija in zmanjšan metabolizem. Pri logopenični obliki je vidna atrofija v levem posteriornem temporalnem in parietalnem predelu. S pomočjo SPECT sta na enakem področju prisotna zmanjšana metabolizem in pretok. Večina primerov z netekočo/agramatično PPA je povezanih s tau-pozitivno FTLD. Semantična oblika je povezana predvsem z FTLD-TDP tipa C (9).

### Diferencialna diagnoza primarne progresivne afazije

S pomočjo slikovnih preiskav lahko izločimo preostale možgansko-žilne bolezni, tumorje (9).

## MOTORIČNI SINDROMI POVEZANI S FRONTOTEMPORALNO DEMENCO

Okvare motornih funkcij vključujejo tri sindrome, ki so del spektra frontotemporalne degeneracije, ki lahko povzročajo spremembe v mišičnih ali motornih funkcijah z ali brez vedenjske oblike FTD ali PPA.

*Amiotrofična lateralna skleroza (ALS)* je bolezen zgornjega in spodnjega motoričnega nevrona, ki se kaže z atrofijo mišic in spastičnimi znaki, pogosto tudi z znaki odpovedi možganskih živcev. Med prvimi simptomi se praviloma pojavi mišična atrofija. Pojavijo se lahko tudi težave pri požiranju, krči ali otrdelost prizadetih mišic, oslabele v okončinah, otežen govor. V redkejših primerih se najprej pojavijo težave z dihanjem, ker bolezen na začetku prizadene medrebrne mišice, prav tako se le redko med prvimi simptomi pojavi FTD. Sčasoma bolniki izkušajo čedalje večje težave pri gibanju, požiranju, govoru in tvorbi besed.

*Kortikobazalna degeneracija* je redka, progresivna neurodegenerativna bolezen, ki se začne s kognitivnimi ali vedenjskimi motnjami. Gre za progresivno asimetrično motnjo gibanja (običajno se začne s simptomi, ki prizadenejo eno od okončin), vključno z akinezijo, distonijo, mioklonusom, apraksijo. V sklopu kognitivne okvare se pojavijo afazija, apraksija, vedenjske spremembe. Običajno se simptomi pojavijo po 60. letu starosti.

### *Progresivna supranuklearna paraliza (PSP)*

Gre za bolezen, ki enako pogosto prizadene moške in ženske. Ponavadi se pojavi v zgodnjih šestdesetih letih. Že zgodaj v poteku bolezni imajo bolniki z PSP težave s hojo in ravnotežjem. Bolniki imajo težave z očesnimi gibi, predvsem pri pogledu navzdol, kar jim povzroči težave pri branju in lahko tudi dvojni vid. Zaradi počasnih gibov se upočasnijo vsakdanje aktivnosti. Glas postane hripav, govorica zatikajoča, momljajoča, pojavijo se tudi težave s požiranjem. Pojavijo se kognitivne težave, izguba motivacije, dezinhibirano vedenje in emocionalna inkontinenca (pogost jok ali smeh brez povoda) ter demenca. Pri nekaterih bolnikih je v ospredju upočasnjenost gibov, pri drugih se zgodaj v poteku bolezni pojavi tremor (9,13).

## ZDRAVLJENJE

### Nefarmakološki ukrepi

FTD ni ozdravljiva bolezen, saj zanjo trenutno še ne poznamo usmerjenega zdravila. V večji meri so pomembni nefarmakološki ukrepi. Velika težava pri pacientih s FTD sta predvsem varnost in okrnjena sposobnost vožnje. Pacienti imajo lahko okrnjeno presojo ravnanja sebi v prid, zato je potreben skrben nadzor nad finančnim področjem, pogosto tudi nad preostalimi vsakodnevnimi aktivnostmi. Pri pacientih s FTD je možna zgodnja upokojeitev. Pod nefarmakološke ukrepe štejemo tudi priporočila glede redne telesne aktivnosti, saj so študije pokazale pozitiven učinek vadbe na razpoloženje in kognicijo pri bolnikih z demenco. Mobilnost lahko postane težava pri napredovalih stopnjah FTD, sploh pri pridruženem parkinsonizmu ali amiotrofični lateralni sklerozi. V takih primerih je bistvenega pomena fizikalna terapija. Za preprečitev padcev v domačem okolju so pomembni ostali ukrepi, kot je denimo prilagoditev domačega okolja pacientovemu gibanju in drugim potrebam. Pri

pacientih z okvarami govora je bistvenega pomena govorna terapija. Z napredovanjem bolezni je pomembno vzdrževanje požiranja, da ne pride do aspiracije. Ob tem je potrebno spremljati vedenje pacienta in opazati morebitne sprožilce poslabšanja vedenja. Odvrčanje pozornosti, preusmeritev in ponujanje enostavnih izbir so lahko učinkovite nefarmakološke alternative pri dezinhibiciji, kompulzivnem vedenju, agitaciji, anksioznosti. Okolje, v katerem je pacient, mora biti zanj ustrezno strukturirano. Predmete, ki so za njih nevarni, je potrebno umakniti. Pri FTD so posebej obremenjeni svojci oziroma osebe, ki skrbijo za paciente s FTD. Lahko jim svetujemo vključitve v različne podporne skupine (14).

### Farmakološko zdravljenje

Farmakološko zdravljenje je simptomatsko. Trenutno obstaja malo dokazov glede učinkovitosti farmakološkega zdravljenja pri FTD (14).

V študijah so bile opisane spremembe v različnih neurotransmiterskih sistemih. Serotoninska disfunkcija je bila povezana s številnimi vedenjskimi težavami, ki se pogosto pojavljajo tudi pri FTD. Sicer so se v študijah usmerjali predvsem na povezavo serotonina z vedenjskimi težavami pri pacientih brez demence. Pri obdukcijah in preiskavah cerebrospinalne tekočine so odkrili spremembe v aktivnosti serotonina tudi pri bolnikih s FTD. Možne so tudi spremenjene dopaminergične funkcije, predvsem v povezavi s pridruženimi nevrološkimi boleznimi. V študiji so ugotovili, da so povečana aktivnost dopaminergične neurotransmisije in spremenjena serotonergična modulacija dopaminergične neurotransmisije, povezani z agitiranim, agresivnim vedenjem. Holinergični sistem je pri bolnikih s FTD, v nasprotju z Alzheimerjevo demenco, še ohranjen (14).

Trenutno še ni znanega zdravila, ki bi dokazano izboljšal ali stabiliziral kognitivne deficite pri bolnikih s FTD. Podatki, ki so trenutno na voljo, ne podpirajo uporabe inhibitorjev acetilholinesteraze pri FTD. Edina izjema je možna le pri terapevtskem poizkusu, ko ni znano ali ima pacient FTD ali Alzheimerjevo demenco. V študiji glede uporabe galantamina so ugotavljali izboljšanje pri pacientih s PPA, ne pa pri pacientih z vedenjsko obliko FTD. V študiji glede uporabe rivastigmina so ugotavljali izboljšanje izvršilnih funkcij, ne pa celostne kognicije. V študiji glede uporabe donepezila pri bolnikih s FTD so ugotovili, da se vedenjska simptomatika še poslabša (14,17-19).

Ob nenadnem poslabšanju vedenjske simptomatike je potrebno izključiti druga stanja, ki povzročajo spremembe vedenja, kot na primer delirij oziroma bolečine. Pacienti s FTD so dokaj občutljivi na učinke zdravil, možen je pojav paradoksnih vedenjskih reakcij, pojav ekstrapiramidnih neželenih učinkov, sedacije ali zmedenosti. Zato je potrebno pričeti z nizkimi odmerki zdravil, ki jih počasi titriramo do željenega učinka (po principu »start low – go slow«). Pri uporabi farmakoterapije je vedno potrebno pretehtati med koristmi in morebitnimi tveganji (14,20).

Pri pacientih z vedenjsko simptomatiko se navadno kot zdravilo prvega izbora lahko uporablja citalopram, ki je antidepresiv iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (10-20 mg na dan) ali trazodon, ki je zaviralec ponovnega privzema serotonina in antagonist 5-HT<sub>2</sub> receptorjev (25 mg na dan). Izboljšanja pri uporabi trazodona so se pojavila predvsem v sklopu agitacije, agresije, depresivne simptomatike in motenj hranjenja. Odmerki se nato prilagajajo glede na klinično sliko. Potrebno je počakati nekaj tednov, da lahko ocenimo, če izbran antidepresiv pomaga. Preostala zdravila iz skupine selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina (SSRI) (npr. sertralin) lahko prav tako izboljšajo dezinhibicijo, anksioznost, impulzivnost, motnje hranjenja pri bolnikih s FTD (14-16).

Atipične antipsihotike (olanzapin, kvetiapin, aripiprazol) lahko uporabljamo pri vedenjski simptomatiki, vendar le kot zadnjo možnost izbire, ko smo že poskusili vedenjsko modifikacijsko terapijo in SSRI. Atipični antipsihotiki lahko povečajo možnost možgansko-žilnih zapletov. Kvetiapin uporabimo v nizkih začetnih odmerkih (12,5 mg), potrebno je počasno titriranje in redno spremljanje možnih neželenih učinkov. Olanzapin dajemo v odmerkih od 2,5 do 10 mg dnevno, pri uporabi so v študijah opazili izboljšanje vedenjske simptomatike, je pa bila pri približno tretjini bolnikov prisotna sedacija. Pacienti s FTD so še posebej občutljivi na ekstrapiramidne neželene učinke, zato se je potrebno večine antipsihotikov pri uporabi izogibati (14).

Opravljenе so bile tudi študije glede uporabe metilfenidata in dekstroamfetamina pri bolnikih s FTD. Ugotovili so izboljšanje vedenjske simptomatike, vendar se uporaba teh stimulansov odsvetuje, saj lahko povzročajo delirij (14).

V študijah so preučevali tudi uporabo memantina pri bolnikih s FTD. Določene študije so pokazale izboljšanje vedenjske simptomatike, spet druge študije so te trditve ovrgle (14).

Lamotigin, karbamazepin, valproat so zdravila, ki so jih uporabljali v študijah pri urejanju vedenjske simptomatike, vendar brez zanesljivih dokazov glede učinkovitosti. Uporaba topiramata je pokazala izboljšanje pri zlorabi alkohola, ne pa tudi pri ostalem kompulzivnem vedenju. Pri uporabi valproata so določene študije pokazale izboljšanje glede agitacije pri bolnikih s FTD. V študiji so pri enem pacientu z neprimernim seksualnim vedenjem ugotovili izboljšanje z uporabo konjugiranega estrogena (14).

Benzodiazepini se pri bolnikih s FTD odsvetujejo, saj lahko pride do paradoksne agitacije, imajo pa tudi slabe učinke na kognicijo (14).

Pri pacientih s FTD, ki imajo znake parkinsonizma, je možna uporaba levodope-karbidope, čeprav je bil odziv na takšno zdravljenje v dosedanjih študijah minimalen ali le prehodni (14).

V prihodnosti bodo možne nove oblike zdravljenja v smislu zdravljenja z anti-tau protitelesi, stabilizatorji mikrotubulov, z zdravili, ki inhibirajo agregacijo in acetilacijo tau. Aktivna imunizacija pri miših s tau patologijami je pokazala izboljšanje patoloških sprememb in izboljšane senzori-motoričnih rezultatov. Pasivna imunizacija s protitelesi je visoko specifična in povzroča manj neželenih učinkov. V zadnjih nekaj letih so v študijah odkrili, da imunizacija z anti-tau protitelesi, ki se vežejo na tau epitope pri miših, privede do izboljšanja kognitivnega funkcioniranja. Levko-metilitionium (LMTx) inhibira agregacijo tau preko blokade tvorbe filamentov. Študije so ob tem pokazale izboljšanje kognitivnih sposobnosti pri uporabi srednjih odmerkov LMTx. Inhibicija proteinske kinaze lahko prepreči fosforilizacijo, saj je patološki tau hiper-fosforiliziran. V študijah so preučevali tudi inhibicijo glikogen sintaze kinaze (GSK-3), ob tem so opazili izboljšanje glede možganske atrofije (14,21).

## PROGNOZA

FTD se prične v zgodnejšem starostnem obdobju v primerjavi z Alzheimerjevo demenco, tudi napreduje hitreje. Življenjska doba po pričetku simptomov je v povprečju 8 do 10 let, krajša je pri bolnikih z vedenjsko obliko FTD, v primerjavi s PPA. Pacienti z vedenjsko obliko FTD in boleznijo motoričnega nevrona imajo slabšo prognozo, kot druge oblike FTD. Pri pacientih z boleznijo motoričnega nevrona pride do težav s požiranjem in pojava aspiracijske pljučnice. Tudi pri pacientih s PPA se lahko v poznejših stadijih bolezni razvije disfagija, ki neugodno vpliva na prognozo (14).

## ZAKLJUČEK

Obstajajo različne oblike frontotemporalne demence, ki se razlikujejo po različnih simptomih. Študije, ki raziskujejo bolnike s FTD v večini primerov zaobjamejo le manjše število teh pacientov. Diagnoza FTD je predvsem klinična. Pri diagnostiki si pomagamo z diagnostičnimi kriteriji, laboratorijskimi preiskavami, slikovno diagnostiko in nevropsihološkim testiranjem.

Pomembno je poudariti, da trenutno še ne obstaja zdravilo, ki bi ozdravilo oziroma upočasnilo sam potek FTD, so pa slednja v raziskovanju. V zadnjem obdobju so odkrili več genetskih mutacij odgovornih za nastanek določenih oblik FTD, kar lahko igra pomembno vlogo pri iskanju potencialnih zdravil.



## LITERATURA

1. Mayo clinic. Frontotemporal dementia. Dosegljivo 16.3.2020 s spletne strani: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/frontotemporal-dementia/symptoms-causes/syc-20354737>
2. Chiadi UO, Diehl-Schmid J. The Epidemiology of Frontotemporal Dementia. *Int Rev Psychiatry. Int Rev Psychiatry.* 2013 Apr; 25(2): 130–137. doi: 10.3109/09540261.2013.776523
3. Darovec J, Kogoj A, Kores Plesničar B, Muršec M, Pišljarič M, Pregelj P, Stokin GB. Viceversa. Glasilo združenja psihiatrov pri slovenskem zdravniškem društvu. Smernice za obravnavo pacientov z demenco.
4. Lee SE. Frontotemporal dementia: Epidemiology, pathology, and pathogenesis. UpToDate. Dosegljivo 16.3.2020 s spletne strani: [https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-epidemiology-pathology-and-pathogenesis?search=frontotemporal%20dementia&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-epidemiology-pathology-and-pathogenesis?search=frontotemporal%20dementia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
5. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology.* 2002 Jun 11;58(11):1615-21.
6. Knopman DS1, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci.* 2011 Nov;45(3):330-5. doi: 10.1007/s12031-011-9538-y. Epub 2011 May 17.
7. Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, Marquez DF, de Eugenio Huélamo R, Casadevall T, Turbau Recio J, Turon Estrada A, López-Pousa S. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology.* 2010 Oct 5;75(14):1249-55. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f5d4c4. Epub 2010 Sep 1.
8. Wider C, Zbigniew KW. Etiology and Pathophysiology of Frontotemporal Dementia, Parkinson Disease and Alzheimer Disease: Lessons from Genetic Studies. *Neurodegener Dis.* 2008 Mar; 5(3-4): 122–125.
9. Lee SE. Frontotemporal dementia: Clinical features and diagnosis. UpToDate. Dosegljivo 17.3.2020 s spletne strani: [https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-clinical-features-and-diagnosis?search=frontotemporal%20dementia%20diagnosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-clinical-features-and-diagnosis?search=frontotemporal%20dementia%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
10. Galimberti D, Dell'Osso B, Altamura CA, Scarpini E. Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia: Epidemiology, Phenotypes, and Differential Diagnosis. *Biological Psychiatry.* Volume 78, Issue 10, 15 November 2015, strani 684-692
11. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology.* March 15, 2011; 76 (11)
12. Brezovar S. Kako govorijo naši možgani in zakaj jim včasih beseda ne steče? Lektorsko društvo Slovenije. Dosegljivo 19.3.2020 s spletne strani: <https://www.lektorsko-drustvo.si/vsebina/Kako%20govorijo%20na%C5%A1i%20mo%C5%BEGani%20in%20zakaj%20jim%20v%C4%8Dasih%20beseda%20ne%20ste%C4%8De%20-%20predstavitev.pdf>
13. Alzheimer's Association. Frontotemporal Dementia. Dosegljivo 19.3.2020 s spletne strani: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/types-of-dementia/frontotemporal-dementia>.
14. Lee SE. Frontotemporal dementia: Treatment. UpToDate. Dosegljivo 19.3.2020 s spletne strani: [https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-treatment?search=frontotemporal%20dementia%20treatment&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/frontotemporal-dementia-treatment?search=frontotemporal%20dementia%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
15. Swartz JR, Miller BL., Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: Treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry,* 58(5), 212–216. <https://doi.org/10.4088/JCP.v58n0506>
16. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal Dementia: A Randomised, Controlled Trial with Trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355–359 <https://doi.org/10.1159/000077171>
17. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, Brashear R. Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25:178–185 <https://doi.org/10.1159/000113034>
18. *Psychiatry.* Volume 15, Issue 1, January 2007, Pages 84-87.
19. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in Frontotemporal Dementia. *Drugs Aging* 21, 931–937 (2004). <https://doi.org/10.2165/00002512-200421140-00003>
20. Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol.* Author manuscript; available in PMC 2010 Jul 26. *Curr Opin Neurol.* 2008 Dec; 21(6): 701–707. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283168e2d
21. Tsai RM, Boxer AL. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. *J Neurochem.* 2016;138 Suppl 1:211. Epub 2016 Jun 15.

# ALZHEIMERJEVA DEMENCA

Mojca Muršec

*Oddelek za psihiatrijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ob železnici 30, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Alzheimerjeva demenca je pozna posledica počasi napredujoče Alzheimerjeve bolezni, ki vodi v popolno nemoč in odvisnost od drugih. Čeprav so bile glavne patohistološke značilnosti – amiloidni plaki in nevrofibrilarne pentlje – znane že v začetku dvajsetega stoletja, se je o bolezni še pred nekaj desetletji govorilo zgolj v akademskih krogih. Veljala je za redko bolezen in nepredstavljivo je bilo, da bo kdaj toliko bolnih, kot jih je zdaj. Razlogov za izrazito naraščanje števila bolnikov z Alzheimerjevo demenco, ki smo jim priča v zadnjih letih, je več. Gotovo pa je ob številnih rizičnih dejavnikih najpomembnejši dejavnik visoka starost prebivalstva, s katero se danes soočamo. Ne glede na čedalje več znanja s tega področja je žal še veliko bolnikov neprepoznanih in nezdravljenih. Iz tega razloga bodo v preglednem prispevku predstavljene osnovne patohistološke in klinične značilnosti, omenjeni potencialni vzroki zanjo, diagnostika in možnosti zdravljenja.

### Ključne besede

Alzheimerjeva demenca, klinične značilnosti, možnosti obravnave

## UVOD

Alzheimerjeva bolezen je večvzročna počasi napredujoča degenerativna bolezen možganov, ki čez leta napreduje v Alzheimerjevo demenco (AD). Izmed vseh bolezni, ki vodijo v demenco, je ena najpogostejših. Pojavi se lahko pri vseh starostih, je pa pri mlajših bolnikih redka in je običajno posledica predvsem genetskih nepravilnosti. Razširjenost narašča s starostjo. Pri starejših od 65 let po oceni zboli vsak deseti starostnik in kar polovica v starosti 85 let ali več. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je bilo tako v letu 2015 bolnih skoraj 50 milijonov ljudi. To število naj bi se vsakih 20 let podvojilo in do leta 2050 preseglo 130 milijonov bolnih po vsem svetu. Je ena najdražjih bolezni nasploh in predstavlja pravi izziv v organizaciji zdravstveno-socialnih sistemov v državah po vsem svetu (1).

## DEJAVNIKI TVEGANJA IN VZROKI

Dejavnikov tveganja je več in ti verjetno delujejo sinergistično, še posebno pri starejših bolnikih. Najpomembnejša dejavnika tveganja sta visoka starost in nizka stopnja izobrazbe. Ženske obolevajo pogosteje, verjetno zaradi višje starosti, ki jo dosegajo. Pomembni dejavniki tveganja so še neprimeren življenjski slog, osebnostne značilnosti, kronična bolezenska stanja (še posebno sladkorna bolezen in hiperlipidemija) ali poškodbe glave in socialna izolacija (2). Vzroki za nastanek AD še niso povsem pojasnjeni, je pa znano, da je za nastanek Alzheimerjeve bolezni odgovorno kopičenje zunajceličnih amiloidnih plakov in znotrajceličnih nevrofibrilarnih pentelj (NFT), ki skupaj z oslABLJENO nevroregeneracijo ob manjši sintezi nevtropnih faktorjev in z vsemi ostalimi patofiziološkimi procesi, kot so vnetje, moteni oksidativni in presnovni procesi v možganih, postopoma vodijo v izgubo sinaps in celično smrt (3). Vse več je dokazov za vpletenost genetskih dejavnikov še posebno za zgodnje oblike AD. Mutacija na kromosomu 21, ki kodira amiloid prekursorjski protein, in mutacija na kromosomu 14 (kodira presenilin 1), dokončno napovedujeta AD, nekoliko manj – s 95-% prodornostjo – pa mutacija na kromosomu 1, ki kodira presenilin2, AD s kasnim začetkom pa je lahko posledica mutacije na kromosomu 19, ki kodira apolipoprotein. 50 do 70 % ljudi z Alzheimerjevo boleznijo ima vsaj en  $\epsilon 4$  alel APOE, kar sicer bolezen z gotovostjo ne napoveduje, predstavlja pa višje tveganje, ki se dodatno povišuje z večjim številom variant tega alela (4). Z novimi genetskimi raziskovalnimi metodami in asociacijskimi študijami celotnega človeškega genoma (GWAS – Genome Wide Association Study) je danes najdenih že več kot dvajset genov, ki napovedujejo AD, in pričakovati je mogoče še druge, ki bodo genetsko ozadje bolezni v prihodnosti osvetlili še natančneje (5).

## KLINIČNA SLIKA

Klinični simptomi AD se razvijajo počasi in postopoma napredujejo čez leta. Eden izmed prvih kognitivnih simptomov je pozabljivost s težavami na področju govora, sledi spremenjeno razpoloženje in vedenje. Vse to skupaj vodi v postopno izgubo sposobnosti vsakodnevnega življenja in končno v popolno izgubo samostojnosti. Osebnostne spremembe se pojavijo relativno hitro v poteku bolezni in neredko že v predkliničnem obdobju (6).

### Kognitivni upad pri Alzheimerjevi demenci

Prvi klinični znaki začetne AD so ponavljanje izjav ali vprašanj, težave pri časovni orientaciji, težave pri upravljanju z denarjem in zmanjšan občutek za smer. Ti so hkrati pomembni indikatorji, ki lahko napovedujejo prehod amnestične oblike blage kognitivne motnje (aBKM) v AD, zato je osredotočenost nanje še toliko bolj pomembna (7). Težavam s področja kratkoročnega spomina kmalu sledijo težave na področju govora (poimenovanje in tekočnost), mišljenja, sposobnost razumevanja, načrtovanja, odločanja, presojanja, prepoznavanja in učenja novega. Čez leta so težave na kognitivnem področju vse težje in v terminalni demenci vodijo praktično v popolni razpad kognitivnega sistema.

### Vedenjski in psihološki simptomi pri Alzheimerjevi demenci (VPSD)

Po definiciji Mednarodnega psihiatričnega združenja (IPA – International Psychiatric Association) so vedenjski in psihološki simptomi pri demenci (VPSD) čustveni in vedenjski odgovor posameznika na spremenjeno zaznavanje in razumevanje miselnih vsebin. Pojavljajo se pri večini bolnikov z demenco. VPSD so posledica neurodegeneracije možganskega tkiva, porušenega nevrotransmitterskega ravnotežja ter nevrotransmitterskih povezav (upad acetilholina in 5-hidroksitriptamina, presežek dopamina, noradrenalina in GABA) primarno v fronto-temporalnih predelih skorje in limbičnih predelih (blodnje, dezinhibicija, depresija), sekundarno atrofije zgornje cingularne skorje, insule in amigdalov (agitacija, agresija, apatija), ter oškodovanost vidne skorje z asociativnimi predeli možganske skorje (halucinacije). Glede na ocenjevalno lestvico NPI (Neuropsychiatric Inventory questionnaire) je pri bolnikih z AD izmed VPSD najpogostejša apatija, sledijo depresija, agresija, tesnoba, motnje spanja, razdražljivost, motnje apetita, neprimerno motorično vedenje (tavanje, manirizmi), blodnje, izguba kontrole, halucinacije in evforija. Pogostejše je še kompulzivno ponavljanje, tavanje, neprimerno slačenje ali oblačenje, nočni nemir, vokalizmi, kričanje, neprimerno odvajanje, kopičenje in še številni drugi (8). Depresija, anksioznost, evforija, moten apetit in neustrezno nočno vedenje so skozi sam bolezenski proces relativno stabilni, agitiranost, agresivno vedenje, psihotični simptomi, apatija, razdražljivost, neprimerno motorično vedenje pa se z napredovanjem bolezenskega procesa stopnjujejo in praviloma kažejo na stisko bolnikov ob nemoči ubesediti svoje potrebe, opredeliti telesno nelagodje ali bolečine. Pogosto se pojavljajo skupaj in prepleteno vplivajo drug na drugega, napovedujejo hitrejšo napredovanje bolezenskega procesa (9) in so s stališča kakovosti življenja bolnikovih družinskih članov ali negovalcev najpomembnejši vir izgorevanja s posledičnimi porušenimi odnosi, njihove lastne obolevnosti in razlog za institucionalizacijo bolnikov z demenco (10).

### Funkcionalni upad

Izguba funkcionalne neodvisnosti je diagnostična značilnost demence. Prve težave se pojavijo pri kognitivno kompleksnih dejavnosti, kot so kuhanje, upravljanje s finančnimi sredstvi in upravljalne z napravami (IADL – instrumentalne dejavnosti vsakodnevnega življenja) in so lahko izražene že v predkliničnem obdobju. Hitrejši funkcionalni upad običajno sovпада s hitrejšo neurodegeneracijo hipokampusu (11) in sledi kognitivnemu upadu. Razmerje med njima ni popolnoma jasno, še posebno, ker se dogaja, da kljub izraziti atrofiji hipokampusu nekateri posamezniki funkcionirajo relativno dobro in obratno. Bolniki hitreje funkcionalno pešajo tudi ob pretiranih zahtevah, na to vplivajo osebnostne lastnosti posameznika (predvsem čustvena nestabilnost – nevroticizem), komorbidna stanja (depresija, somatske bolezni), razlogi pa so lahko tudi genetski. Dokazano je, da bolniki z izraženim polimorfizmom na genu, ki kodira regulativno podenoto proteinske fosfataze 2B ali proteina tau, neodvisno od kognitivnega upada, funkcionalno pešajo mnogo hitreje kot bolniki, pri katerih tega polimorfizma niso našli (12).

## Osebnostne spremembe

Začetne osebnostne spremembe se lahko pojavijo še pred prvimi kliničnimi znaki demence, zato so lahko v pomoč pri zgodnji diagnostiki. Običajno se odražajo kot zaprtost vase, povečana togost, slabša emocionalna odzivnost, naraščajoča apatija, egocentričnost, oslABLJENA čustvena kontrola, hiperaktivnost, neskrbnost, opuščanje pridobljenih navad in posplošeno pritoževanje (13). Prav čustvena nestabilnost (nevroticizem), ki je pogosto povezana s socialno disfunkcionalnostjo in zmanjšano vestnostjo, je lahko prvi znak AD in hkrati napovedni dejavnik hitrejših osebnostnih sprememb v napredujočih obdobjih bolezni (14).

## DIAGNOSTIKA ALZHEIMERJEVE DEMENCE

Klasičen diagnostični postopek za bolnika s sumom na demenco zahteva podroben nevrolški in psihiatrični pregled. Sledijo razširjene laboratorijske preiskave, klinična psihološka ocena kognitivnih sposobnosti, radiološka diagnostika in določitev bioloških označevalcev v cerebrospinalni tekočini. Ob klasičnih diagnostičnih kriterijih in klasifikacijskih metodah DSM ali MKB sta te med diagnostične kriterije vključila tudi NINCDS (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke) in ADRDA (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) in jih razvrstila v tri skupine. V skupino A je vključen biološki označevalec A $\beta$ , določljiv z A $\beta$ 42 v cerebrospinalni tekočini ali z Amiloid-PET, v skupino T biološki označevalec Tau, določljiv s pTau v cerebrospinalni tekočini ali Tau-PET, in skupino N biološki označevalec nevronske oškodovanosti, določljiv s celokupnim tau v cerebrospinalni tekočini, s preiskavo FDG-PET ali strukturno MRI (15). Leta 2018 je Nacionalni inštitut za staranje in Alzheimerjevo združenje (National Institute on Aging and Alzheimer's Association – NIA-AA) na podlagi najnovejših spoznanj med že znane diagnostične kriterije vključil še razmerje med t-tau in A $\beta$ 42, s čimer se je natančnost diagnostične opredelitve še dodatno zvišala (16).

V prihodnosti je mogoče pričakovati nove biološke označevalce iz krvi, urina, sline ali cerebrospinalne tekočine, ki bodo temeljili na specifičnih patofizioloških procesih AD (genetski, imunološki, mitohondrijski, limfocitni v krvi ali plazmi – MicroRNAs, YKL-40, VILIP-1, IL-18, IL-6, TRAIL, CDK2, CDK4, CDK6, cyclin B, cyclin D, sCD40,  $\alpha$ Syn, PBMCS,...) in bodo omogočali še natančnejšo diagnostično opredelitev ter tako diagnostiko AD pomembno premaknil iz klinične v asimptomatsko obdobje (17).

## OBRAVNAVA ALZHEIMERJEVE DEMENCE

Vzročno zdravljenje Alzheimerjeve bolezni za zdaj še ni mogoče, je pa mogoče demenco obvladovati in s kognitivnimi modulatorji vplivati na upočasnitev kognitivnega upada in ublažitev psiholoških in vedenjskih simptomov pri demenci s ciljem ohranjanja samostojnosti čim dlje v poteku bolezenskega procesa.

### 1. Farmakološko zdravljenje

#### Obvladovanje kognitivnega upada

Težave s spominom so med drugim posledica spremenjene aktivnosti acetilholinesteraze, ki sodeluje pri sintezi in prenosu acetilholina (ACh). Kognitivnimi modulatorji preko različnih mehanizmov povišajo razpoložljivost ACh v sinaptični reži (inhibitorji acetilholinesteraze – donepezil, rivastigmin, galantamin) ali pa zmanjšujejo nevrotoksičnost glutamata (napetostno neodvisni agonist NMDA glutamatnih receptorjev – memantin). Razen galantamina, ki je indiciran za zdravljenje blage do zmerne demence, in memantina, ki je namenjen zdravljenju napredujoče stopnje demence, je mogoče ostale predpisovati v vseh obdobjih bolezni (18). Vsi v odvisnosti od odmerka in zgodnjega zdravljenja prehodno izboljšajo kognitivne in izvršilne funkcije, upočasnijo bolezenski proces in nekoliko omilijo VPSD, predvsem emocionalne in zaznavne motnje (19). Čeprav so kognitivni modulatorji simptomatska zdravila, ob svojem primarnem mehanizmu delovanja na nivoju sinapse deloma upočasnijo tudi tvorbo  $\beta$ -amiloidnih plakov, neurofibrilarnih pentelj, zvišajo koncentracijo nevrotropnega faktorja (BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor) v možganski skorji in hipokampusu ter tako delujejo deloma tudi vzročno (20), je glede na številne raziskave v prihodnje mogoče pričakovati primarno vzročna zdravila, ki bodo ciljano delovala na patološke substrate pri AD. Raziskave potekajo v iskanju novih sinaptičnih učinkovin: zdravila, ki bodo delovala na amiloidne plake (antiamiloidna imunoterapija, zaviralci agregacije  $\beta$ -amiloidnih plakov, encimska razgradnja  $\beta$ -amiloidnih plakov), učinkovine anti-tau (preprečevanje agregacije in/ali hiperfosforilacije proteina tau,

stabilizatorji mikrotubularnega skeleta, imunoterapija anti-tau), signalizatorje, ki bodo delovali na patofiziološke mehanizme distrofičnih dendritov ( $A\beta$ -PrPC-mGluR5-Fyn) ali inhibitorje receptorjev 5-HT<sub>6</sub>, ki spodbujajo izločanje ACh v sinaptično režo, sodelujejo pri spominski funkciji in prostorskem učenju (21). Pri patologiji AD vse večji pomen dobiva tudi vpliv inzulinsko odvisnega diabetesa, zato potekajo raziskave v smeri učinkovitosti agonistov PPAR- $\gamma$  ali npr. tiazolidindionov. Klinično sta zanimiva intranazalni inzulin, ki zaobide hematocefalno bariero, ali npr. pankreatični anilin, ki vpliva na razvoj amiloidnih plakov (22).

### **Zdravljenje vedenjskih in psiholoških simptomov pri demenci – VPSD**

Z napredovanjem bolezni patohistološke spremembe zajamejo večji del možganov in sočasno s tem se ob primanjkljaju ACh zmanjša tudi aktivnost vseh drugih živčnih prenašalcev (serotonin, noradrenalin, dopamin, gaba-amino butirilna kislina, glutamat,...). To vodi v sekundarno simptomatiko ob demenci – VPSD. Obvladovanje VPSD je ključni sestavni del celovite obravnave pri obvladovanju demence in zahteva preudarno kombinacijo farmakoloških in nefarmakoloških ukrepov (23). Čeprav izhajajoč iz patofizioloških procesov čedalje več raziskav potrjuje učinkovitost inhibitorjev acetilholinesteraze pri obvladovanju apatije, depresije ali neprimerne motoričnega vedenja ter ugoden učinek memanitna na razdražljivosti in vznemirjenost (24), ob intenzivnejših VPSD v monoterapiji ti pogosto ne zadoščajo in je potrebna augmentacija – običajno z atipičnimi antipsihotiki ali antidepresivi. Za obvladovanje agresivnega vedenja, psihoze in vznemirjenosti pri demenci je uradno indiciran le risperidon, izven indikacije pa novejša raziskave dokazujejo tudi učinkovitost drugih atipičnih antipsihotikov (kvetiapin, olanzapin ali aripiprazol) in so varna ter učinkovita alternativa, kadar risperidon zaradi slabše prenosljivosti ali neučinkovitosti ni najustreznejši (25). Ne glede na izbiro antipsihotika je pri vseh pomembno to, da je njihova klinična uporaba v minimalnih še učinkovitih odmerkih časovno omejena in ne preseže šest tednov (26). Učinkovita alternativa antipsihotikom pri obvladovanju nemira, razdražljivosti neustreznega motoričnega vedenja, depresije ali nespečnosti so lahko tudi antidepresivi (27). V prednosti so inhibitorji ponovnega privzema serotonina (SSRI – sertralin, escitalopram, fluoksetin in zaradi antiholinergičnega učinka nekoliko manj paroksetin) ter agonisti serotonina in inhibitorji ponovnega privzema (SARI – trazodon) (28). Čeprav je za učinkovitost antidepresivov iz drugih skupin za obvladovanje VPSD manj dokazov, so klinično učinkoviti tudi drugi, kot je npr. mirtazapin pri nespečnosti ali venlafaksin pri izrazitem depresivnem umiku z neinicativnostjo. Veliko obetajo glutaminični in multimodalni serotonergični antidepresivi, ki ob antidepresivnem delovanju delujejo tudi prokognitivno (29). Razen karbamazepina, ki dokazano izboljšuje razdražljivost in nemir, za druge stabilizatorje razpoložena pri nadzoru VPSD, ni dovolj dokazov. Zaradi neželenih učinkov, povezanih z dodatnim kognitivnim upadom, padcev zaradi sedacije in odvisnosti od zdravil uporaba anksiolitikov in hipnotikov pri obravnavi VPSD pri bolnikih z AD, ni priporočljiva (30).

## **2. Nefarmakološki ukrepi**

Vse smernice za zdravljenje AD ob farmakološkem zdravljenju vključujejo tudi nefarmakološke ukrepe. Ti vključujejo zdrav način življenja, opustitev kajenja in odsvetujejo hrano s preveliko vsebnostjo maščob ali soli. Razen tega ugodno deluje na gibanje, kognitivne aktivnosti in vzdrževanje socialnih stikov (31). Ker imajo bolniki z demenco še dolgo v poteku bolezni ohranjen občutek za ritem in sposobnost odzivanja na glasbo, takoj za kognitivno stimulacijo na kognitivne funkcije in VPSD (nemir, agresija, razdražljivost) odlično deluje muzikoterapija. Za izboljšanje kognicije in koordinacije dodatno ugodno delujejo tudi aktivnosti ali terapija s pomočjo živali (32), masaža, vrtnarjenje, terapija spominjanja in vse drugo, kar bolnikom z demenco ne predstavlja dodatnega napora, jim je prijetno, so kaj v preteklosti radi počeli ali kar jih je v življenju zadovoljevalo in razveseljevalo.

## **3. Pomoč družini**

Z boleznijo se ne soočajo le bolniki, ampak ob njih vsi, ki so bolniku blizu, predvsem pa še tisti, ki za bolnika neposredno skrbijo ali bodo skrbeli zanj skozi ves bolezenski proces. Prav zaradi tega brez njihovega sodelovanja uspešno zdravljenje AD ni mogoče. Ker so družinski člani skozi bolezen svojih bližnjih izpostavljeni nepredstavljenim psihofizičnim obremenitvam, ki lahko vodijo v psihično (nezbranost, depresija, anksioznost, motnje spanja), telesno obolevnost (višje tveganje za sladkorno bolezen, kardiovaskularna obolenja, metabolične motnje, vnetja,...) ter socialno in finančno prikrajšanost, je pomoč nujna (33). Ob ustrezni edukaciji so v pomoč tematske ali prostočasne skupine ter društva za pomoč pri demenci, kot je npr. Spominčica.

## ZAKLJUČEK

Alzheimerjeva demenca je ena najpogostejših kroničnih bolezni v starosti. Globalna prevalenca demence pri ljudeh starejših od 60 let je med 5,6 do 7,6 %. V srednji Evropi znaša 4,6 %. Kolikšna je prevalenca v Sloveniji, ni znano, verjetno pa se približuje prevalenci v srednji Evropi. Po oceni je v letu 2015 na svetu živel 46,8 milijona ljudi z demenco, izmed le-teh skoraj 30 milijonov ljudi z AD kot najpogostejšo med njimi. Natančno število bolnih v Sloveniji še ni popolnoma znano; po oceni jih je več kot 30 000. Število bolnih se bo v naslednjih 20 letih z vse višjo starostjo prebivalstva povsod po svetu podvojilo, to pa predstavlja resni javno-zdravstveni problem, ki ga brez takojšnjega ukrepanja ne bo mogoče zajezi (1). Kljub čedalje boljši ozaveščenosti in znanju s tega področja v naši državi žal še vedno veliko bolnikov ni diagnosticiranih ali ustrezno zdravljenih. Brez prave pomoči ostajajo tudi bolnikovi bližnji in so neredko odvisni le od lastne iznajdljivosti, in to kljub številnim strategijam ali programom s področja demence, ki integralno v praksi še niso udejanjeni. Iz tega razloga bo v prihodnje treba pristopiti k aktivnemu iskanju bolnikov, jih pravočasno diagnosticirati in zastaviti zdravljenje, vsekakor pa oblikovati programe celostne pomoči in oskrbe, da bo bolnikom in njihovim bližnjim lažje, za družbo v celoti pa – kot kažejo tuji podatki – finančno ugodnejše.

## LITERATURA

1. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. The Global Impact of Dementia. World Alzheimer Report 2015. Alzheimer's Disease International 2015. Dosegljivo na: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>.
2. Galimberti D, Scarpini E. Progress in Alzheimer's disease research in the last year. *J Neurol.* 2013;260(7):1936-41.
3. Martina Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry* 2019;72:3-6.
4. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al.: Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011; 3(6):597-605.
5. Bellenguez C, Grenier-Boley B, Lambert JC. Genetics of Alzheimer's disease: where we are, and where we are going. *Current Opinion in Neurobiology* 2020; 61:40-8.
6. Atri A. The Alzheimer's disease clinical spectrum diagnosis and management. *Med Clin North Am.* 2019;103:263-93.
7. Malek-Ahmadi, M, Davis, K, Belden, CM, Jacobson, S, Sabbagh, MN. Informant-reported cognitive symptoms that predict amnesic mild cognitive impairment. *BMC Geriatrics* 2012; 12:3.
8. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield C, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2017;3:440-49.
9. Brodaty H, Connors MH, Xu J, Woodward M, Ames D. The Course of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia: A 3-Year Longitudinal Study. *JAMDA* 2015;16:380-7.
10. Cox C. Factors Associated with the Health and Well-being of Dementia Caregivers. *Curr Tran Geriatr Gerontol Rep* 2013;2:31-36.
11. Juttana RJ, Dickson E, Vermaata L, Barkhof F, Scheltens P, et al. Impairment in complex activities of daily living is related to neurodegeneration in Alzheimer's disease-specific regions. *Neurobiology of Ageing* 2019; 75:109-36.
12. Peterson D, Munger C, Crowley J, Corcoran C, Cruchaga C, Goate AM, et al. Variants in PPP3R1 and MAPT are associated with more rapid functional decline in Alzheimer's disease: The Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer's & Dementia* 2014;10(3):366-71.
13. Balsis S, Carpenter BD, Storandt M. Personality Change Precedes Clinical Diagnosis of Dementia of the Alzheimer Type. *The Journals of Gerontology* 2005;60(2):98-101.
14. Robins Wahlin TB, Byrne GJ. Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:1019-29.
15. Ahmed RM, Paterson RW, Warren D, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, Halliday GM, et al. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1426-34.
16. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Budd S, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018;14:535-62.
17. Said N, Slassi I, Nadifi S. Biomarkers for Alzheimer Disease: Classical and Novel Candidates' Review. *Neuroscience* 2018; 370:181-90.
18. Small G, Bullock R. Defining optimal treatment with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011;7(2):177-84.
19. Kozman MN, Wattis J, Curran S. Pharmacological management of behavioural and psychological disturbance in dementia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2006;21: 1-12.
20. Akasofu S, Kimura T, Kosaka K, Ogura SH. Study of neuroprotection of donepezil, a therapy for Alzheimer's disease. *Chemico-biological interaction*, 2008;1-3(175):222-26.
21. Pais M, Martinez L, Ribeiro O, Loureiro J, Fernandez R, Valiengo L, Canineu P, et al. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: new definitions and challenges. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2020. Dosegljivo: <https://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0735>
22. Folch J, Petrov D, Ettcheto M, Abad S, Sánchez-López E, García ML, et al. Current research Therapeutic strategies for Alzheimer's disease Treatment. *Neural Plasticity* 2016.
23. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol.* 2012;3:73.
24. Muršec M. Zgodnje prepoznavanje in obravnava bolnikov z demenco v ambulantni družinski medicine. In: Ketiš-Klemenc Z, Drešček M, eds. Zbornik predavanj – XII. Kokaljevi dnevi 2012, Laško: Družinska medicina 2012; 10 (Suppl 1):155-65.
25. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* 2017; 3 : 440-49.
26. Kogoj A, Darovec J, Kores-Plesničar B, Muršec M, Pišljarič M, et al. Smernice za obravnavo bolnikov z demenco. *Zdrav Vestn.* 2014; 83 (7):10-17.
27. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2011; 26(3):169-83.

28. Wang F, Feng TY, Yang S, Preter M, Zhou JN, Wang XP. Drug Therapy for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(4):307–13.
29. Burke AD, Goldfarb D, Bollam P, Khokher S. . Diagnosing and Treating Depression in Patients with Alzheimer’s Disease. *Neurol Ther* 2019;8:325–50.
30. Masopust J, Protopopová D, Vališ M, Pavelek Z, Klímová B. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1211–20.
31. Howe E. Nonmedical Treatment of Patients with Dementia. *Innovations in Clinical Neuroscience* 2011; 8 (7):18-25.
32. Liang JH, Lin L, Wang YQ, Jia RX, Qu XY, Li J, et al. Non-pharmacological therapeutic strategy options for patients with dementia based on cognitive function-A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing Research Reviews*. 2019;56:100965. Dosegljivo: <https://www.sciencedirect.com>.
33. Brodaty H, Donkin M. Family caregivers of people with dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009; 11: 217-28.

# OČESNE MANIFESTACIJE NEURODEGENERATIVNIH BOLEZNI

Nenad Kljaić

*Oddelek za očne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Nevrodegenerativne bolezni se pogosto odražajo z očesno simptomatiko z motnjami vida in bulbomotorike, kar bolnikom s pridruženimi motnjami motorike ali kognitivnega upada še dodatno otežuje vsakodnevno funkcioniranje. Hiter razvoj neinvazivne medicinske tehnologije v oftalmologiji omogoča vedno boljši funkcionalni in strukturni vpogled v drobne očne strukture, kar odpira možnosti številnih raziskav na področju nevrooftalmologije z namenom iskanja biomarkerjev za zgodnje odkrivanje in boljše razumevanje nevrodegenerativnih bolezni.

### Ključne besede

Nevrodegenerativne bolezni, očne manifestacije, biomarkerji

## UVOD

Mrežnica predstavlja podaljšek centralnega živčnega sistema in nam zaradi prozornih medijev očesa omogoča direktni neinvazivni vpogled stanja nevronov, ki so pogosto prizadeti v sklopu nevrodegenerativnih bolezni kot so Parkinsonova bolezen, Alzheimerjeva bolezen in amiotrofična lateralna skleroza. Pri številnih nevrodegenerativnih boleznih so prisotne tudi motnje bulbomotorike, diskromatopsija, znižana kontrastna senzitivnost ter upad vidne ostrine, zato je z namenom lažjega funkcioniranja v okolju ter preprečevanja padcev, smiselno bolnika pravočasno napotiti na oftalmološki pregled. Ob pregledu znanstvenih člankov je razvidno, da študije biomarkerjev na področju nevrooftalmologije eksponentno naraščajo z namenom zgodnjega odkrivanja in boljšega razumevanja nevrodegenerativnih bolezni. Pri raziskavah je potrebno imeti v mislih, da za nevrodegenerativnimi boleznimi obolevajo predvsem starostniki, pri katerih so lahko pogosto pridružene še s starostjo pogojene očne bolezni kot so pojav sive mrežnice, glavkoma, starostne degeneracije rumene pege in diabetične retinopatije, ki predstavljajo izključitvene kriterije. V prispevku so predstavljene očne manifestacije Alzheimerjeve, Parkinsonove, Wilsonove in Creutzfeldt-Jakobove bolezni ter amiotrofična lateralna skleroza in spinocerebelarna ataksija.

### 1. PARKINSONOVA BOLEZEN (PB)

Bolniki s PB so zaradi gibalnih motenj močno odvisni od vidne funkcije, s katero lahko motorični deficit do neke mere kompenzirajo. Padci so pri PB pogosti, zato je posebno skrb potrebno nameniti ugotavljanju vidne funkcije. Očesna in vidna prizadetost je pri PB pogosta, vendar neredko spregledana. Očne manifestacije lahko razdelimo v 6 skupin: sindrom suhega očesa, motnje bulbomotorike in diplopija, glavkom in glavkomu podobne vidne motnje, zmanjšana kontrastna senzitivnost in motnje barvnega vida, vidnoprstorske in vidnozaznavne motnje ter vidne halucinacije. Na vidno funkcijo in očesno prizadetost lahko vplivajo tudi dopaminergična, antiholinergična zdravila ter kirurško zdravljenje s palidotomijo in globoka možganska stimulacija (1,2).

#### a) SINDROM SUHEGA OČESA (SSO)

SSO je pri PB prisoten v 53-60% primerov, medtem ko je v splošni populaciji prevalenca 5-35% pri starejših od 50 let. Vzrok leži v zmanjšani frekvenci mežikanja, kar vodi do evaporativne oblike SSO zaradi zmanjšane distribucije lipidne komponente solznega filma preko očesne površine s posledičnim izhlapevanjem vodne komponente solznega filma. SSO je lahko tudi posledica zmanjšane sekrecije solz iz solzne žleze kot posledica delne parasimpatične disfunkcije. Simptomi in znaki SSO so občasno povečano solzenje, občutek peska v očeh, pordelost in meglen vid. Za oceno SSO se uporablja Schirmerjev test in TBUT (angl. tear breakup time). Namen zdravljenja je, da se bolnike spodbuja k zavestni povečani frekvenci mežikanja, kar je pogosto neuspešno, zato se svetuje uporaba umetnih solz ali uporaba punktalnih čepkov. Možen je tudi pojav blefarospazma, ki se ga lahko omili z aplikacijami botulinum toksina (1-3).



**b) MOTNJE BULBOMOTORIKE IN DIPLOPIJA**

Najpogostejše motnje bulbomotorike so insuficienca konvergence, nepravilnosti sakad in sledenja ter oviran pogled navzgor. Insuficienca konvergence predstavlja težavo pri branju, saj je posledično prisoten meglen vid, lahko pa pride tudi do pojava motečih dvojnih slik. Diplopija je pri bolnikih s PB pogosteje prisotna pri napredovali bolezni, pridruženi somnolenci ter pri bolnikih s predhodno heteroforijo. Dvojni vid zaradi insuficienca konvergence se lahko izboljša ob uporabi dopaminergične terapije, kar kaže na patofiziološki vpliv pomanjkanja dopamina v bazalnih ganglijih, ter z uporabo prizmatskih očal z bazo obrnjeno navznoter. V diagnostiki je potrebno oceniti dvojni vid na bližinskem delu, z uporabo cover ali cover/uncover testa ter Hirschbergovega kornealnega refleksa. Sakade se najlažje ocenijo z videookulografijo, ki oceni obseg amplitude in latence sakad ob očesni bradikineziji (1,2).

**c) GLAVKOM IN GLAVKOMU PODOBNE VIDNE MOTNJE**

Primarni glavkom odprtega zakotja se glede na študije pojavlja pri PB pogosteje kot pri kontrolni skupini s prevalenco 16-24% v primerjavi s 7%. Hipotetično naj bi prišlo do glavkomske optikonevropatije kot posledica retinalne degeneracije zaradi pomanjkanja dopamina ter aksonalne degeneracije zaradi vpliva  $\alpha$ -sinukleina. Dopaminergična in antiholinergična terapija lahko vodi do oviranega odtoka prekatne vodice s posledičnim akutnim glavkomskim napadom, predvsem pri predhodno znanem ozkem zakotju hipermetropov. Izpadi v vidnem polju so lahko tudi posledica neglavkomskega tanjšanja retinalnih živčnih vlaken, vendar natančen mehanizem ni znan. Okvaro lahko prikažemo s preiskavo statične perimetrije, ki testira centralnih 30 stopinj vidnega polja, ter s pomočjo optične koherentne tomografije (OCT) in drugih metod (1,2).

**d) ZMANJŠANA KONTRASTNA SENZITIVNOST IN MOTNJE BARVNEGA VIDA**

Motnje zaznavanja objektov v različnih pogojih osvetlitve lahko predstavljajo težavo pri nočni vožnji. Zmanjšana kontrastna senzitivnost ter diskromatopsija se pri PB pojavljata pogosto že v zgodnjih fazah bolezni, predvsem v območju rdeče-zelene in modro-rumene osi. Natančen vzrok ni znan, sklepa se, da znižan nivo retinalnega dopamina vodi do motenj v procesiranju vidnega stimulusa, možna pa je tudi vpletenost vidnega korteksa. Za oceno kontrastne senzitivnosti so v uporabi Pelli-Robsonova tabela, medtem ko so za oceno barvnega vida v uporabi Ishihara, Farnsworth-Munsell 100 Hue test in Lanthony D15 test. Ob uporabi dopaminergične terapije ter očal z rumenimi filtri pride do izboljšanja simptomatike (1,2,4).

**e) VIDNOPROSTORSKE IN VIDNOZAZNAVNE MOTNJE**

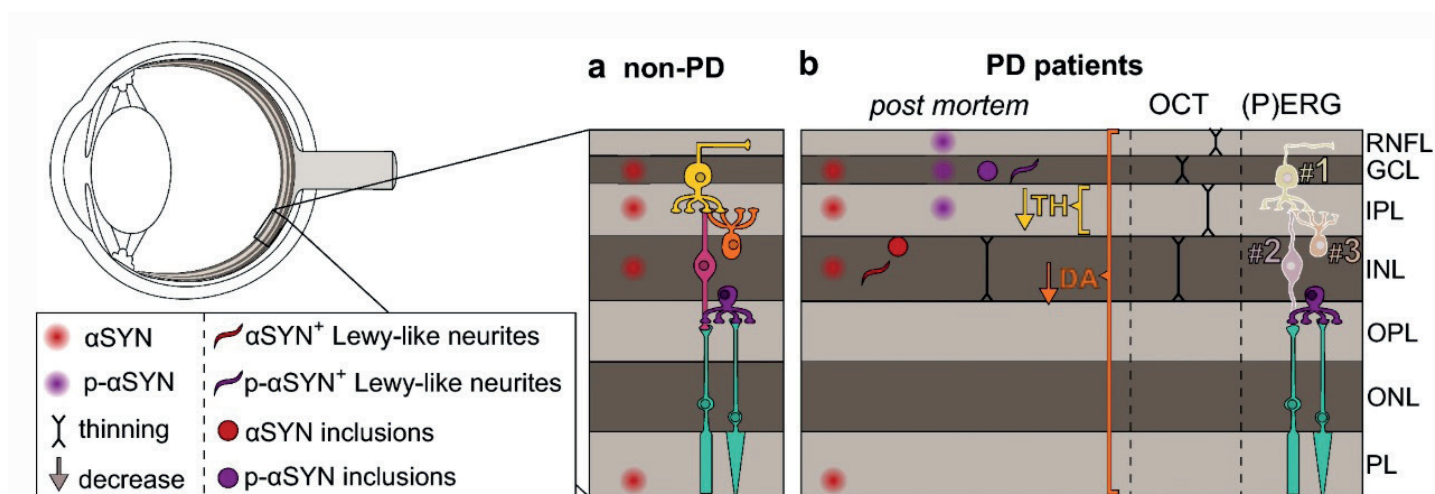
Vidnoprostorske motnje so povezane predvsem s pojavom »lutkovnega« hoda in demence, lahko pa se pojavi tudi pri bolnikih brez znakov demence. Pri slednjih jih je glede na vprašalnik 40% navajalo težave s prostorsko predstavo, 50% pa tudi zaletavanje ob vhodna vrata. Vzrok je kortikalna okvara, pri čemer ima okvara vidnega korteksa izražene motnje v razločevanju različno orientiranih linij, atrofija sive možganovine temporo-parietalnega korteksa pa motene vidne zaznave višjega reda. Zaradi pogostega položaja navzdol pomaknjene brade, se odsvetuje uporaba multifokalnih očal, saj obstaja večje tveganje za padce (1,2).

**f) VIDNE HALUCINACIJE**

Zgodnji pojav vidnih halucinacij je značilen za PB z demenco Lewyevih telesc, kar jo loči od ostalih oblik PB. Prevalenca vidnih halucinacij pri PB je približno 60% in lahko predstavlja težavo ob premestitvi v dom za ostarele. Pogosteje so prisotne pri napredovali PB, starejših bolnikih s slabšo vidno ostrino, znižano kontrastno senzitivnostjo in diskromatopsijo. Sklepa se, da jih lahko sprožijo tudi dopaminergična in antiholinergična zdravila, saj se lahko v nekaterih primerih zmanjšajo ob prilagoditvi odmerka zdravila (1,2).

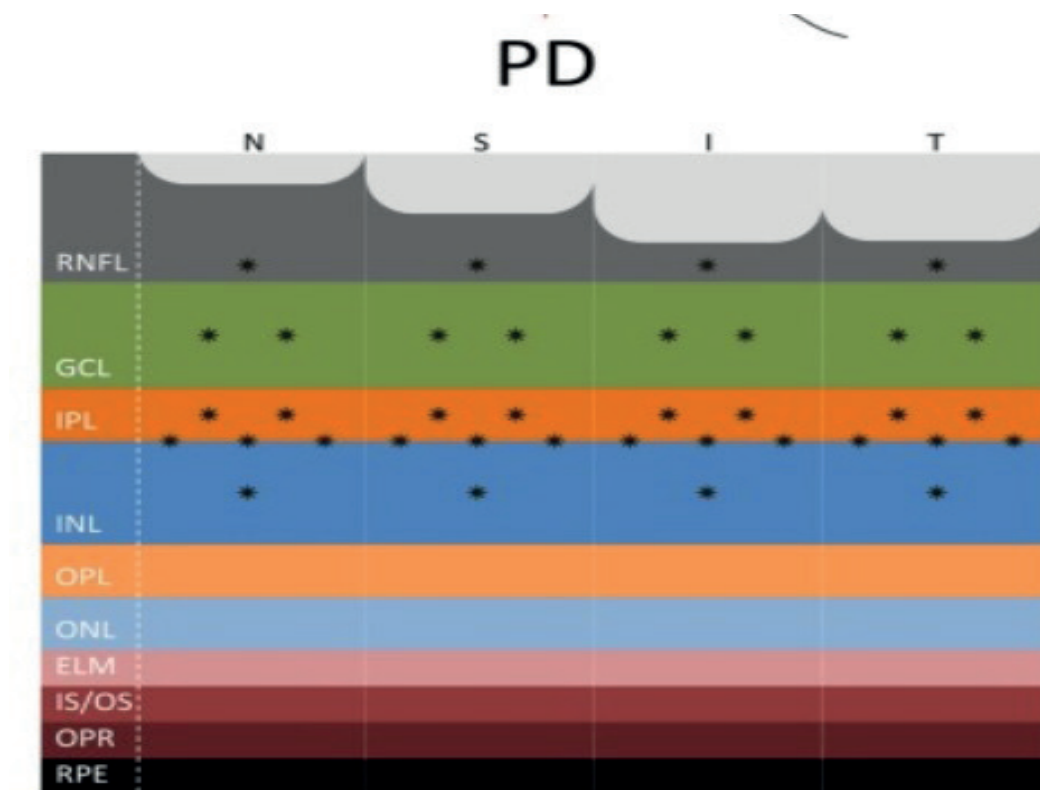
## PB IN POTENCIALNI RETINALNI BIOMARKERJI

Sklepa se, da je izguba vidne funkcije posledica okvare retinalnih dopaminergičnih celic, predvsem amakrinih in interpleksiformnih celic, ki ležijo v notranjem jedrnem sloju (INL) in notranjem pleksiformnem sloju mrežnice (IPL). Imunohistokemične postmortem študije patohistoloških preparatov mrežnice so prikazale intraretinalno kopičenje depozitov  $\alpha$ -sinukleina pri kontrolni skupini in pri bolnikih s PB v 4 slojih mrežnice, medtem ko so pri bolnikih s PB v notranjih 3 slojih mrežnice našli kopičenje fosforiliranega  $\alpha$ -sinukleina, v 2 slojih pa Lewyjeve depozite. V celotni mrežnici so izmerili znižano vrednost dopamina, v INL pa znižano vrednost tirozinske hidroksilaze (TH). Elektrofiziološke študije so pri bolnikih s PB prikazale patološki PERG (angl. pattern electroretinogram) z zmanjšano amplitudo in podaljšano latenco vala P50, ki je indikator okvare retinalnih ganglijskih celic, ERG (angl. electroretinogram) pa je prikazal znižano amplitudo fotopičnega b-vala, ki kaže na okvaro bipolarnih celic, znižani skotopični oscilatorni potenciali pa so pokazali okvaro aktivnosti amakrinih celic.



Slika 1: Lokacija depozitov v mrežnici kontrolne skupine in bolnika s PB (7).

Obstajajo številne študije, ki preučujejo morfologijo mrežnice z uporabo tehnologije OCT (angl. optical coherence tomography) in OCT angiografije (OCTA), predvsem z namenom monitoringa poteka bolezni. Rezultati so si nasprotujoči predvsem zaradi različnih izključitvenih kriterijev in različne tehnologije preiskav. V večini študij je bilo mogoče zaznati stanjšanje RNFL vlaken (angl. retinal nerve fiber layer), predvsem temporalnega dela makule glede na kontrolno skupino. Najnovejše študije pa so usmerjene predvsem v preučevanje notranjih plasti mrežnice, saj so vidne razlike v smislu stanjšanja ganglijskega celičnega sloja in notranjega pleksiformnega sloja pri bolnikih s PB. Opravljene so bile primerjave fovealne vdolbine, ki je pri bolnikih s PB širša in plitkejša s 70% specifičnostjo. OCTA je prikazal znižano mikrovaskularno gostoto v predelu površinskega kapilarnega pleteža makule (1,2,5-9).



Slika 2: Prikaz debeline RNFL in lokacije depozitov v mrežnici bolnika s PB(15).

## 2. ALZHEIMERJEVA BOLEZEN (AD)

Obstajajo številne neurooftalmološke raziskave o raznolikih očesnih manifestacijah AD, slednje so razvrščene po sklopih.

### a) SOLZE

Študije sekrecije in proteinske sestave solz so v primerjavi s kontrolno skupino pri bolnikih z AD prikazale povečano produkcijo solz ter zvišano koncentracijo solznih proteinov. Potencialni biomarkerji lipokalin-1, dermcidin, lizocim-C and lakritin so v kombinaciji prikazali 81% senzitivnost ter 77% specifičnost. Ocena stabilnosti solznega filma s testom »tear break up time« (TBUT) je prikazala signifikantno skrajšan TBUT (10,14).

### b) LEČA

V lečah bolnikov z AD so našli kopičenje depozitov amiloida  $\beta$ , kar bi lahko predstavljalo potencialni biomarker. Možna je povezava s progresijo nastanka sive mreže ter specifičnega tipa supranuklearnih motnjav. Potekajo številne študije (11,14).

### c) ROŽENICA

Pri bolnikih z AD so ugotavljali signifikantno znižano kornealno senzitivnost (12,14).

### d) ZENICA

Merjenje zeničnega odziva med ponavljanjem večmestne številke, je potencialni psihofiziološki marker za zgodnje odkrivanje AD. Dilatacija zenice v tem primeru predstavlja merilo za oceno potrebnega kognitivnega napora z vključitvijo kompenzatornih mehanizmov za izvršitev naloge, kar kaže na aktivacijo locus coeruleusa, kjer so vidne neurodegenerativne spremembe že v zgodnjih fazah AD.

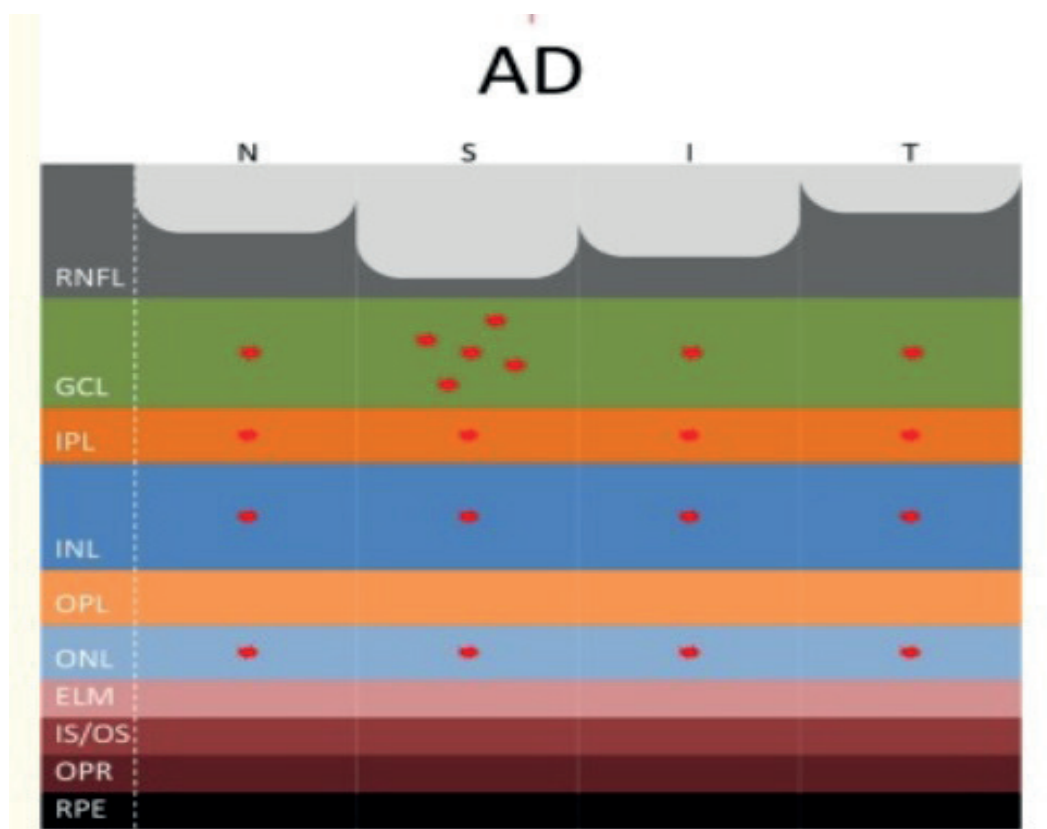
Pri bolnikih z AD so opažali tudi znižano amplitudo in podaljšano latenco zeničnega svetlobnega refleksa kot posledica holinergičnega deficita na račun sprememb v Edinger-Westphalovem jedru (13,14).

### e) VIDNI ŽIVEC

Postmortem študije so pri bolnikih z AD prikazale 2-3x zmanjšano število aksonov retinalnih ganglijskih celic (RGC), kar kaže predvsem na prizadetost magnocelularnih RGC. OCT je pri bolnikih z AD prikazal večje razmerje cup-to-disk ter pogosteje prisotno temporalno bledico papile, kar kaže na signifikantno izgubo aksonov RGC (14,18).

## f) MREŽNICA

Bolniki z AD so imeli v študiji ožje retinalne vene z znižanim venskim pretokom glede na kontrolno skupino, z vmesnimi vrednostmi pri skupini z blagim kognitivnim upadom, kar bi lahko predstavljalo merilo progresije bolezni. Glede na pridruženo stanjšanje retinalnih živčnih vlaken (RNFL) se sklepa, da so pretočne motnje prisotne že pred okvaro mrežnice. Študije retinalne oksimetrije retinalnih venul in arteriol so prikazale znižane vrednosti saturacije kisika pri bolnikih z AD, kar kaže na presnovne motnje v mrežnici. OCT študije so prikazale celokupno stanjšanje RNFL, ki je signifikantno prisotno v spodnjih in zgornjih kvadrantih. Obstaja signifikantna korelacija med stopnjo kognitivnega upada ter celokupnim makularnim volumnom, pri čemer je večje stanjšanje prisotno pri bolj napredovali bolezni. Patohistološke preiskave mrežničnega modela miši Tg2576 so prikazale signifikantno stanjšanje mrežničnih slojev od sloja retinalnih ganglijskih celic (RGC) do zunanega nuklearnega sloja (ONL). Imunohistokemične preiskave na omenjenih modelih so prikazale prisotnost  $\beta$ -amiloidnih plakov ( $A\beta$ ) in povečano ekspresijo gena APP v mrežničnih slojih od GCL do notranjega pleksiformnega sloja (IPL) s potencialnim toksičnim vplivom na mrežnične internevrone (amakrine, horizontalne in bipolarne celice) in RGC, še posebej podtipa intrinzično fotosenzitivnih RGC (ifRGC), ki vsebujejo melanopsin in imajo vlogo pri cirkadianem ritmu.  $A\beta$  se kopiči tudi v retinalnih družah pri starostni degeneraciji makule (SDM), ki je eden izmed vodilnih vzrokov za slepoto. Retinalne družice vodijo v atrofijo retinalnega pigmentnega epitela (RPE) s posledičnim propadom fotoreceptorjev. Pri SDM so prisotne pretežno v makuli, medtem ko pri bolnikih z AD opažajo signifikantno korelacijo s prisotnostjo perifernih druž, kar bi lahko predstavljalo presejalno testiranje s širokokotnim fotografiranjem očesnega ozadja. V GCL so našli tudi depozite hiperfosforiliranega tau. Obetavne so in vivo študije detekcije apoptotičnih retinalnih celic (ARC) po intravitrealni aplikaciji radiotooznačevalca aneksina V, ki so pokazale na živalskih modelih povečano število apoptotičnih celic (14,15,18).



Slika 3: Prikaz debeline RNFL in lokacije depozitov v mrežnici bolnika z AD (15).

## g) ŽILNICA

Histopatološki pregled žilnice bolnikov z AD je prikazal signifikantno stanjšanje nazalnega dela žilnice ter zadebelitev v predelu temporalnega, metabolno najbolj aktivnega dela makule. Zadebelitev je bila posledica povečanega števila stromalnih horioidalnih žil in bi lahko predstavljala z OCT tehnologijo potencialni biomarker v kombinaciji z oceno mrežnice (14,16,17).

## h) VIDNA FUNKCIJA

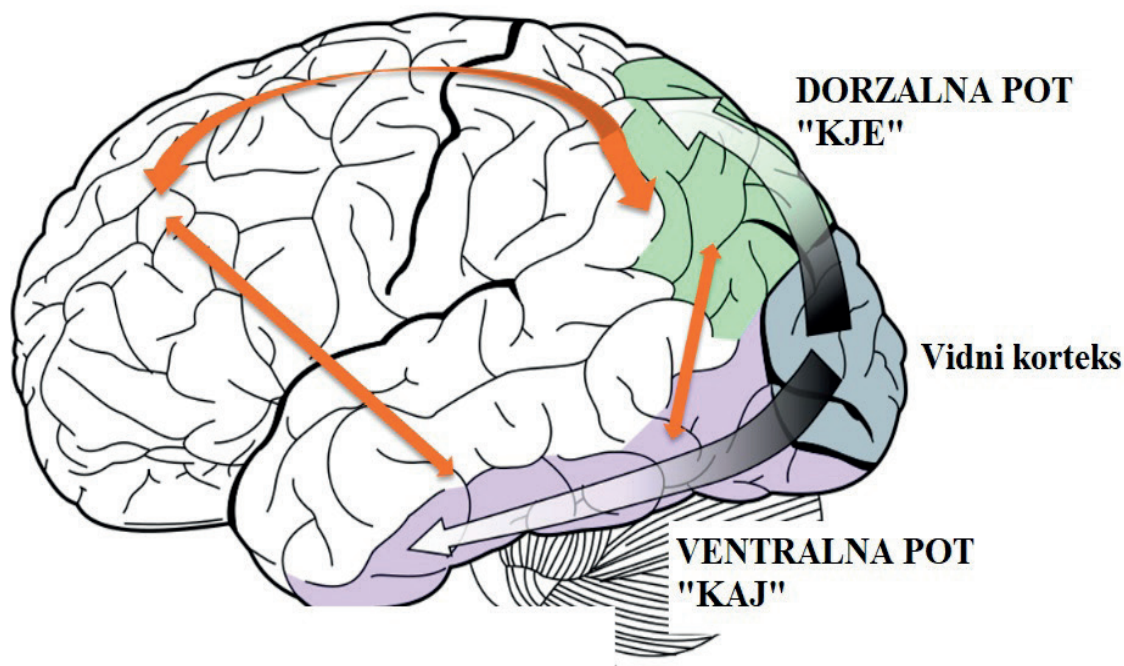
Večina študij ni prikazala signifikantne razlike v vidni ostrini med AD in kontrolno skupino. Novejše študije ugotavljajo signifikantno razliko zmanjšane vidne ostrine ob pogojih slabše osvetlitve pri AD. Povečana prevalenca sive mrene pri bolnikih z AD lahko vpliva na slabšo vidno ostrino, zato je potrebna zgodnja prepoznavna, saj je za operacijo v lokalni anesteziji potrebno dobro sodelovanje bolnikov, hkrati pa se jim z izboljšanjem vidne ostrine omogoči boljše funkcioniranje ter zmanjša nevarnost padcev. Ob testiranju kontrastne senzitivnosti so bolniki z AD imeli težave ob branju črk z nižjim kontrastom, beležili so tudi težave v prepoznavanju barv predvsem v osi tritan (modra). Testiranje vidnega polja s statično perimetrijo je prikazala zmanjšano senzitivnost predvsem v spodnjih delih vidnega polja. Pri percepciji premičnega predmeta so ugotavljali težave pri detekciji gibanja, zmanjšan je bil tudi globinski vid (14,19).

## i) BULBOMOTORIKA

Ocena bulbomotorike je pri bolnikih z AD prikazala težave pri fokusiranju objekta, abnormne hipometrične sakade, podaljšano latenco, večje število anti-sakadnih gibov ter zmanjšan obseg konvergence glede na kontrolno skupino (14).

Posebna redka oblika AD je vidna varianta AD (VVAD) oz. posteriorna kortikalna atrofija ali Bensonov sindrom, za katerega so značilne motnje vida višjega reda z relativno poznim kognitivnim upadom. Običajno se pojavi v srednjih 50-ih letih in predstavlja diagnostični izziv.

Glede na zajetost vidne skorje obstaja dorzalni oz. okcipitoparietalni (KJE?) ter ventralni oz. okcipitotemporalni (KAJ?) tip. Dorzalni tip je odgovoren za vidnoprstorske težave v smislu lokalizacije predmeta, kar se kaže z apraksijo, agrafijo ali popolno razvitim Balintovim sindromom. Ventralni tip ima težave z vidnim zaznavanjem, kar se kaže z motnjo v prepoznavanju predmetov (vidna agnozija), obrazov (prosopagnozija) in agrafijo (34,35).



Slika 4: Shematski prikaz ventralne in dorzalne vidne poti (36).

### 3. CREUTZFELDT-JAKOBOVA BOLEZEN (CJB)

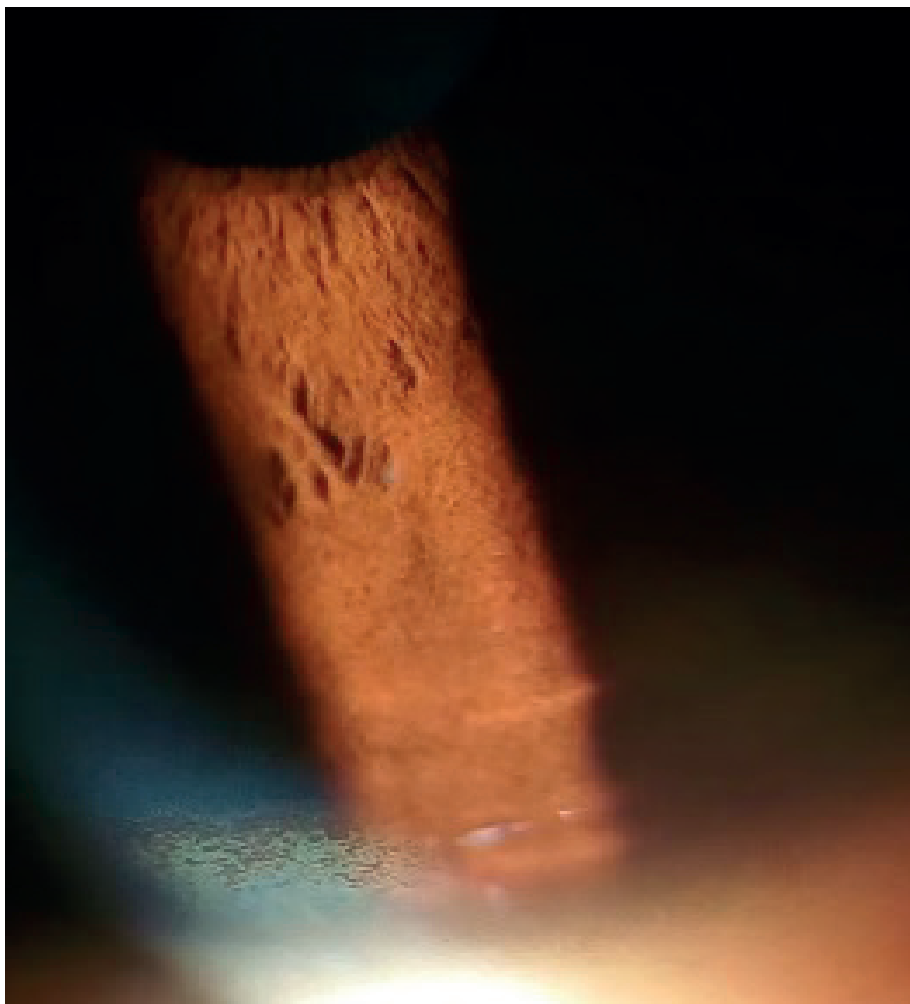
Očesne manifestacije CJB so najpogosteje prisotne pri sporadični Heidenhain varianti (HVCJB), ki prizadene predvsem okcipitalne možganske režnje in predstavlja 4-20% primerov CJB. Primeri so bili prvič opisani leta 1929 kot kombinacija spongiformne encefalopatije ter kortikalne slepote. Opisani simptomi in znaki so zmanjšana vidna ostrina, kortikalna slepota, meglen vid, palinopsija, oscilopsija, diplopija, vidne halucinacije, metamorfopsije, motnje barvnega vida, simultagnozija, vidna anozognozija, tunelski vid, koncentrično zoženje vidnega polja in homonimna hemianopsija z ali brez prizadetosti makule, slabo reaktivne zenice, bledica papile vidnega živca ter motnje konvergence in sakad. Na HVCJB je potrebno pomisliti v diferencialni diagnozi, ko so znakom demence pridružene motnje vida (20-22).

### 4. SPINOCEREBELARNA ATAKSIJA (SCA)

Očesni simptomi in znaki pridruženi ataksiji so bili opisani pri nekaterih izmed 40 podtipov SCA, kar lahko olajša diagnostiko ter izbor potrebnih genetskih preiskav. Izguba vida je pri SCA redka in je najpogosteje prisotna pri SCA7 kot posledica mrežnične degeneracije s pigmentno retinopatijo in zgodnjo barvno slepoto v območju modro-rumene. Pri SCA1 so prisotne sakadne dismetrije, najpogosteje hipermetrične sakade, možen pa je tudi pojav atrofije optičnega živca s poslabšanjem vidne ostrine, diskromatopsijo in centralnim/cekocentralnim skotomom. Pri SCA2 so značilne počasne sakade v zgodnjem poteku bolezni, kar jo loči od ostalih podtipov, kjer se le-te pojavljajo v poznih fazah. Pri SCA3 se lahko pojavi izbuljenost oči kot posledica retrakcije vek, vendar ne predstavlja patognomonični znak. Pri SCA6 je možen pojav down-beat nistagmusa (23-27).

### 5. WILSONOVA BOLEZEN

Wilsonova bolezen oz. hepatolentikularna degeneracija je redko obolenje, pri katerem pride ob prisotni nevrolški simptomatiki v 95% primerov do kopičenja prostega bakra v granularnem žveplenem kompleksu na perifernem delu Descemetove membrane roženice v obliki Kayser-Fleischerjevega obroča. Opisana sprememba je asimptomatska, najpogosteje zlate ali rjave barve in se sprva pojavi v obliki polmeseca v zgornji polovici, kasneje pa še v spodnji polovici, tako da sklene obroč. Možni so zeleno-rumeni, rubinasto rdeči, svetlo zeleni ali mornarsko modri odtenki. Sega od Schwalbejeve linije v zakotju in zajema manjši del periferne roženice. Najlepše se prikaže na špranjski svetilki ter gonioskopsko, odličen pa je tudi prikaz z OCT sprednjega segmenta, ki ima prednost pri odkrivanju zgodnjih sprememb, ali pa z in vivo konfokalno mikroskopijo. Kayser-Fleischerjev obroč ni patognomoničen, saj se lahko pojavlja tudi pri biliarni obstrukciji, jetrni cirozi ter virusnem oz. z zdravili povzročnim hepatitisom. Sprva je bilo mišljeno, da gre za kopičenje srebra, vendar je bilo leta 1934 dokazano, da gre za kopičenje bakra. V primeru izolirane okvare jeter je prisoten pri 50% bolnikov, lahko pa je odsoten pri fulminantni bolezni in pri otrocih. Ob terapiji s kelatorji izzveni v 3-5ih letih pri 80% bolnikov, lahko pa se povrne v primeru progresije bolezni. Kopičenje bakra v leči lahko povzroči katarakto v obliki sončnice (sunflower cataract) (28-30).



Slika 5: Kayser-Fleischerjev obroč (37).

## 6. AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA (ALS)

ALS se redko kaže z očesnimi manifestacijami, le-te so lahko prisotne v napredovali fazi bolezni. V primerjavi s kontrolno skupino so ugotovili, da imajo bolniki z napredovalo ALS pogosteje slabšo vidno ostrino, težave pri fiksaciji pogleda, restrikcijo pogleda navzgor, apraksijo odpiranja oči, motnje sakad in sledenja ter zmanjšan Bellow fenomen. Pri bolnikih z mutacijo C9orf72 (C9-ALS) je bila opisana zmanjšana kontrastna senzitivnost. Post mortem imunohistokemične preiskave bolnika z C9-ALS so prikazale p62 pozitivne perinuklearne inkluzije v centralnem živčnem sistemu ter v notranjih plasteh mrežnice, natančneje v bipolarnih celicah čepkov, amakrinih in horizontalnih celicah, kar bi lahko pojasnilo težave z vidom (31-33).

## ZAKLJUČEK

Nevrodegenerativne bolezni z značilnim progresivnim potekom bolnika močno onespobijo zaradi gibalnih ali kognitivnih motenj. Pridružene motnje vida in bulbomotorike predstavljajo dodatno tveganje za padce, zato je potrebna skrbna ocena vidne funkcije. Po zaslugi hitrega razvoja tehnologije v oftalmologiji in številnih raziskovalcev na področju nevrodegenerativnih bolezni, smo priča eksponentno naraščajočim objavam izsledkov raziskav odkrivanja biomarkerjev, s pomočjo katerih bi lahko mogoče v prihodnje nevrodegenerativne bolezni odkrili že s presejalnimi preiskavami.

## LITERATURA

1. Ekker MS, Janssen S, Seppi K, Poewe W, de Vries NM, Theelen T, Nonnekes J, Bloem BR. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;40:1-10.
2. Borm CDJM, Smilowska K, de Vries NM, Bloem BR, Theelen T. How I do it: The Neuro-Ophthalmological Assessment in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2019;9(2):427-435.
3. Tamer C, Melek IM, Duman T, Oksuz H. Tear film tests in Parkinson's disease patients. *Ophthalmology*. 2005;112:1795.
4. Davidsdottir S, Cronin-Golomb A, Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vis Res* 2005;45:1285-1296.
5. Young JB, Godara P, Williams V, et al. Assessing Retinal Structure in Patients with Parkinson's Disease. *J Neurol Neurophysiol* 2019;10(1):485.
6. Neil K, Archibald, Michael P. Clarke, Urs P. Mosimann, David J. Burn, The retina in Parkinson's disease. *Brain* 2009; 132:5:1128-1145.
7. Veys L, Vandenabeele M, Ortuño-Lizarán I, et al. Retinal  $\alpha$ -synuclein deposits in Parkinson's disease patients and animal models. *Acta Neuropathol*. 2019;137:379–395.
8. William Robert Kwapong, Hua Ye, Chenlei Peng, Xiran Zhuang, Jianhua Wang, Meixiao Shen, Fan Lu; Retinal Microvascular Impairment in the Early Stages of Parkinson's Disease. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2018;59(10):4115-4122.
9. Slotnick S, Ding Y, Glazman S, et al. A novel retinal biomarker for Parkinson's disease: quantifying the foveal pit with optical coherence tomography. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015;30:1692-1695.
10. Kalló, G. et al. Changes in the Chemical Barrier Composition of Tears in Alzheimer's Disease Reveal Potential Tear Diagnostic Biomarkers. *Plos One*. 2016;11
11. Örnek, N., Dağ, E. & Örnek, K. Corneal sensitivity and tear function in neurodegenerative diseases. *Curr. Eye Res*. 2015;40,423-428.
12. Tian, T., Zhang, B., Jia, Y. & Li, Z. Promise and challenge: the lens model as a biomarker for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Dis. Markers*. 2014
13. Granholm, E. L. et al. Pupillary Responses as a Biomarker of Early Risk for Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis. JAD*. 2017;56:1419-1428.
14. Javadi, F. Z., Brenton, J., Guo, L. & Cordeiro, M. F. Visual and Ocular Manifestations of Alzheimer's Disease and Their Use as Biomarkers for Diagnosis and Progression. *Front. Neurol*. 2016;7.
15. La Morgia, C., Ross-Cisneros, F. N., Sadun, A. A. & Carelli, V. Retinal Ganglion Cells and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Beyond. *Front. Neurol*. 2017;8:162.
16. Asanad, S., Ross-Cisneros, F.N., Barron, E., Nassisi, M., Sultan, W., Karanjia, R. and Sadun, A.A. The retinal choroid as an oculo-vascular biomarker for Alzheimer's dementia: A histopathological study in severe disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2019;11:775-783.
17. Feke, G. T., Hyman, B. T., Stern, R. A. & Pasquale, L. R. Retinal blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. Amst. Neth.*, 2015;1:144–151.
18. Bambo MP, Garcia-Martin E, Pinilla J, Herrero R, Satue M, Otin S, et al. Detection of retinal nerve fiber layer degeneration in patients with Alzheimer's disease using optical coherence tomography: searching new biomarkers. *Acta Ophthalmol*. 2014;92.
19. Trick, G. L., Trick, L. R., Morris, P. & Wolf, M. Visual field loss in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurology*. 1995;45:68-74.
20. Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, et al. Revisiting the Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease: Evidence for Prion Type Variability Influencing Clinical Course and Laboratory Findings. Appleby B, ed. *J Alzheimers Dis*. 2015;50(2):465-476.
21. Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, et al. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol*. 1999; 56(1):55-61.
22. Parker SE, Gujrati M, Pula JH, Zallek SN, Kattah JC. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-jakob Disease—a Case Series. *J Neuroophthalmol*. 2014;34(1):4-9.
23. Paulson HL. The spinocerebellar ataxias. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2009;29(3):227.
24. Abe T, Abe K, Aoki M, Itoyama Y, Tamai M. Ocular changes in patients with spinocerebellar degeneration and repeated trinucleotide expansion of spinocerebellar ataxia type 1 gene. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(2):231-6.
25. Moscovich M, Okun MS, Favilla C, Figueroa KP, Pulst SM, Perlman S, Wilmut G, Gomez C, Schmahmann J, Paulson H, Shakkottai V. Clinical evaluation of eye movements in spinocerebellar ataxias: a prospective multicenter study. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2015;35(1):16.
26. Pedrosa JL, Souza PV, Pinto WB, Albuquerque MV, Barsottini OG. Eyelid retraction is not a pathognomonic sign of Machado-Joseph disease in the context of spinocerebellar ataxias. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2014;72(4):326-7.
27. Sun YM, Lu C, Wu ZY. Spinocerebellar ataxia: relationship between phenotype and genotype—a review. *Clinical genetics*. 2016;90(4):305-14.
28. Joshi G, Dhingra D, Tekchandani U, Kaushik S. Kayser-Fleischer ring in Wilson's disease. *QJM*. 2019;112(8):629
29. Broniek-Kowalik K, Dzieżyc K, Litwin T, Członkowska A, Szaflik JP. Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) as a new method of detecting copper deposits forming the Kayser-Fleischer ring in patients with Wilson disease. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(5):e757-e760.
30. Zhao T, Fang Z, Tian J, Liu J, Xiao Y, Li H, Chen B. Imaging Kayser-Fleischer Ring in Wilson Disease Using In Vivo Confocal Microscopy. *Cornea*. 2019;38(3):332-337.
31. Donaghy C, Thurtell MJ, Pioro EP, Gibson JM, Leigh RJ. Eye movements in amyotrophic lateral sclerosis and its mimics: a review with illustrative cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(1):110.
32. Moss HE, McCluskey L, Elman L, et al. Cross-sectional evaluation of clinical neuro-ophthalmic abnormalities in an amyotrophic lateral sclerosis population. *Journal of the neurological sciences*. 2012;314(1-2):97-101.
33. Fawzi AA, Simonett JM, Purta P, et al. Clinicopathologic report of ocular involvement in ALS patients with C9orf72 mutation. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2014;15(7-8):569-580.
34. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol*. 1988;45(7):789-793.
35. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2006;66(3):331-338.
36. Slika 4. Priedba slike [https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams\\_hypothesis#/media/File:Ventral-dorsal\\_streams.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Two-streams_hypothesis#/media/File:Ventral-dorsal_streams.svg)
37. Slika 5. [https://www.wikiwand.com/en/Kayser-Fleischer\\_ring](https://www.wikiwand.com/en/Kayser-Fleischer_ring)



# VLOGA DaTSCAN-a IN FDG PET-CT-ja V DIAGNOSTIKI NEURODEGENERATIVNIH BOLEZNI

Martin Glogovšek

*Oddelek za nuklearno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

<sup>123</sup>I-ioflupan (DatScan) je farmak, ki ga v nuklearni medicini uporabljamo za prikaz dopaminskega prenašalca v striatumu. Gostota dopaminskega prenašalca v striatumu omogoča zanesljivo oceno degeneracije nigrostriatne poti, kar je kliniku v pomoč pri postavitvi ustrezne diagnoze.

<sup>18</sup>F-fluordeoksiglukoza (FDG) je analog glukoze in farmak, ki ga v nuklearni medicini uporabljamo za prikaz celic (tkiv) z veliko porabo glukoze. Glavni vir energije za možgane je glukoza, presnova glukoze korelira z gostoto sinaps in njihovo aktivnostjo. Na podlagi vzorca sprememb v metabolizmu glukoze v možganih lahko sklepamo na prisotnost neurodegenerativnega obolenja.

### Ključne besede

DatScan, FDG, parkinsonizem, neurodegenerativne bolezni

## UVOD

Neurodegenerativne bolezni so pogoste, prevalenca narašča s starostjo. Zgodnja in natančna diagnostika neurodegenerativnih bolezni predstavlja izziv. Nuklearno-medicinske preiskave pogosto omogočajo zgodnjo detekcijo in spoznavo patofiziološkega procesa še pred strukturnimi spremembami (1).

Na področju nevrologije lahko z nuklearno-medicinskimi preiskavami zaznamo spremembe v metabolizmu možganov, prisotnost patoloških beljakovin in motnje na nivoju neurotransmiterjev (2).

## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA INTEGRITETE DOPAMINERGIČNEGA SISTEMA

Natančna opredelitev neurodegenerativnih bolezni je zahteven proces. V primeru suma na prizadetost dopaminergičnega sistema je kliniku v pomoč slikovna diagnostika, s pomočjo katere lahko ocenimo integriteto nigrostriatnega dopaminergičnega sistema.

Okvaro dopaminergičnega sistema lahko prikažemo z radiofarmaki, ki se vežejo na presinaptične nevrone v striatumu. V Sloveniji uporabljamo s strani Evropske agencije za zdravila odobren radiofarmak: <sup>123</sup>I-ioflupan (DaTscan).

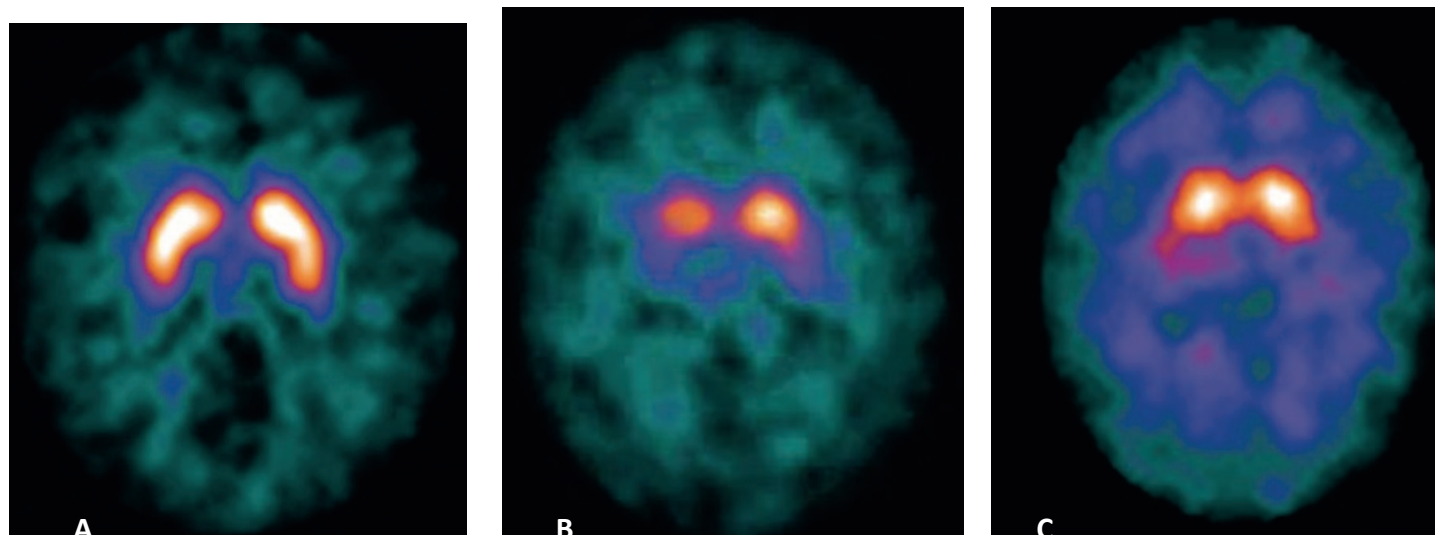
DaTscan se selektivno veže na dopaminski prenašalec na presinaptičnih nevronih. Mesto vezave predstavlja membranski kanalček, ki skrbi za ponovni privzem dopamina iz sinapse (angl. dopamin transporter (DAT)) (3).

Kopičenje DaTscan-a na presinaptičnih nevronih je manj izraženo pri parkinsonizmih, kjer gre za okvaro presinaptičnega dopaminergičnega sistema: Parkinsonova bolezen, multipla sistemska atrofija, progresivna supranuklearna paraliza in pri demenci z Lewyjevimimi telesci.

Kopičenje DaTscan-a na presinaptičnih nevronih je normalno pri parkinsonizmih, kjer ne gre za okvaro presinaptičnega dopaminergičnega sistema: esencialni tremor, medikamentozni (iatrogeni) parkinsonizem in psihogeni parkinsonizem.

Glavna indikacija je ločevanje med zgoraj omenjenima skupinama bolezni (4).

Za presinaptično dopaminergično okvaro je scintigrafsko značilno manj izraženo kopičenje radiofarmaka (DaTscan-a) v striatumu, ki leži kontralateralno glede na klinično bolj prizadeto stran bolnika. Pri Parkinsonovi bolezni se najprej pojavijo znaki zmanjšane kopičenja radiofarmaka v posteriornem delu putamna, z napredovanjem obolenja je kopičenje radiofarmaka čedalje manj izraženo tudi bolj anteriorno in v glavi kavdatusa (Slika 1) (5).



Slika 1: Prikaz dopaminskega prenašalca (DaTscan) pri zdravem preiskovancu (A), pri blago izraženi Parkinsonovi bolezni (B) in pri napredovali Parkinsonovi bolezni (C).

Dodatne možnosti nuklearno-medicinske diagnostike za oceno dopaminergičnega sistema:

- 18F-6-fluorodopa (18F-DOPA) je radiofarmak, s katerim lahko *in vivo* prikažemo nivo dopamina v striatumu ter aktivnost encima dekarboksilaze aromatskih aminokislin. Indikacije so enake kot za DaTscan, preiskava je manj občutljiva za prikaz neposredne izgube dopaminergičnih nevronov (6).
- Radiofarmaki za prikaz gostote postsinaptičnih dopaminergičnih nevronov (D2 receptor) v bazalnih ganglijah, kar daje možnost razlikovanja med Parkinsonovo boleznijo in drugimi neurodegenerativnimi parkinsonizmi (pri nazadnje omenjenih je zmanjšana gostota D2 receptorja) (3).

## SLIKOVNA DIAGNOSTIKA METABOLIZMA MOŽGANOV

<sup>18</sup>F-fluordeoksiglukoza (FDG) je analog glukoze. Privzem FDG-ja v celice poteka po običajnih glukoznih poteh, po fosforilaciji v celici pa razgradnja FDG-6-fosfata ni možna, zato ostane ujeta v celicah. Glukoza je glavni energijski vir možganskih celic, posledično je normalno prisoten intenziven privzem FDG-ja v možganih. Intenziteta kopičenja FDG-ja v možganih, ki jo zaznamo s PET-CT kamero, je tesno povezana z nevronske sinaptično aktivnostjo v področju sive možganovine in bazalnih ganglijev (7).

Spremembe v kopičenju FDG-ja v možganih so pri bolnikih z neurodegenerativnimi boleznimi prisotne pred znaki strukturnih sprememb, ki jih zaznajo radiološke preiskave.

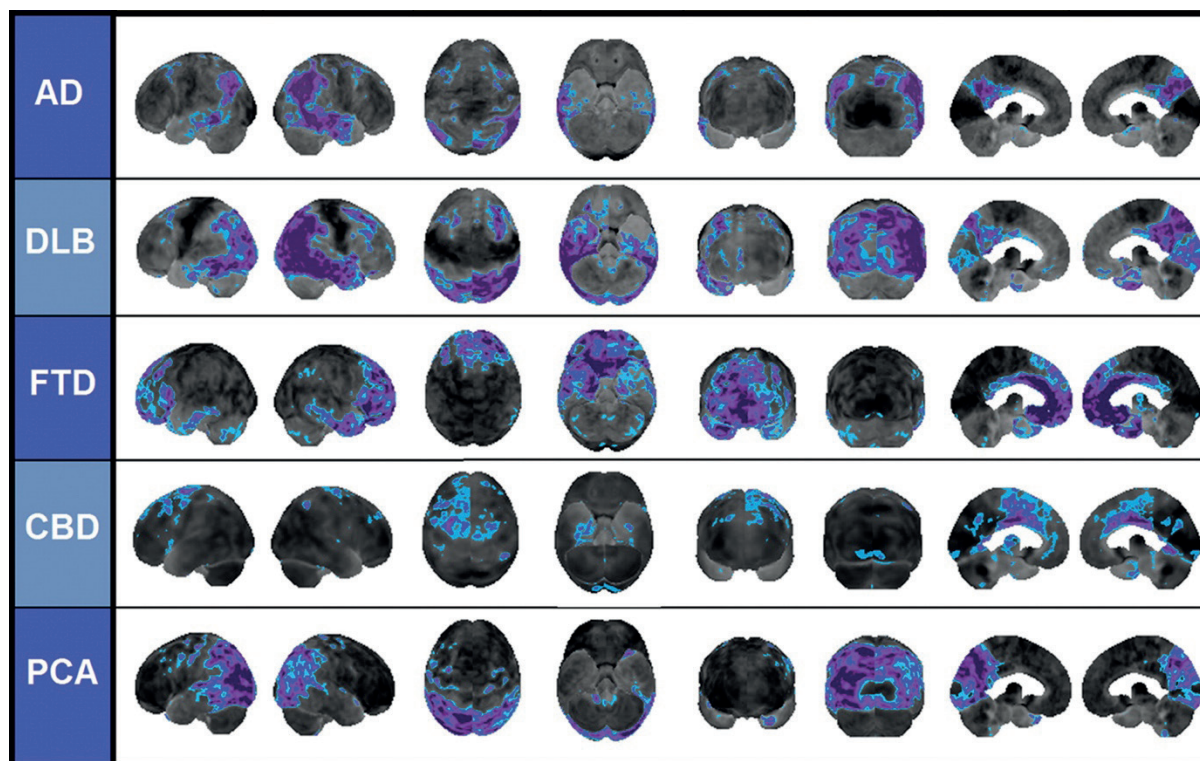
Preiskovanci morajo biti pred preiskavo vsaj štiri ure tešči, zmožni sodelovanja (treba je mirno ležati približno 45 minut), krvni sladkor bolnika mora biti ustrezno urejen (pod 10 mmol/l, in to brez insulinemije) (8).

FDG PET je uporaben v diagnostiki kognitivnih motenj, demenc in parkinsonizmov. Za posamezna obolenja oz. klinične slike so značilni vzorci kopičenja FDG-ja, prepoznava le-teh pa pripomore pri postavitvi (zgodnje) diagnoze (Tabela 1) (7,9).

Tabela 1: Značilni vzorci zmanjšane kopičenja FDG v možganih pri posameznih pogostejših neurodegenerativnih boleznih. AD=Alzheimerjeva bolezen, DLB=demencija z Lewyjevim telescem, PCA=posteriozna kortikalna atrofija, FTD=frontotemporalna demenca CBD=kortikobazalna degeneracija. Tabela je povzeta po tuji literaturi (9).

LOKALIZACIJA	OBOLENJE				
	AD	DLB	PCA	FTD	CBD
obojestransko posteriorno parietotemporalno	↓	↓	↓	sprva ohranjeno, kasneje ↓	ohranjeno ali asimetrično ↓
posteriorni del girus cinguli	↓	↓	↓	sprva ohranjeno, kasneje ↓	asimetrično ↓
anteriorni del girus cinguli	ohranjeno	variabilno	ohranjeno	↓	↓
frontalni reženj	blago, ↓ (izraziteje pri napredovali bolezni)	blago, ↓ (izraziteje pri napredovali bolezni)	ohranjeno	↓	asimetrično ↓
anteriorni temporalni reženj	relativno ohranjeno	variabilno	ohranjeno	↓	ohranjeno
bazalni gangliji	ohranjeno	↓ kavdatus	ohranjeno	variabilno ali ohranjeno	asimetrično ↓
primarna senzori-motorična skorja	ohranjeno	ohranjeno	ohranjeno	variabilno ali ohranjeno	asimetrično ↓
primarni vidni in asociacijski korteks	ohranjeno	↓ v primarnem vidnem korteksu	↓ v primarnem asociacijskem korteksu	ohranjeno	ohranjeno

Poleg vidne ocene razporeditve radiofarmaka v možganih obstajajo tudi programi za statistično analizo posnetkov. Za lažjo predstavo si rezultate prikažemo v obliki normaliziranih Z-kart (Slika 2) (7,9). Za ustrezno vrednotenje posnetkov in diagnozo je po naših izkušnjah tudi zelo pomembno sodelovanje med klinikom (nevrologom) in zdravnikom nuklearne medicine.



Slika 2: Prikaz statistične analize posnetkov cerebrokortikalnega hipometabolizma v obliki normaliziranih Z-kart pri posameznih pogostejših neurodegenerativnih boleznih. AD=Alzheimerjeva bolezen, DLB=demenca z Lewyjevimimi telesci, FTD=frontotemporalna demenca, CBD=kortikobazalna degeneracija, PCA=posteriorna kortikalna atrofija. Z-score: modra = -2 SDs, vijolična = -3 SDs (9).

## ZAKLJUČEK

Nuklearno-medicinska slikovna diagnostika neurodegenerativnih bolezni možganov je že sedaj pomembno orodje za klinika pri zgodnji in natančni diagnostiki neurodegenerativnih bolezni. Pri izbiri in izvidu preiskave je pomembno dobro sodelovanje med specialisti nuklearne medicine in nevrologi. Z razvojem novih radiofarmakov in novih metod slikovne diagnostike je pričakovati, da bo diagnostika neurodegenerativnih bolezni še pridobila veljavo.

## LITERATURA

1. Gallucci M, Limbucci N, Catalucci A, Caulo M. Neurodegenerative diseases. *Radiol Clin North Am* 2008;46(4):799–817.
2. Elgazzar AH, Alenezi S. Nuclear Medicine in the Nervous System. In: *A Concise Guide to Nuclear Medicine*. Springer, Cham; 2020. p. 125-34.
3. Brooks DJ. Imaging approaches to Parkinson disease. *J Nucl Med*. 2010;51:596–609.
4. Djang DSW, Janssen MJR, Bohnen N, Booij J, Henderson TA, Herholz K, et al. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med*. 2012;53(1):154–63.
5. Ogawa T, Fujii S, Kuya K, Kitao SI, Shinohara Y, Ishibashi M, et al. Role of Neuroimaging on Differentiation of Parkinson's Disease and Its Related Diseases. *Yonago Acta Med*. 2018;61(3):145-55.
6. Jokinen P, Helenius H, Rauhala E, Bruck A, Eskola O, Rinne JO. Simple ratio analysis of 18F-fluorodopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls. *J Nucl Med*. 2009;50:893–9.
7. Teune LK, Bartels AL, Leenders KL. FDG-PET imaging in neurodegenerative brain diseases. In: *Functional Brain Mapping and the Endeavor to Understand the Working Brain*. InTech. 2013
8. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borgh T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F] FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(12):2103–10.
9. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. Brain PET in suspected dementia: patterns of altered FDG metabolism. *Radiographics*. 2014;34:684–701.

# POMEN KOGNITIVNIH TESTOV V DIAGNOSTIKI DEMENC

Estera Žalik

*Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Prispevek v kratkem prikazuje vlogo nevro(klinično)-psihološkega pristopa pri odkrivanju zgodnjega kognitivnega upada, pomen nevropsihološkega ocenjevanja in tipične kognitivne profile najpogostejših demenc v začetnem stadiju.

### Ključne besede

Demenca, blaga kognitivna motnja, normalno staranje, nevropsihološki pristop, kognitivni profili demenc, psevdodemenca

## UVOD

Kognitivne spremembe, ki jih prinaša staranje, so pogosto v začetnem stadiju spregledane, po drugi strani pa vse spremembe tudi ne pomenijo patološkega dogajanja in začetka demence.

Razlikovanje med enim in drugim je pogosto težko, zlasti ker na kognitivno učinkovitost vpliva mnogo dejavnikov. Več o tem sledi v prispevku.

## DEMENCA

Demenca, globalni kognitivni upad, označuje skupek simptomov, ki nastanejo zaradi strukturnih in kemičnih sprememb v možganih, pri čemer je stopnja zavesti ohranjena, specifična nevrološka oziroma psihiatrična stanja (npr. depresija, delirij) pa so v začetnih stadijih bolezni večinoma odsotna (1). Prizadene več kot eno področje, zajema upad spomina, sklepanja in komunikacijskih sposobnosti, ki postopoma pripeljejo do izgube samostojnosti, pojava nevrološke in druge psihiatrične simptomatike v poznejših stadijih bolezni ter v končnem do smrti (2).

Kognitivni upad je izražen do te mere, da prizadene samostojnost posameznika, etiologija upada pa je lahko zelo različna. Najpogosteje je vzrok demence določena progresivna nevrološka motnja (Alzheimerjeva bolezen, vaskularna demenca, frontotemporalna demenca (FTD), demenca Lewyjevih telesc in Parkinsonova bolezen), večkrat pa so lahko vzroki zanjo tudi drugi – alkoholizem, poškodba glave, motnje razpoloženja ipd.

### Razločevanje med normalnim staranjem in patološkim staranjem

Demenca običajno ne nastopi nenadoma, začetki pa so pogosto spregledani. Za obdobje staranja so namreč značilne številne neurodegenerativne možganske spremembe, ki v različni meri doletijo vsakega posameznika, vendar ne pomenijo vedno bolezenskega stanja (3). S staranjem nastale spremembe se večinoma kažejo kot upad jakosti prenesenega sporočila, izguba koherentnosti prenesenih informacij, podaljšan reakcijski čas ter posledično tudi slabša retencija in večja distraktibilnost v procesu učenja in pomnjenja (4), težko pa je ločiti, kdaj so te spremembe še normalne in kdaj ne. Meja med zdravim in patološkim staranjem namreč ni jasno začrtana.

## BLAGA KOGNITIVNA MOTNJA

Blaga kognitivna motnja (BKM) je koncept, ki predstavlja mejo med pričakovanim starostnim upadom kognitivnih funkcij in zgodnjo stopnjo demence. Gre za klinično pomembno entiteto v sicer stopenjskem in večletnem procesu patološkega kognitivnega upadanja starostnikov (5) in je kot taka predmet raziskovanja že od leta 1986 (6,7). Temelji na predpostavki, da so blagi kognitivni deficiti predstopnja kognitivne disfunkcionalnosti, ki je značilna za demenco (8). Označuje prehodno obdobje, ki traja več let, zanjo pa je značilno, da upad kognitivne učinkovitosti nima bistvenega negativnega vpliva na samostojno opravljanje vsakodnevnih aktivnosti obolelega (5,9).

Ker opredelitev izhaja iz spoznanj o Alzheimerjevi demenci, katere najočitnejša kognitivna simptomatika so izrazite motnje epizodičnega spomina, se je tudi prvotni kriterij za opredelitev BKM, kot jih je postavil Petersen s sodelavci, v osnovi osredotočal predvsem na spominske deficite (9,10). Kriteriju so zadostili posamezniki, ki so na testih spomina izkazovali upad, večji od 1,5 SD pod povprečjem vrstnikov s primerljivo stopnjo izobrazbe (10). Kasneje so na osnovi nadaljnjih raziskav vključili še tri dodatne pogoje, in sicer: neoškodovano sposobnost zaznavanja, sklepanja in presojanja; prisotnost subjektivne spominske motnje in odsotnost demence (11).

### Iskanje dejavnikov tveganja za razvoj demence pri starostnikih z blago kognitivno motnjo

Na razvoj demence pri osebah z BKM vplivajo različni dejavniki tveganja. V grobem jih delimo v štiri širša področja: iskanje bioloških označevalcev (vključno z genetskimi determinantami), epidemiološke, nevrološke slikovne in funkcijske ter nevrokognitivne raziskave (12).

## NEVROKOGNITIVNA TESTIRANJA

Kognitivna ocena (nevropsihološko ocenjevanje) je neinvazivna metoda opisovanja možganske funkcije s pomočjo uporabe standardiziranih testov, ki so indikatorji povezave »možgani-vedenje«. Dosegati mora visoko veljavnost, zanesljivost, diskriminativnost, občutljivost, tako da lahko z zanesljivostjo diferenciramo že subtilne spremembe komponent mentalnih sistemov.

Ameriško psihološko združenje (1) navaja, da so »psihologi usposobljeni za uporabo specializiranih nevropsiholoških testov z namenom ocenjevanja spominske in kognitivne učinkovitosti ter ločevanja med starostnimi spremembami od zgodnjih bolezenskih znakov. Nevropsihološko ocenjevanje in kognitivno testiranje ostajata najučinkovitejši diagnostični metodi pri razlikovanju patofiziološke demence od starostnega kognitivnega upada in kognitivnih težav, ki so posledica bodisi depresije bodisi drugih motenj.

Pri nevropsihološkem ocenjevanju gre za kvantifikacijo stopnje kognitivnega upada in te ocene so v veliko pomoč, zlasti kadar so funkcionalne in vedenjske motnje odsotne. Testi, ki se uporabljajo v nevropsihološki praksi, merijo različne kognitivne sposobnosti in so tudi različno občutljivi na funkcionalnost posameznih možganskih predelov (13). Med seboj se ne razlikujejo le po dolžini in načinu aplikacije, predmetu merjenja in populaciji, ki so ji namenjeni, temveč tudi v merskih karakteristikah in normativnih podatkih (14).

Uporaba nevropsiholoških testov je zaradi njihovih merskih karakteristik pomembna zlasti v začetnih fazah bolezni, saj se klinični deficiti kažejo že več let pred klinično diagnozo, psihodiagnostična sredstva pa so izdelana (oblikovana) tako, da lahko naloge, ki jih sestavljajo, povežemo z nepravilnim delovanjem določenih predelov možganov (lateralizacija, lokalizacija). Zaradi izdelanih norm omogočajo bolj objektivno oceno, ki upošteva tudi druge dejavnike, pomembne pri oceni kognitivne učinkovitosti (starost, izobrazba, kognitivna rezerva, ipd.).

## KOGNITIVNI PROFILI RAZLIČNIH DEMENC

Rezultati nevropsihološkega pregleda omogočajo izdelavo profila kognitivnega funkcioniranja, kar pa ima v samem procesu diagnostike, zlasti v začetnih stadijih bolezni, velik pomen. Večina nevroloških bolezni ima namreč značilen potek in s tem »značilne profile kognitivne učinkovitosti«.

### ALZHEIMERJEVA DEMENCA

Nevropatološki procesi Alzheimerjeve demence (AD) v največji meri zajemajo parieto-temporalne predele možganov, vključno s hipokamusom in sosednjimi strukturami. V prvem stadiju so najizrazitejše težave s spominom in učenjem, ki so disproporcionalne (večje) glede na upade na drugih področjih kognitivnega funkcioniranja. Nastopijo kot posledica težav s pridobivanjem in retencijo znanja; kar se bolniki uspešno naučijo, hitro pozabijo. Pri odloženem priklicu seznama besed (besedila) najboljše obnovijo začetni del; priklic naučenih besed je v primerjavi s prepoznavo nekoliko slabši, pri nalogi prepoznavne pa se pojavljajo pogosto napačne prepoznave.

Pri bolnikih z AD so pogoste tudi težave pri poimenovanju (nominalna afazija), ki lahko vodijo do nižje učinkovitosti pri nalogah besedne (zlasti semantične – kategorialne) fluentnosti.

Bolezen napreduje v smeri frontalnih in inferiorno parietalnih predelov, temporalne povezave z drugimi predeli oslabijo. Upad nastopi na področju pozornosti in preklapljanja, upočasnijo se procesiranje, spremembe pa nastopijo tudi na področju osebnostnega funkcioniranja (motivacije, inhibicije vedenja, razpoloženje) (15).

### **VASKULARNA DEMENCA**

Vaskularna demenca (VaD) nima značilne slike, deficiti so odvisni od obsega in lokacije (distribucije) vaskularnih sprememb. Simptomi so lahko kortikalni, subkortikalni ali mešani. Značilno je, da nastopijo nenadoma, s slikovno diagnostiko pa največkrat lahko potrdimo tudi nevroanatomske korelate sprememb. Nekatere raziskave so pokazale, da bolniki z VaD v primerjavi z bolniki z AD in frontotemporalno demenco (FTD) dosegajo slabše rezultate na nalogah fonetične fluentnosti in neposrednega priklica (14).

### **FRONTOTEMPORALNA DEMENCA**

Degenerativni procesi pri tej vrsti demence potekajo v frontalnih in anteriornih temporalnih možganskih predelih, ki so odgovorni za sklepanje, osebnostno funkcioniranje, gibanje, govor, socialne spretnosti, jezik in nekatere vidike spomina. V začetnem stadiju prevladujejo težave izvršitvenega sistema, rigidno in nefleksibilno mišljenje ter slaba presoja, lahko tudi blage spremembe osebnosti. Same spominske težave pa niso v ospredju (14,15).

### **EKSTRAPIRAMIDNE BOLEZNI**

Parkinsonova bolezen (PB):

Nevropsihološke disfunkcije so posledica deterioracij znotraj nevroloških zank, ki povezujejo bazalne ganglije, talamus in frontalni korteks. Za modulacijo nevropsiholoških in psihiatričnih simptomov so odgovorne orbitofrontalna (pri procesiranju socialnega vedenja), anteriorna cingularna (sodeluje pri motivaciji vedenja, izbiri odziva, zaznavi napak, delovnem spominu, iskanju novosti) in asociativna zanka (vključena pri izvršitvenih funkcijah in delovnemu spominu).

Kognitivne motnje, značilne za PB, zajemajo: pozornostne deficite (motorno in miselno upočasnjenost, težave pri preklapljanju), spominske težave (znižana krivulja učenja, slabši neposredni priklic in normalna retencija, intruzije pri priklicu), motnje izvršitvenih funkcij (prekrivajo se s klinično sliko, ki nastane po poškodbi frontalnih predelov – t.i. diseksekutivni sindrom; težave pri vzdrževanju ali preklapljanju seta, težave pri organizaciji, težave pri generiranju strategij ipd.), pogoste so tudi motnje vidno-prostorskih in konstrukcijskih funkcij ter jezikovnih funkcij (težave pri poimenovanju, besedni fluentnosti, pisavi). Pogosto se pojavlja tudi depresija v obliki disforije, pesimizma, razdražljivosti, žalosti in suicidalne ideacije, zanjo pa je značilno, da je odporna proti antidepresivom. Demenca pri PB se pojavi šele pozno v teku bolezni, običajno se povezuje s prisotnostjo Lewyevih telesc (14,16).

Demenca z Lewyjevimi telesci oz. »Lewy body demenca« (LBD):

Kognitivni deficiti, ki so značilni za LBD, so zelo podobni deficitom pri PB, razlikuje se potek bolezni in kognitivni deficiti nastopijo že zgodaj, običajno pred upadom dopaminergične aktivnosti (14).

Huntingtonova demenca (HD):

Kognitivne motnje, ki se pojavljajo poleg motornih disfunkcij in psihiatričnih znakov, se pri HD kažejo v obliki težav s koncentracijo in mentalnega sledenja, v obliki psihomotorne upočasnjenosti, počasnega učenja, z oškodovanostjo proceduralnega in motoričnega učenja, slabša je tudi verbalna fluentnost, izražanje je poenostavljeno. Prisotne so tudi težave z iniciacijo in sledenjem, težave pri načrtovanju, slabša pa je tudi učinkovitost na nalogah konstrukcije. Sklepanje in konceptualizacija sta relativno ohranjeni (14).

### **VELIKA DEPRESIVNA MOTNJA (PSEVDODEMENCA)**

Bolniki z veliko depresivno motnjo pogosto poročajo o kognitivnih težavah, ki so objektivno izražene tudi na nalogah pozornosti, koncentracije in spomina. Spominske težave pri teh bolnikih so praviloma posledica neuspešnega priklica naučenih besed, kar gre predvsem na račun pozornostnih deficitov (17).

## ZAKLJUČEK

Uporaba kognitivnih testov pri zgodnji diagnostiki kognitivnega upada je, kot vidimo, zelo pomembna. Zaradi svoje občutljivosti namreč omogoča zaznavo zgodnjih sprememb, ki jih s slikovno diagnostiko pogosto še ni mogoče zaznati, prav tako pa upošteva tudi druge dejavnike, kot sta razpoloženje, stopnja izobrazbe, ki maskirajo nevrolško dogajanje in lahko vodijo v napačne zaključke.

## LITERATURA

1. American Psychiatric Association. Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive decline-APA Presidential Task Force on assessment of age-consistent memory decline and dementia. 2012 [cited 22.2.2020]. Available from: [www.apa.org/practice/dementia.html](http://www.apa.org/practice/dementia.html).
2. Knap M, Prince M, Albanese E, Banerjee S, Dhanasiri S, Plotka J-LF. Dementia UK. London: Alzheimer's Society, 2007.
3. Cabeza R. Neuroscience frontiers in cognitive aging. In: Dixon RA, Bäckman L & Nilsson L-G, ur. New frontiers in cognitive aging. New York: Oxford University Press; 2004. p. 179 – 196.
4. Saxon SV, Etten MJ, Perkins EA. Physical change and aging. A guide for the helping professions. New York: Springer Publishing Company; 2009: 65 – 85.
5. Arnal E, Almkvist O. Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 34 – 41.
6. Tuokko A, Frerichs RJ, Kristjansson B. Cognitive impairment, no dementia: concept and issues. *Int Psychogeriatr*. 2001;13 Supp 1:183-202.
7. Tuokko H, Morris C & Ebert P. Mild cognitive impairment and everyday functioning in older adults. *Neurocase* 2005; 11(1): 40 – 47.
8. Gron G, Brandenburg I, Wunderlich AP, Riepe MW. Inhibition of hippocampal function in mild cognitive impairment: targeting the cholinergic hypothesis. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 78-87.
9. Petersen RC. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol* 2007; 27: 22-31.
10. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256(3): 183-194.
11. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62(7): 1160-1162.
12. Sperling R. Functional MRI studies of associative encoding in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1097: 146 – 155.
13. Mickes L, Wixted JT, Fennema – Notestine C, Galasko D., Bondi MW, Thal LJ et al. Progressive impairment of neuropsychological tasks in a longitudinal study of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychol* 2007; 21(6): 696 – 705.
14. Lezak MD, Howieson DB & Loring DQ. Neuropsychological assessment (4<sup>th</sup> Ed.). Oxford: Oxford University Press, 2004.
15. Braaten AJ, Parsons TH, McCue R, Burns ASWJ. *Intern J Neuroscience*, 2006;116:1271-1293.
16. Liepelt-Scafione I, Graber S, Fruhmann Berger M, Feseker A, Baysal G, Csoti I et al. Cognitive profiles in Parkinson's Disease and their relation to dementia: a data-driven approach. *Int J Alzheimers Dis* 2012; 2012:910757.
17. Baudic S, Tzortzis C, Barba GD, Trakov L. Executive deficits in elderly patients with major unipolar depression. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2004;4:195-201.



# CREUTZFELDT-JAKOBOVA BOLEZEN KOT MOŽGANSKA KAP: PREGLED LITERATURE IN OBRAVNAVA BOLNIKOV V SLOVENIJI

Tadeja Hozjan<sup>1</sup>, Vlado Savanovič<sup>2</sup>, Martin Rakuša<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

<sup>2</sup>Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

## IZVLEČEK

Creutzfeldt Jakobova bolezen (CJB) se običajno prične s hitro napredujočim kognitivnim upadom, mioklonizmi in epileptičnimi napadi. V redkih primerih se lahko prične s senzori- ali motoričnimi izpadi, ki oponašajo možgansko kap. V članku bomo prikazali primer bolnice z verjetno diagnozo CJB in znaki možganske kapi. Opravili smo tudi pregled relevantne literature in prikazali postopke obravnave bolnikov s sumom na CJB v Sloveniji.

## Ključne besede

Prioni, Creutzfeldt Jakobova bolezen, možganska kap, PET-CT, MR možganov

## UVOD

Prioni so majhni proteinski infektivni delci, ki nastanejo zaradi napačnega zvijanja normalnega prionskega proteina. Protein je kodiran v proteinskem prionskem genu (PRNP), lociranem na kratki ročici 20 kromosoma. Prioni povzročajo nevrotoksičnost in neurodegeneracijo, pri čemer ne aktivirajo vnetnega odgovora. V možganovini pride do izgube nevronov in proliferacije glia celic. Znotraj možganovine nastanejo male vakuole, ki ji dajejo spongiformni videz (1,2).

Najbolj pogosta prionska bolezen pri človeku je sporadična oblika Creutzfeldt-Jakobove bolezni (sCJB). Predstavlja 85% vseh prionskih bolezni pri človeku, 10-15% bolezni je povezanih z mutacijo PRNP gena, 1% je iatrogenih bolezni (3). Klinično se CJB kaže s kognitivnim upadom, mioklonizmi, znaki okvare piramidne proge, cerebeluma, z ekstrapiramidnimi znaki in kortikalno disfunkcijo. V literaturi je opisanih 19 primerov, pri katerih se je sCJB pričela kot možganska kap. V povprečju bolniki umrejo v enem letu od postavitve diagnoze (4).

## PRIKAZ PRIMERA

66-letna gospa je bila prvič pregledana v urgentni nevrološki ambulanti zaradi vedenjskih in kognitivnih sprememb in nestabilnosti pri hoji. Deset dni kasneje se je nevrološko stanje poslabšalo. V nevrološkem statusu je imela nistagmus pri pogledu v levo, lomljene sakade, levostransko hemiparezo z rigidno povišanim tonusom ter ataksijo levih okončin. Pri preskusu po Rombergu in hoji jo je zanašalo v levo. Hojo je zmogla s pomočjo ene osebe.

Bolnico smo zaradi suma na možgansko kap sprejeli na oddelek. Od rizičnih dejavnikov za ishemično možgansko kap je imela arterijsko hipertenzijo in paroksizme atrijske fibrilacije. Ob sprejemu smo opravili CT možganov. Na slikah ni bilo vidnih svežih ishemičnih, hemoragičnih ali ekspanzivnih lezij. Dodatno smo opravili MR možganov. Na slikah nismo našli ishemičnih ali hemoragičnih sprememb. Na slikah v DWI sekvenci (DWI-Diffusion Weighted Imaging) je bila povišana intenziteta signala v obeh kavdatnih jedrih, v putamnu desno in kortikalno desno okcipitalno ter frontalno (Slika 1). Takšne spremembe so lahko prisotne pri bolnikih s CJB.

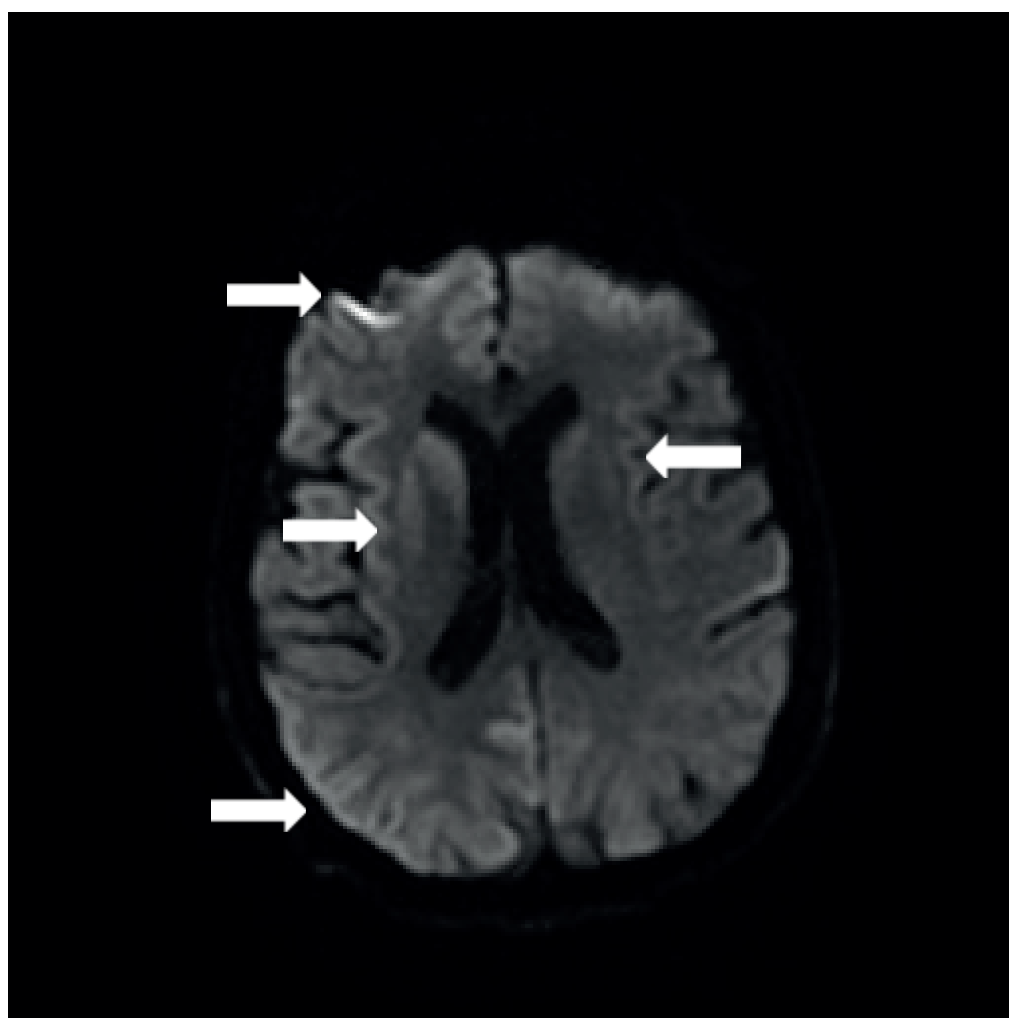
Pri bolnici smo opravili obsežne laboratorijske preiskave, s katerimi smo izključili vnetne, avtoimune, metabolne in paraneoplastične vzroke. Opravili smo tudi lumbalno punkcijo. Izvidi osnovnih likvorskih preiskav so bili znotraj referenčnih vrednosti.

Zaradi suma na CJB smo likvor poslali na analizo proteina 14-3-3 in opravili FDG PET-CT (Slika 2). Izvida proteina 14-3-3 do zaključka poročila še nimamo. Na slikah FDG PET-CT je bila vidna patološko znižana aktivnost korteksa celotne desne možganske hemisfere in desnih bazalnih ganglijev, v levih bazalnih ganglijih pa je bila aktivnost povišana. Spremembe so bile opisane, kot značilne za Creutzfeldt Jakobovo bolezen.

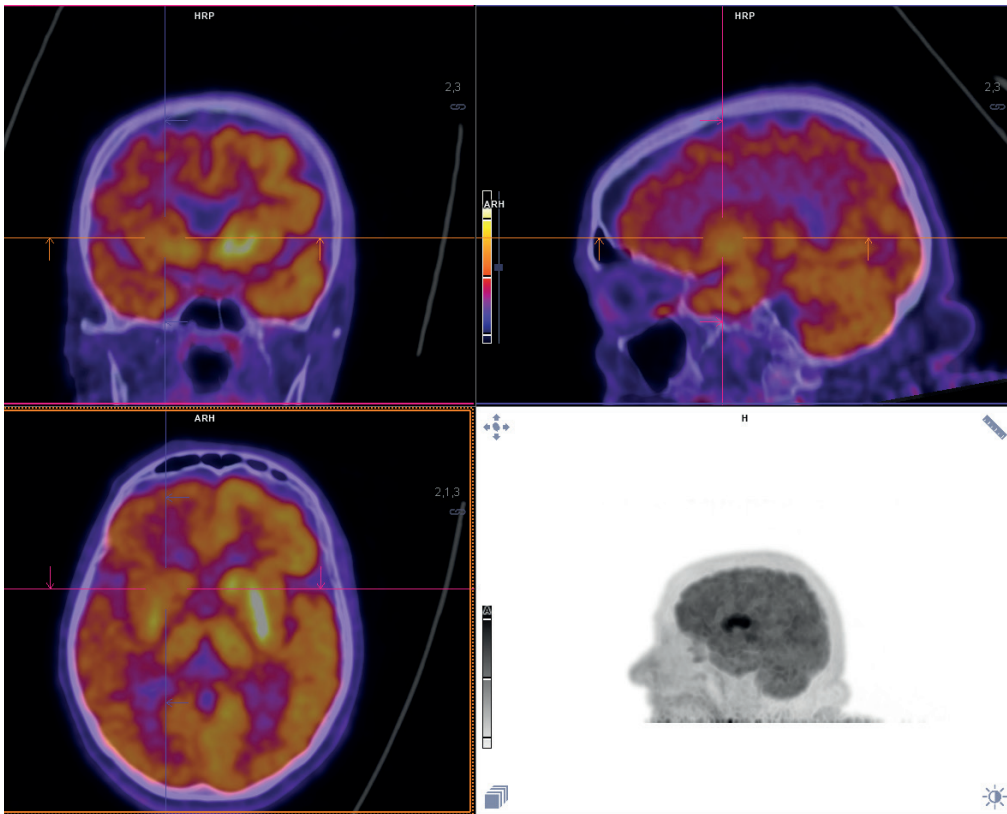
Med hospitalizacijo se je bolnici stanje hitro slabšalo. Do izraza so prišli znaki okvare ekstrapiramidne proge. Bolnica je postala hipomimična, s parezo pogleda navzgor. Desni okončini sta postali akinetični, tonus je bil rigid. Levi okončini sta bili paretični. Zaradi parkinsonizma je bolnica prejela levodopo, po kateri sta se gibljivost in tonus desnih okončin prehodno izboljšala.

Šest dni po sprejemu je prišlo do poslabšanja razpoloženja. Bolnica je postala anksiozna. V desni roki so se pojavili mioklonizmi. Opravili smo EEG. Osnovna možganska aktivnost je bila izrazito upočasnjena. V desnih fronto-temporalnih odvodih smo zabeležili psevdoperiodično, visokoamplitudno aktivnost v obliki dvo- do trifaznih ostrih valov (Slika 3). Mesec dni kasneje smo ponovili EEG. V posnetku so bili psevdoperiodični generalizirani izbruhi, 2-3 faznih valov s frekvenco 1-2 Hz (Slika 4). Zaradi mioklonizmov je bolnica prejela valproat, po katerem so le-ti izzveneli.

Mesec in pol po sprejemu je postala bolnica somnolentna, globalno afazična z znaki okvare piramidne in ekstrapiramidne proge. Hranili smo jo preko nazo-gastrične sonde. Tri mesece po sprejemu je bolnica umrla. Obdukcijo so opravili na Inštitutu za patologijo, Medicinske fakultete v Ljubljani. Izvida obdukcije do zaključka poročila še nimamo.



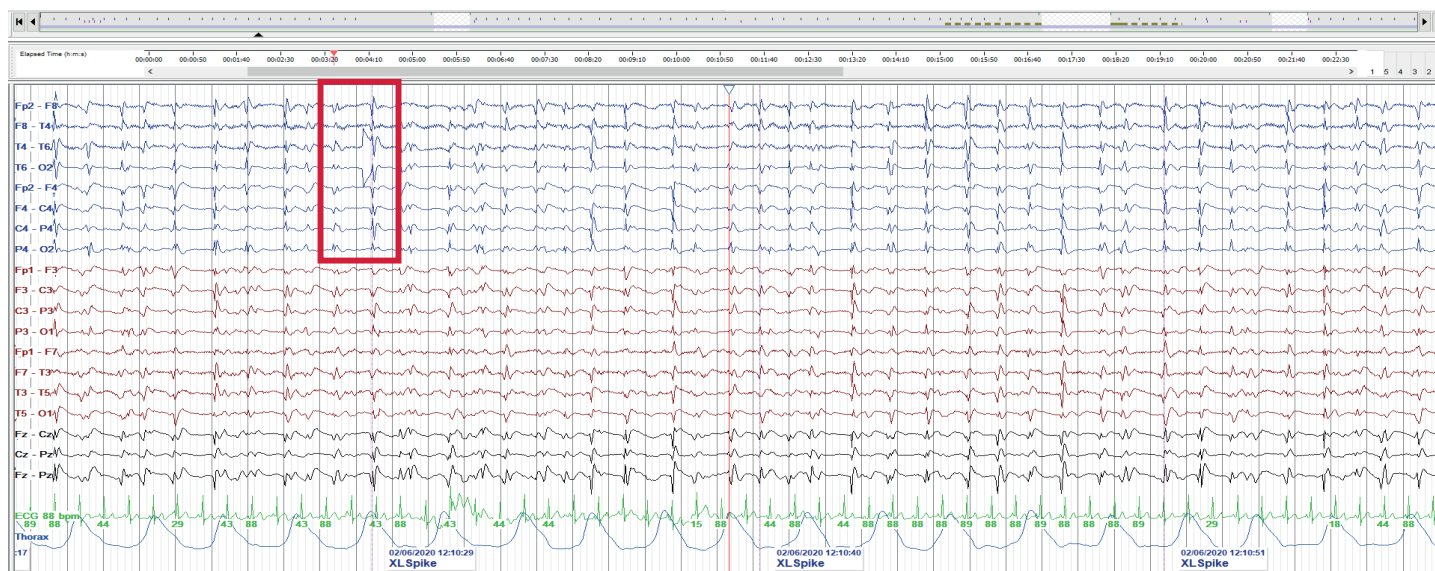
Slika 1: DWI sekvenca na MR - povišana intenziteta signala v obeh nucleus caudatusih, desno v putamnu in v korteksu desno okcipitalno in frontalno (spremembe so označene z belo puščico).



Slika 2: Možganska aktivnost na slikah PET-CT slikah označenih s Fluorodeoksiglukoza ( $^{18}\text{F}$ ).



Slika 3: Prvi EEG posnet ob poslabšanju kognitivnega stanja, v kvadratu označeni trifazni valovi.



Slika 4: Drugi EEG, posnet 1 mesec pozneje ob napredovali klinični sliki, v kvadratku označeni generalizirani izbruhi 2-3 faznih ostrih valov.

## UKREPI OB SUMU NA CREUTZFELDT-JAKOBOVO BOLEZEN

Pri bolniku, kjer obstaja sum na CJB je potrebno po algoritmu dosegljivem na spletni strani NIJZ izpeljati ustrezno diagnostiko in prijaviti sum na nalezljivo bolezen. V primeru smrti je potrebna obvezna obdukcija na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Truplo je po navodilu Ministrstva za zdravje potrebno kremirati (5).

Vsi obrazci, ki morajo biti izpolnjeni so dosegljivi na spletni strani NIJZ: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/algoritem\\_cjb.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/algoritem_cjb.pdf).

## RAZPRAVA

Diagnoza CJB je lahko na podlagi kriterijev definitivna, verjetna ali možna. Definitivna diagnoza mora biti potrjena nevropatološko, imunohistokemično ali biokemično ob značilni progresivni nevrološki simptomatiki. Za verjetno diagnozo mora biti prisoten progresivni kognitivni upad v kombinaciji z dvema od štirih kliničnih znakov (mioklonus, vidni ali cerebelarni izpadi, piramidna/ekstrapiramidna simptomatika, akinetični mutizem) in tipični EEG ali tipične spremembe v kavdatnem jedru/putamnu/možganski skorji na DWI sekvenci magnetne resonance ali prisotnost 14-3-3 proteina v likvorju ali progresivni nevrološki sindrom in pozitivna »real time quaking induced conversion« v likvorju ali drugih tkivih. Možna diagnoza se postavi na podlagi kliničnih kriterijev in trajanja simptomatike manj kot dve leti (6).

V našem primeru gre na podlagi kriterijev za verjetno diagnozo CJB – klinična slika, značilne spremembe EEG, na slikah MR možganov v DWI sekvenci in na slikah FDG PET-CT.

Do sedaj je bilo opisanih 19 primerov bolnikov pri katerih se je CJB pričela kot možganska kap (1). V primerjavi s prej opisanimi primeri, se je pri naši bolnici CJB pričela z vedenjskimi in kognitivnimi motnjami. Znake okvare piramidne proge so spremljali znaki okvare ekstrapiramidne proge. Potek bolezni je bil podoben kot pri ostalih primerih s poslabšanjem nevroloških znakov, pojavom mioklonizmov in smrtjo (1,2).

Glede na kombinacijo metionina (M) in valina (V) na kodonu 129 za PRNP in molekularnih značilnosti patološkega prionskega proteina obstaja šest različnih genotipov sCJB. MM1 in MV1 predstavljata 70% vseh oblik prionov. Okužba se kaže s »tipično klinično sliko«: hitro napredujoča demenca z zgodnjim nastankom mioklonusa in kratkim trajanjem bolezni (v povprečju 3,9 mesecev). MM1 fenotip se pogosto kaže s tipičnimi ostrimi valovi na EEG.

VV2 genotip se izrazi kot ataktična oblika, pri kateri kognitivni upad nastopi kasneje. V povprečju bolezen traja od 7 – 10 mesecev in predstavlja 10% vseh sCJB (6).

MV2 genotip se kaže z ataksijo, progresivno demenco in psihiatričnimi simptomi. Predstavlja 10% vseh sCJB. Bolezen traja v povprečju 17,1 mesecev. Pri MM2 genotipu je okvara lahko talamična ali kortikalna. Vsaka oblika predstavlja 2 % vseh sCJB. V primeru talamične oblike je prisotna insomnija, psihomotorična hiperaktivost, ataksija in kognitivni upad. V primeru kortikalne oblike najbolj izstopa demenca. V povprečju je preživetje pri obeh oblikah 15,7 mesecev. Zadnji genotip je kombinacija VV1, pri kateri izstopa progresivna demenca. Ta oblika se pojavi v 1% in povprečno traja 15,7 mesecev. Pogostejša je pri mlajših bolnikih (6).

Za nobeno izmed opisanih kombinacij ni značilna okvara piramidne proge. Naša bolnica je klinično najbolj podobna dvema bolnikoma, pri katerih so opisali hemiparezo, s hitro napredujočim kognitivnim upadom in ataksijo (2,3). Pri obeh so opisali podobne spremembe na MR slikah v DWI sekvenci in v EEG. Pri nobenem izmed opisanih primerov niso opravili genetske analize prionov. Prav tako mi nismo opravili genetske analize. Če sklepamo po klinični sliki, bi pri njej najverjetneje šlo za MM1 obliko bolezni, vendar bi za dokončno potrditev potrebovali genetsko analizo.

## ZAKLJUČEK

CJB je hitro napredujoča neurodegenerativna bolezen, ki v večini primerov v zelo kratkem času privede do smrti bolnika. Skupaj z našo bolnico, je do sedaj opisanih 20 primerov bolnikov, pri katerih se je CJB pričel kot možganska kap (7). Pri bolnikih s hitro napredujočim kognitivnim upadom in znaki možganske kapi je potrebno pomisliti tudi na CJB. Med diagnostičnimi postopki velja izpostaviti EEG z značilnimi spremembami, slikanje možganov z MR v DWI sekvenci ter FDG-PET.

## LITERATURA

1. Sharma DK, Boggild M, van Heuven AW, White RP. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Stroke: A Case Report and Systematic Literature Review. *Neurologist*. 2017 Mar;22(2):48–53.
2. Lyytinen J, Sairanen T, Valanne L, Salmi T, Paetau A, Pekkonen E. Progressive stroke-like symptoms in a patient with sporadic creutzfeldt-jakob disease. *Case Rep Neurol*. 2010;2(1):12–8.
3. Szabo K, Achtnichts L, Grips E, Binder J, Gerigk L, Hennerici M, et al. Stroke-like presentation in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(3):251–3
4. Geschwind M.D., Haman A, Miller B.L. Rapidly progressive dementia. *Neurologic Clinics* 2007;(25): 783-807.
5. [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/algorithm\\_cjb.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/algorithm_cjb.pdf)
6. Appleby BS, Yobs DR. Symptomatic treatment, care, and support of CJD patients [Internet]. 1st ed. Vol. 153, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2018. 399–408 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63945-5.00021-0>
7. Rakuša M., Prionske bolezni pri človeku. V: Parkinsonova bolezen in druge neurodegenerativne bolezni. 2020.

# KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA – PRIKAZ PRIMERA

Ernestina Bedek, Marija Menih

*Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

## IZVLEČEK

Kortikobazalna degeneracija (CBD) je redka napredujoča neurodegenerativna bolezen, ki jo uvrščamo med taupatije. Klinična slika je raznolika, najpogosteje se kaže kot kortikobazalni sindrom (CBS), za katerega so značilni kortikalni (apraksija, kortikalni senzibilitetni izpadi, fenomen tuje roke) in motorični simptomi (asimetrični parkinsonizem, distonija, mioklonus). Le-ta klinična slika ni specifična za CBD, saj se lahko pojavlja tudi pri drugih neurodegenerativnih boleznih. Diagnoza kortikobazalnega sindroma je klinična, nevropatološki izvid pa predstavlja zlati standard za dokončno diagnozo CBD. Predstavili bomo primer bolnice s klinično diagnozo kortikobazalne degeneracije.

### Ključne besede

Kortikobazalna degeneracija, taupatije, kortikobazalni sindrom

## UVOD

Atipični parkinsonski sindrom, kortikobazalna degeneracija (CBD), je redka napredujoča neurodegenerativna bolezen, ki spada med taupatije (1,2).

Epidemiološki podatki so pomanjkljivi zaradi redkosti bolezni, klinične in nevropatološke heterogenosti ter pomanjkljivih diagnostičnih kriterijev. Incidenca je ocenjena na 0,6-0,9/100 000 ljudi na leto, prevalenca se ocenjuje med 5–7/100 000 ljudi. Simptomi bolezni običajno nastopijo med 61. in 64. letom starosti. Podatki o pojavnosti med spoloma se razlikujejo, pogosteje naj bi se bolezen pojavljala pri ženskah; obstajajo tudi podatki, da ni razlike med spoloma. Srednje preživetje se ocenjuje na 6,5 let. Pojavlja se sporadično, obstajajo tudi redke družinske oblike CBD. Pogosteje se pojavlja pri homozigotih H1 tau haplotipa (1,2,3).

Klinična slika CBD je zelo raznolika, obstaja več kliničnih fenotipov, ki se lahko pojavljajo pri drugih obolenjih (1,2,4). Kortikobazalni sindrom (CBS) predstavlja skupek kognitivnih in motoričnih značilnosti, ki niso specifične za CBD, ampak se lahko pojavljajo tudi pri drugih neurodegenerativnih boleznih, kot so progresivna supranuklearna paraliza (PSP), Alzheimerjeva bolezen (AD) in frontotemporalna demenca (1,3,5). CBD se lahko poleg klasičnih simptomov CBS kaže kot nefleuntna/agramatična primarna progresivna afazija (naPPA), progresivni supranuklearni paralizi podoben sindrom in kot sindrom z motenimi vedenjskimi, izvršilnimi in vidno-prostorskimi funkcijami (FBS) (4,6).

Patofiziološko je značilna na mikrotubule vezana patološka oblika beljakovine tau, ki je hiperfosforilirana. Hiperfosforilacija beljakovine tau povzroča slabšo vezavo na mikrotubule in moti njihovo funkcijo, okvari transport aksonov in vodi v nastanek neurofibrilarnih pentelj. Normalna oblika beljakovine tau ima 6 izooblik, ki se razlikujejo glede na število vezavnih mest za mikrotubule. Tiste beljakovine, ki vsebujejo 3 vezavna mesta, imenujemo beljakovine 3R-tau, tiste s 4 vezavnimi mesti, 4R-tau, le-te imajo večjo afiniteto za vezavo mikrotubulov. Pri zdravih ljudeh je enako razmerje 3R/4R tau beljakovin, spremembe v tem razmerju pa vodijo do neurodegeneracije. 4R-tau izooblika prevladuje pri CBD (2,7).

Histopatološko najdemo asimetrično kortikalno atrofijo, običajno v frontoparietalnem področju, z izgubo nevronov, gliozo in ‚balonske‘ akromatske nevrone. Prizadeta ni samo možganska skorja, ampak tudi subkortikalna področja – bazalni gangliji, rdeče jedro, talamus, subtalamično jedro, črna substanca, lokus ceruleus in v manjši meri tudi dentatno jedro (1,8).

Prikazali bomo primer bolnice s hereditarno obliko kortikobazalne degeneracije. Diagnoza je bila klinična, s pomočjo anamneze in nevrološkega pregleda ter magnetne resonance (MR) glave. Diagnoza ni bila potrjena nevropatološko.

## PRIKAZ PRIMERA

67-letna desnična gospa z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo tipa 2 je bila hospitalizirana v UKC Maribor zaradi diagnostične obravnave in ureditve terapije. Gospo smo več let spremljali v nevrološki ambulanti zaradi suma na kortikobazalno degeneracijo.

Ob sprejemu je bila gospa sposobna odgovarjati na preprosta vprašanja z da/ne, avtoanamneza je bila manj zanesljiva. Heteroanamnezo je podala hčerka, ki je gospo ob sprejemu spremljala. Hčerka je povedala, da so se pri gospe začele težave v tretji dekadi življenja.

Enake težave naj bi imela tudi pacientkina mama, podobni simptomi so se začeli pojavljati tudi pri hčerki, ki je podajala heteroanamnezo.

Hčerka je povedala, da so se najprej začele težave s pisanjem in z govorom, kasneje so opažali, da ima mama težave z desno roko, katere ni znala več uporabljati. Sčasoma je potrebovala pomoč pri negi, hranjenju, oblačenju oz. praktično pri vseh vsakodnevni aktivnostih.

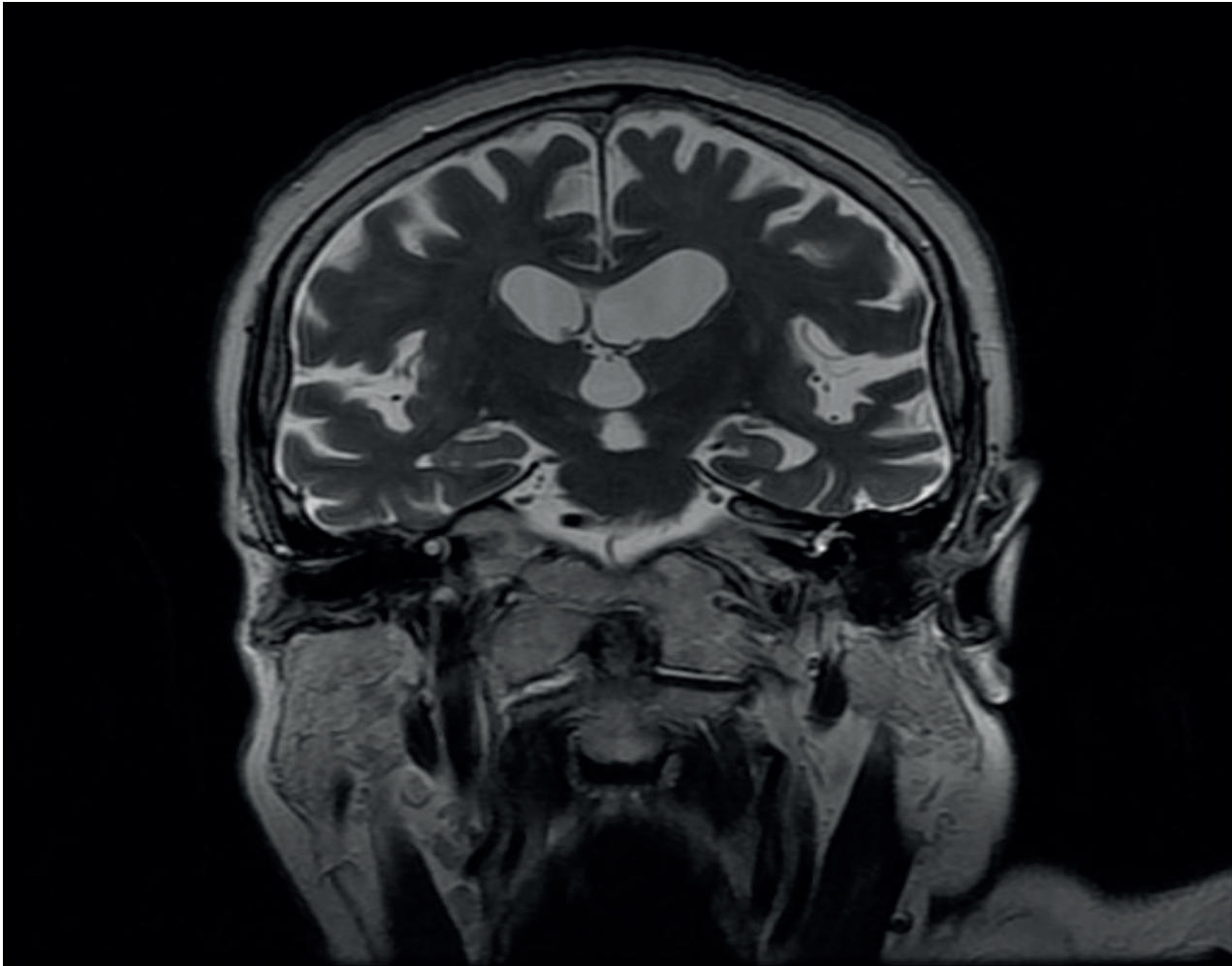
10 let pred sprejemom je bila bolnica hospitalizirana na Oddelku za psihiatrijo zaradi psihoze z blodnjavimi preganjalnimi vsebinami. Ugotavljali so tudi motnje kognitivnih funkcij, najverjetneje kot posledico več let trajajočega psihotičnega obolenja in možne zlorabe alkohola. Tekom takratne hospitalizacije je opravila CT glave, ki je pokazal kortikalno atrofijo možganov.

6 let po hospitalizaciji na Oddelku za psihiatrijo je opravila prvi pregled v nevrološki ambulanti, takrat je bila v nevrološkem statusu prisotna motorna disfazija, nominalna disfazija, upočasnjene očesne sakade, počasnejša mimika obraza in mežikanje vek, apraksija desne roke brez bradi- in hipokinezije, hojo je slabše spremljala z desno roko, sicer je bila hoja še primerna. Ambulantno je nato opravila DaTscan, ki je bil v mejah normale. Na kontrolnem pregledu čez eno leto smo ugotavljali znake Gerstmanovega sindroma in apraksijo desne roke. Pred 2 letoma je opravila MR glave, ki je pokazal difuzno kortikalno atrofijo in nespecifične lezije v beli substanci. Eno leto pred sprejemom v bolnišnico smo v ambulanti ugotavljali motorno in nominalno disfazijo, časovno in prostorsko neorientiranost, apraksijo desne roke, akalkulijo, agrafijo, tremor zgornjih okončin obojestransko, zvišan tonus vseh 4 okončin po rigidnem tipu, izraziteje desno, prisotna je bila bradi- in hipokinezija, hoja je bila izrazito omejena, možna le z oporo, slabše jo je spremljala z desno roko. Že takrat je potrebovala pomoč pri vsakodnevni opravih.

Od redne terapije je gospa prejela Nakom mite 4x1 tbl., Cerson 5 mg zvečer, Cymbalta 90 mg zjutraj, Rivotril 2x0,5 mg, Yasnal ODT 2x5 mg, Aglurab 2x850 mg, Prestance 5/5 mg zjutraj in Tertensif SR 1,5 mg zjutraj glede na vrednosti krvnega tlaka.

Ob sprejemu na oddelek smo ugotavljali globalno disfazijo, akalkulijo, agrafijo, navodila je še delno razumela. Prisotna je bila apraksija desne roke, zvišan tonus po rigidnem tipu vseh 4 okončin, izraziteje desno, bradi- in hipokinezija, tremor obojestransko, izraziteje desno, z generaliziranimi mioklonizmi. Hoje ni zmogla, bila je na invalidskem vozičku. V terapiji smo zamenjali kognitivni modulator in uvedli rivastigmin zaradi ugodne funkcije na parkinsonistične elemente in ODT farmacevtsko obliko.

Opravila je MR glave v anesteziji (Slika 1), ki je pokazal asimetrično kortikalno atrofijo, atrofijo bazalnih ganglijev in korpus kalozuma ter mezencefalona.



Slika 1: MR glave pri bolnici s CBS: asimetrična kortikalna atrofija, atrofija bazalnih ganglijev in korpus kalozuma.

## RAZPRAVA

Klinična slika CBD je zelo raznolika. Najpogosteje se kaže kot CBS, za katerega je značilna progresivna asimetrična motnja gibanja s kortikalnimi in ekstrapiramidnimi simptomi. CBS se kaže kot apraksija, kortikalni senzibilitetni izpadi, fenomen tuje roke, distonija, asimetrični parkinsonizem z akinezijo, rigidnostjo in fokalni mioklonus. Manj kot polovica pacientov s CBS dobi diagnozo CBD, ki je nevropatološka. Opisanih je več fenotipov (Tabela 1), ki so povezani s patološko diagnozo CBD. To so nefluentna/agramatična varianta primarne progresivne afazije (naPPA), Richardsonov sindrom (najpogostejša klinična oblika PSP) in frontalni vedenjsko-prostorski sindrom (angl. FBS - frontal behavioral-spatial syndrome). Redkeje se kaže kot posteriorna kortikalna atrofija (PCA) in kot demenca, s podobnimi značilnostmi Alzheimerjeve bolezni (1-4,9).



Tabela 1: Možni klinični fenotipi CBD (9).

Sindrom	Značilnosti
<b>Verjetni CBS</b>	Vsaj 2 od naštetih – asimetrična: a) rigidnost ali akinezija uda a) distonija uda b) mioklonus uda + 2 od naštetih: c) orobukalna apraksija ali apraksija uda d) kortikalni senzibilitetni izpad e) fenomen tuje roke
<b>Možni CBS</b>	Je lahko simetrična: a) rigidnost ali akinezija uda a) distonija uda b) mioklonus uda + 1 od naštetih: c) orobukalna apraksija ali apraksija uda d) kortikalni senzibilitetni izpad e) fenomen tuje roke
<b>Frontalni vedenjsko-prostorski sindrom (FBS)</b>	2 od naštetih: a) motnje izvršilnih funkcij a) vedenjske in osebnostne spremembe b) motnje vidno-prostorskih funkcij
<b>Nefluentna/agramatična varianta primarne progresivne afazije (naPPA)</b>	Utrudljiv, agramatski govor + vsaj 1 od naštetih: oškodovano razumevanje stavkov z relativno ohranjenim razumevanjem posameznih besed apraksija govora
<b>Sindrom progresivne supranuklearne pareze (PSPS)</b>	3 od naštetih: a) aksialna ali simetrična rigidnost ali akinezija udov a) posturalna nestabilnost ali padci b) urinska inkontinenca c) vedenjske spremembe d) supranuklearna vertikalna pareza pogleda ali zmanjšana hitrost vertikalnih sakad

Sčasoma simptomi napredujejo in prizadenejo vse štiri okončine (1). Najpogosteje sta med parkinsonskimi znaki prisotni asimetrična rigidnost (85 %) in bradikinezija (76 %), ki nista ali sta le prehodno odzivni na levodopo. Hoja je lahko bradikinetična, s kratkimi koraki, lahko spominja na parkinsonsko hojo. Pojavi se lahko apraksija hoje in nagnjenost k padcem. Tremor se redkeje pojavlja in je v primerjavi s tremorjem pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo hitrejši (6-8 Hz) in akcijski/posturalni. Miklonizmi pri CBD niso spontani, ampak so izzvani z določenimi motoričnimi ali senzoričnimi dražljaji, kot je na primer preverjanje miotatičnih refleksov (1,2,8). Distonija se pojavlja pri 40 % pacientov s CBD, pri 80 % pacientov na zgornjih okončinah, redkejša je cervikalna distonija, distonija spodnjih okončin ali blefarospazem. Distonija lahko povzroča bolečino in kontrakture (1,3). Dizartrija se lahko pojavi že kot začetni simptom, ena tretjina bolnikov ima podobno obliko kot pri Parkinsonovi bolezni, redkeje je prisotna spastična in psevdobulbarna govorica. Lahko je prisotna tudi apraksija govora pri progresivni nefluentni/agramatični afaziji. Prisotne so lahko motnje bulbomotorike, gibi zrkla so počasni, s hipometričnimi sakadami (1).

Pri bolezni so motene tudi kortikalne funkcije. Pojavijo se kognitivni upad, vedenjske spremembe (kompulzivno vedenje, hiperseksualnost, hiperoralnost, agitacija, apatija idr.), apraksija udov (ideatorna ali ideomotorna), afazija, depresija, kortikalni senzibilitetni izpad (razlikovanje dveh točk, agrafestezija, astereognozija) in fenomen tuje roke (1,8). Če se bolezen začne s kognitivnim upadom, je lahko prisotna tudi afazija že kot zgodnji znak bolezni, sicer se pojavi kasneje v poteku bolezni, lahko vodi vse do mutizma. 30–50 % bolnikov razvije občutek, da okončina ne pripada njim, tj. fenomen tuje roke. Prizadeta okončina se giblje brez hotenega nadzora (1,4,8).

Diagnoza CBS je klinična glede na anamnezo in nevrološki pregled, nevropatološki pregled možganov omogoča potrditev diagnoze CBD. Postavitev diagnoze CBD antemortem je pogosto oteženo zaradi raznolike klinične slike. Zaenkrat ni uveljavljenih bioloških markerjev za pomoč pri diagnozi, saj so laboratorijske preiskave krvi in likvorja nepovedne. Slikovne preiskave prav tako niso dovolj občutljive, da bi lahko na podlagi le-teh razlikovali CBD od ostalih atipičnih parkinsonskih sindromov. Smiselno je ponavljanje slikovne diagnostike možganov v 6–12 mesečnih intervalih, saj so lahko izvidi v začetku bolezni normalni. V napredovanju bolezni je lahko, običajno pri 50 % bolnikov, izražena asimetrična kortikalna atrofija, lahko tudi atrofija korpus kalozuma. Fokalna atrofija je izražena predvsem v posteriornem frontalnem in parietalnem področju kontralateralno od klinično prizadete strani telesa. Na DaTscanu najdemo podobne spremembe kot pri ostalih parkinsonskih sindromih. FDG-PET-CT nam lahko pokaže hipometabolizem, ki je najbolj izražen v posteriornem frontalnem, inferiorjem parietalnem in superiorjem temporalnem področju, talamusu in striatumu prizadete hemisfere. V pomoč pri diagnozi nam je lahko podatek o prehodni odzivnosti ali neodzivnosti na levodopo. V Tabeli 2 so predstavljeni diagnostični kriteriji za CBD (1–4).

Tabela 2: Diagnostični kriteriji za CBD (1,2,4).

	Klinični kriteriji za verjetni sporadični CBD	Klinični kriteriji za možni CBD
<b>Simptomatika</b>	Prikrit začetek in postopno napredovanje	Prikrit začetek in postopno napredovanje
<b>Minimalni čas trajanja</b>	1 leto	1 leto
<b>Starost ob začetku bolezni</b>	≥ 50	Ni spodnje meje
<b>Družinska anamneza</b>	Izključujoča	Lahko pozitivna
<b>Osrednja klinična slika</b>	Verjetni CBS ali FBS ali naPPA plus vsaj 1 značilnost CBS	Možni CBS ali FBS ali NAV ali PSPS plus vsaj 1 značilnost CBS
<b>Genetska mutacija (npr. MAPT)</b>	Izključujoča	Možna

Zaenkrat ne obstaja nevroprotektivna oblika zdravljenja, prav tako je simptomatska terapija običajno neuspešna. Bolniki s CBD so pogosto slabo odzivni ali neodzivni na levodopo. Lahko poskusimo z eno- do dvomesečno terapijo z visokimi odmerki levodope, ki jih bolnik še prenaša. Z botulin toksinom lahko začasno izboljšamo funkcionalnost prizadete okončine zaradi distonije. Klonazepam ali levetiracetam sta uspešna pri zdravljenju mioklonusa. Pri tistih s kognitivno disfunkcijo predpišemo inhibitor acetiholinesteraze. Pomembna je tudi fizikalna terapija (1–3,10).

## ZAKLJUČEK

Klinična slika CBD je lahko zelo raznolika. Zaenkrat nimamo na voljo patognomoničnih testov in biomarkerjev, nam pa pri postavitvi klinične diagnoze pomagajo nekatere preiskave. Dokončna potrditev diagnoze CBD je histopatološka preiskava možganov.

## LITERATURA

1. Factor SA, Tripathi R. Corticobasal degeneration. Eichler AF, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.; 2020 [cited 2020 Jan 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/corticobasal-degeneration>
2. Grijalvo-Preze AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol* 2014;35:160-73.
3. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders* 2019:66-71.
4. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
5. Boeve BF. The multiple phenotypes of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration: implications for further study. *J Mol Neurosci* 2011;45:350-53.
6. McFarland NR. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(4, Movement Disorders):1117-42.
7. Mohorko N, Bresjanac M. Tau protein and human tauopathies: an overview. *Zdrav Vestn* 2008;77:II-35-41.
8. Greene P. Progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and multiple system atrophy. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(4, Movement Disorders):919-35.
9. Svenningsson P. Corticobasal degeneration: advances in clinopathology and biomarkers. *Curr Opin Neurol* 2019;32:597-603.
10. Armstrong MJ. Diagnosis and treatment of corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16(3):282

# MULTIPLA SISTEMSKA ATROFIJA – PRIKAZ PRIMERA

Alenka Turk

*Psihiatrična bolnišnica Ormož, Ptujška cesta 33, 2270 Ormož*

## IZVLEČEK

Multipla sistemska atrofija (MSA) je redka in napredujoča neurodegenerativna bolezen, za katero je značilna kombinacija parkinsonizma, okvare malih možganov in avtonomne disfunkcije. Pri bolezni gre za kopičenje citoplazemskih vključkov  $\alpha$ -sinukleina v oligodendrocitih, kar MSA skupaj s Parkinsonovo boleznijo (PB) in demenco z Lewyjevim telesci (DLT) uvršča med sinukleinopatije. Patogeneza bolezni še vedno ni popolnoma poznana. Zdravljenje je simptomatsko. Večina bolnikov je neodzivnih na zdravljenje z levodopo. V prispevku je predstavljena epidemiologija, dejavniki tveganja, patogeneza, klinična slika, diagnostika, diferencialna diagnoza, zdravljenje in prognoza MSA. Na koncu je prikazan klinični primer bolnice s cerebelarno obliko MSA.

## Ključne besede

Multipla sistemska atrofija,  $\alpha$ -sinuklein, parkinsonizem, avtonomna disfunkcija, levodopa

## UVOD

Multipla sistemska atrofija (MSA) je redka in napredujoča neurodegenerativna bolezen odraslih, ki se kaže s parkinsonizmom, cerebelarnimi znaki, avtonomno disfunkcijo in piramidnimi znaki (1). Izraz MSA sta leta 1969 prvič uvedla Graham in Oppenheimer po tem, ko sta pregledala možgane bolnikov z olivopontocerebelarno atrofijo (OPCA), Shy-Dragerjevim sindromom (SDS) in striatonigralno degeneracijo (SND) (2). Glede na prevladujočo klinično sliko ločimo parkinsonsko različico (MSA-P), povezano s SND in cerebelarno različico (MSA-C), povezano z OPCA in prevladujočimi cerebelarnimi znaki (1). Kadar prevladuje avtonomna disfunkcija, se lahko uporablja izraz SDS (3). Odkritje citoplazmatskih vključkov  $\alpha$ -sinukleina v oligodendrocitih leta 1989 je potrdilo domneve, da gre pri vseh treh sindromih za isto bolezen (4). V osnovi jo prištevamo med sinukleinopatije, podobno kot PB in DLT (5–7).

Letna incidenca MSA je med 0,6 in 3/100 000 prebivalcev in narašča s starostjo. Prevalenca MSA je med 1,9 in 4,9/100 000 prebivalcev (8,9). Po podatkih različnih evropskih registrov je povprečna starost ob diagnozi med 56 in 60 let, moški in ženske so enako pogosto prizadeti (10,11). V osnovi je MSA sporadična, čeprav obstajajo primeri familiarnih oblik (12). Poklicna izpostavljenost organskim topilom, plastičnim monomerom, pesticidom in kovinam je pogosta pri bolnikih z MSA (13). Ljudje, ki se ukvarjajo s kmetijstvom, naj bi imeli večje tveganje za razvoj MSA (14). Kajenje je manj pogosto pri MSA kot pri zdravih kontrolah, kar kaže na to, da ima kajenje v zvezi s sinukleinopatijami nevroprotektivni učinek (15). Na splošno ni bil prikazan noben okoljski ali poklicni dejavnik, ki bi nedvomno spremenil tveganje za bolezen (12). Prva študija celotnega genoma je bila narejena leta 2013 na Japoncih, ki so imeli definitivno MSA. Študija je pokazala, da je mutacija gena COQ2 povezana z večjih tveganjem za MSA (16). To je potrdila tudi metaanaliza petih raziskav, ki je vključevala skupno 1209 bolnikov z MSA in 5148 kontrol iz vzhodne Azije (17). Nasprotno, evropska študija primerov ni pokazala povezave med COQ2 genom in MSA, kar pomeni, da so polimorfizmi COQ2 specifični za regijo in niso na splošno dejavnik tveganja za MSA (18). Asociacijske študije na celotnem genomu (genome wide association study – GWAS) so ugotovile, da so različice gena za  $\alpha$ -sinuklein (SCNA) povezane s povečanim tveganjem za razvoj MSA, vendar je kasnejša GWA študija, ki je vključevala 918 bolnikov z MSA in 3864 kontrol iz Evrope, povezavo med MSA in COQ2 ali SCNA genom ovrgla (19,20).

Natančna patogeneza bolezni še vedno ni povsem znana (12). Prehod tubulin polimerizacije spodbujočega fosfoproteina-25 $\alpha$  (p25 $\alpha$ ) iz mielinske ovojnice v telo oligodendrocitov naj bi predstavljal zgodnji dogodek v patofiziološki kaskadi, čemur sledi tvorba citoplazemskih p25 $\alpha$  vključkov (21). Prisotnost mRNA  $\alpha$ -sinukleina v oligodendrocitih, oligodendrocitni vključki in demielinizacija v centralnem živčnem sistemu kažejo na to, da je MSA primarno motnja celic glije (12,22). Citoplazemski vključki v oligodendrocitih vsebujejo hiperfosforiliran  $\alpha$ -sinuklein, ubikvitin, tau, tubulin, p25 $\alpha$ , p62 kinaze in številne druge beljakovine (7). Zaradi okvare

oligodendrocitov pride do zmanjšane trofičnega učinka na aksone, okvare avtofagije, mitohondrijske okvare in oksidativnega stresa. Sproži se vnetje, ki vzpodbuja sekundarno neurodegeneracijo (5,12). Novejše študije so pokazale, da ima  $\alpha$ -sinuklein podobno sposobnost širjenja kot prioni. Z  $\alpha$ -sinukleonom, izoliranim iz vzorcev bolnikov z MSA, lahko okužimo gojene celice sesalcev in prenesemo bolezen na transgene miši (7,23). Ključne patohistološke značilnosti MSA so vključki  $\alpha$ -sinukleina, multisistemska neurodegeneracija, propad mielina, pomanjkanje mielinskega osnovnega proteina (MBP) s spremljajočo astrogliozo ter aktivacija celic mikroglije (7). Vključki  $\alpha$ -sinukleina se nahajajo difuzno po beli in sivi možganovini, največ v bazalnih jedrih. Neurodegeneracija poleg striatonigralnega in olivopontocerebelarnega sistema prizadene številne druge dele centralnega, avtonomnega in perifernega živčnega sistema. Najbolj so prizadeti putamen, kavdatno jedro, črna substanca, globus palidus, pontinina in medularna tegmentalna jedra, spodnje olivarno jedro in bela možganovina malih možganov. Neurodegeneracija prizadene tudi motorično skorjo, globus palidus, intermediolateralne stebriče hrbtenjače in piramidno progo (7,24).

Prvi simptomi MSA se običajno razvijejo v 6. desetletju. Klinično razlikujemo parkinsonsko (MSA-P) in cerebelarno (MSA-C) različico. Prevladujoča motorična klinična slika se lahko z napredovanjem bolezni časovno spreminja. Pri mnogih pacientih je prisoten mešan fenotip, čeprav zadnji konsenzus tega izraza ne priporoča (1). V zahodnem svetu prevladuje MSA-P, medtem ko na Japonskem prevladuje MSA-C (12).

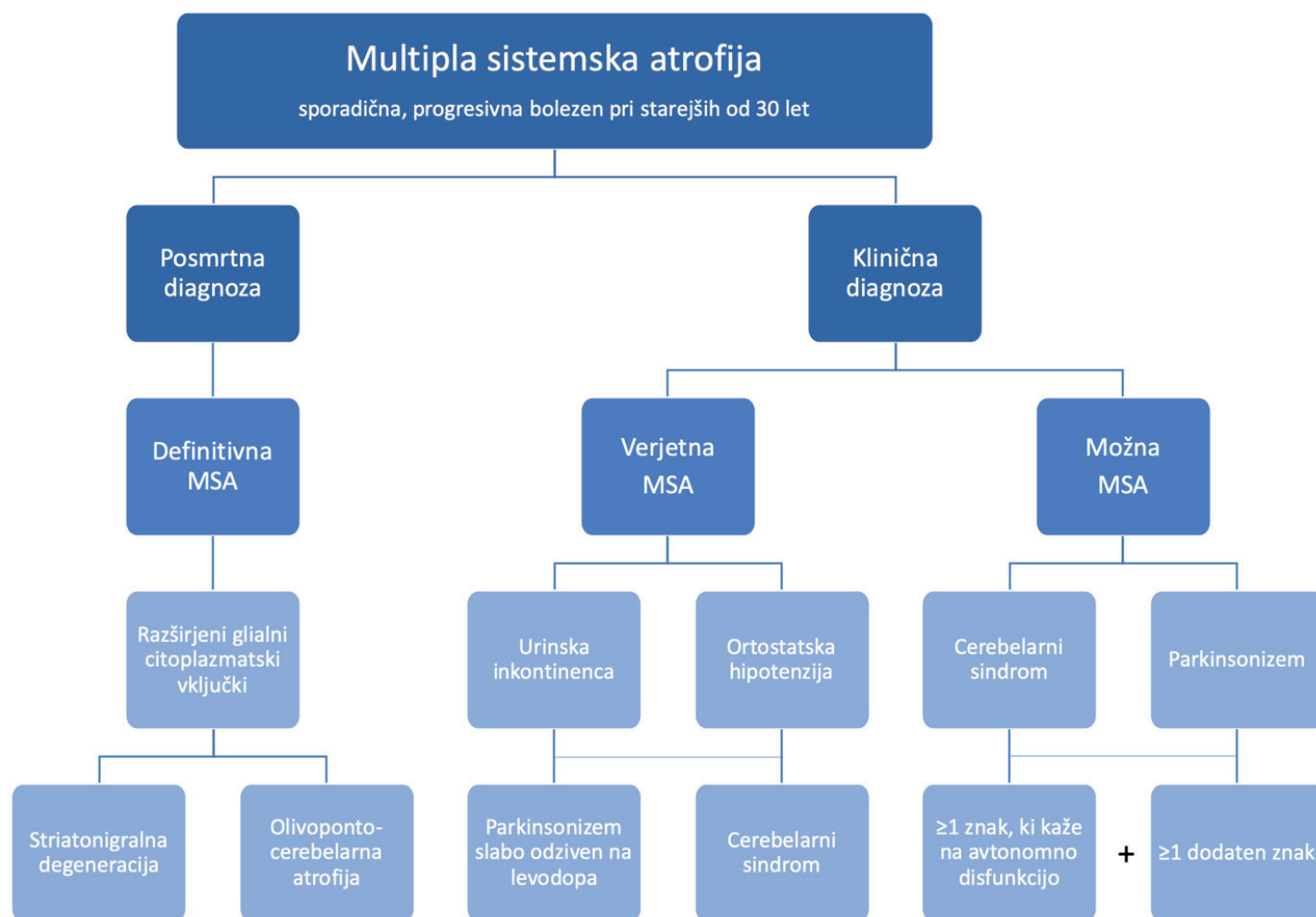
Za MSA-P so značilni akinezija/bradikinezija, rigor in zgodnja posturalna nestabilnost. Simptomi in znaki so običajno obojestranski in simetrični. Pojavi se lahko iregularni posturalni in akcijski tremor, pri kar tretjini bolnikov z MSA-P pa je prisoten tremor v mirovanju, ki je redkejši kot pri PB. Drugi opozorilni znaki so pogosti padci, piramidni znaki in slab odziv na zdravljenje z levopodo. Druge motnje gibanja, povezane z MSA-P, so na dražljaje občutljiv mioklonus, hemibalizem, horea in spontane distonije, ki niso povezane z dopaminergično terapijo (npr. orofacialna distonija, Pisa sindrom, striatalni palec). Pogosta sta kamptokormija in močno izražen anterokolis (6,7,12,24,25).

Pri MSA-C prevladuje klinična slika cerebelarne okvare, ki se kaže z ataksijo hoje in okončin, dizartrijo in motnjami bulbomotorike, kot sta nistagmus in hipometrične sakade (6,7,12,24). Disfagija je v zgodnji fazi bolezni prisotna že v 50% in pomeni slabo prognozo (26,27).

Po podatkih evropskega registra MSA je avtonomna disfunkcija prisotna pri skoraj vseh bolnikih z MSA, med katerimi sta najpogostejši urogenitalna disfunkcija (83%) in simptomatska ortostatska hipotenzija (75%) (11). Zgodnja in težja avtonomna disfunkcija napoveduje težji potek bolezni (27). Simptomi urogenitalne disfunkcije so zgodnja erektilna disfunkcija, težave s praznjenjem mehurja, urgenca, frekvenca, inkontinenca, retenca in nikturija (1,11,28). Okrog 40% bolnikov z MSA ima prekomerno aktiven sečni mehur, ki se kaže z urgenco ali nujo. Ob tem gre pogosto za neinhibirano relaksacijo zunanega uretralnega sfinktra, zaradi česar se pojavi urgentna inkontinenca. Atonija sečnega mehurja povzroči zastoj urina, kar predstavlja tveganje za okužbo sečil in sepso. Atonija mehurja je prisotna je pri 70% bolnikov z MSA (6,29). Prekomerno aktiven sečni mehur je posledica okvare pontinega mikcijskega jedra, medtem ko atonijo sečnega mehurja povzroči okvara sakralnega parasimpatičnega jedra (30). Glavne nepravilnosti, ki vodijo v kronično retenco urina so atonija mehurja, detruzor-sfinktrska dissinergija in hipertonijska sečnice. Ortostatska hipotenzija je posledica neustreznega izločanja noradrenalina zaradi propada nevronov v intermediolateralnih stebričnih hrbtenjače in izgube kateholaminergičnih C1 nevronov v ventrolateralnem delu podaljšane hrbtenjače (30,31). Pri bolnikih, kjer se bolezen sprva kaže kot ortostatska hipotenzija, je povprečen čas do postavitve diagnoze MSA nekje pet let (6). V primerjavi s PB, kjer je vzrok za avtonomno disfunkcijo bolj periferni, gre pri MSA bolj za centralni (preganglijski) vzrok (32). Simptomi ortostatske hipotenzije so ponavljajoče sinkope, omotica, slabost, splošna oslabelost, tresenje in glavobol (12). Zdravljenje z levodopo lahko zaradi hipotenzivnega učinka simptome še dodatno poslabša, prav tako dehidracija in okužbe (33). Do 80% bolnikov z MSA ima hipohidrozo in 45% anhidrozo. Hipo- in anhidroza sta izrazitejši pri MSA kot pri PB in sta posledica preganglijske okvare. Posledično bolniki slabo prenašajo vročino (6,25,31). Zelo pogoste so motnje dihanja, kot so npr. stridor, obstruktivna in centralna apneja, ki pomenijo slabšo prognozo, zlasti nočni stridor (34). REM (angl. rapid eye movement) motnje vedenja se pogosto pojavijo še pred motoričnimi znaki (35). V primerjavi z drugimi atipičnimi parkinsonizmi je kognitivni upad pri MSA manjši. Največkrat je izražen na področju izvršilnih funkcij, delovnega spomina, sposobnosti besednega izražanja in vidno-prostorskih funkcij

(7,36). Po podatkih različnih študij se demenca pojavi pri okrog 15%, vendar šele po petih letih bolezni (36). Čustvene in vedenjske motnje, vključno z depresijo in anksiozno motnjo, prizadenejo dobro tretjino bolnikov z MSA (37). Pri dobri tretjini se pojavi pseudobulbarni efekt (38).

Trenutna diagnostična merila diagnoze „možne“ in „verjetne“ MSA v glavnem temeljijo na klinični sliki, saj nobena laboratorijska ali slikovna diagnostika ni dovolj zanesljiva, medtem ko je za „definitivno“ MSA potrebna patohistološka potrditev. V osnovi je MSA sporadična in progresivna bolezen pri starejših od 30 let. Merila so povzeta v Shemi 1 (1,12). Pri vseh bolnikih opravimo testiranje z levodopo v dovolj velikem odmerku (do 1 g levodope v kombinaciji z zaviralcem dekarboksilaze) in vsaj 3 mesece (25). Dober odziv na levodopo pomeni objektivno izboljšanje motorične komponente za vsaj 30% ali več po Združeni ocenjevalni lestvici za PB (1). Za bolnike z MSA na splošno velja, da so v primerjavi z bolniki s PB slabo ali neodzivni na levodopo, zato se test pogosto uporablja za razlikovanje MSA od PB (6). Kljub temu test ni povsem zanesljiv. Zdravljenje z levodopo lahko poslabša simptome ortostatske hipotenzije in sproži distonične diskinezije, predvsem v predelu obraza in vratu (npr. enostranski distonični spazmi obraza), manj pa v predelu udov (25).



Parkinsonizem (bradikinezija z rigorjem + tremor/posturalna nestabilnost), cerebelarni sindrom (ataksija hoje, cerebelarna dizartrija, ataksija okončin ali cerebelarne motnje bulbomotorike).

Znaki, ki kažejo na avtonomno disfunkcijo	Dodatni znaki, ki kažejo na MSA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urinska urgenca</li> <li>• Frekvenca</li> <li>• Nepopolno praznjenje mehurja</li> <li>• Eretilna disfunkcija pri moških</li> <li>• Pomembna ortostatska hipotenzija (padec sistoličnega tlaka za vsaj 30 mmHg ali diastoličnega za vsaj 15 mmHg znotraj 3 minut)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Možna MSA-P ali MSA-C</li> <li>• Znak Babinskega s hiperrefleksijo</li> <li>• Stridor</li> <li>• Možna MSA-P</li> <li>• Hitro napredujoč parkinsonizem</li> <li>• Slab odziv na levodopo</li> <li>• Posturalna nestabilnost v 3 letih od nastanka motoričnih simptomov</li> <li>• Ataksija hoje, cerebelarna dizartrijska, ataksija okončin ali cerebelarne motnje bulbomotorike</li> <li>• Disfagija v 5 letih od nastanka motoričnih simptomov</li> <li>• Atrofija putamna, srednjih cerebelarnih pedunklov, ponsa ali malih možganov na MR</li> <li>• Hipometabolizem v putamnu, možganem deblu ali malih možganih na <sup>18</sup>F-FDG-PET</li> <li>• Možna MSA-C</li> <li>• Parkinsonizem (bradikinezija in rigor)</li> <li>• Atrofija putamna, srednjih cerebelarnih pedunklov ali ponsa na MR</li> <li>• Hipometabolizem v putamnu na <sup>18</sup>F-FDG-PET</li> <li>• Presinaptična nigrostriatalna dopaminergična denervacija na SPECT ali PET</li> </ul>

Shema 1: Diagnostična shema MSA (1,12).

Pri vsakem bolniku s sumom na MSA moramo opraviti magnetno resonanco (MR) možganov s standardnimi sekvencami in difuzijskim slikanjem (angl. diffusion-weighted imaging - DWI). MR možganov pokaže atrofijo putamna, ponsa, srednjih cerebelarnih pedunklov, malih možganov, podaljšane hrbtenjače, mezencefalona, razširjen četrti ventrikel ter različne spremembe intenzitete signala, kot sta T2 hiperintenziven signal v ponsu (angl. „hot cross bun“ sign), in dorzolateralnem robu putamna (angl. „putaminal rim“ sign). Bolniki s „hot cross bun“ znakom pogosteje razvijejo MSA-C, medtem ko bolniki s spremembami v putamnu običajno razvijejo MSA-P. Spremembe v ponsu so nespecifične, saj jih vidimo tudi pri spinocerebelarnih ataksijah, vaskulitisu ali leptomeningealni karcinomatosis. Rutinska MR ima zelo nizko specifičnost, saj ne omogoča razlikovanja MSA od drugih atipičnih parkinsonizmov. DWI pokaže višjo difuzijo v področju putamna, s čimer lahko ločimo MSA-P od PB ali progresivne supranuklearne paralize (PSP). Spremembe na DWI časovno napredujejo, zato lahko to tehniko uporabimo za spremljanje napredovanja bolezni. MR volumetrija se ne uporablja rutinsko, nam pa pokaže atrofijo že prej omenjenih delov možganov in možganskega debla, s čimer lahko ločimo MSA od drugih atipičnih parkinsonizmov in PB. S funkcijsko MR (fMR) lahko ugotovimo povezavo med specifično dejavnostjo človeka (npr. zaznavanjem občutka, izvajanjem giba, gledanjem) in metabolno aktivnostjo določenega možganskega predela, saj pride v možganih namreč do povečanja pretoka krvi v predelu, ki je v določenem trenutku aktiven. Pri bolnikih z MSA, PSP ali PB ugotavljajo pomanjkljivo aktivacijo možganskih struktur, ki so vključene v motorično kontrolo, to so bazalni gangliji, motorična skorja in mali možgani. Tudi ta tehnika bo v prihodnosti primerna za spremljanje bolezni (6,39). <sup>18</sup>F-fluorodeoksiglukozna pozitronska emisijska tomografija (<sup>18</sup>FDG-PET) je pri bolnikih s PB lahko normalna ali pa pokaže hipermetabolizem v putamnu, medtem ko je pri bolnikih z MSA-P prisoten hipometabolizem <sup>18</sup>FDG v obeh putamnih. Ta sprememba omogoča razlikovanje PB od MSA-P s 95% občutljivostjo in 100% specifičnostjo (39). Hipometabolizem <sup>18</sup>FDG je prisoten tudi na območjih talamusa, možganskega debla in malih možganov. Pri bolnikih z MSA-C opazimo hipometabolizem v sprednjih cerebelarnih hemisferah, vermisu in putamnu (Shema 1) (1,6,39). Enofotonska emisijska računalniška tomografija (angl. single photon emission computed tomography - SPECT) s tehnejem (<sup>99m</sup>Tc) pokaže različne vzorce perfuzije pri bolnikih z MSA v primerjavi s tistimi s PB, vendar je diagnostična natančnost slaba (občutljivost 73,3%, specifičnost 84%). Kombinacija SPECT z drugimi slikovnimi metodami lahko izboljša diagnostično natančnost. Presinaptično dopaminergično funkcijo lahko testiramo s pomočjo PET in SPECT. V ta namen se uporabljajo različni označevalci, npr. <sup>18</sup>F-fluorodopa (kapaciteta shranjevanja dopamina) in <sup>11</sup>C-dihidrotetabenazin (funkcija vezikularnega monoaminskega prenašalca – VMAT2) za PET ter <sup>123</sup>I-β-CIT in <sup>123</sup>I-FP-CIT (vezava na presinaptične

dopaminske prenašalce) za SPECT. S temi preiskavami lahko ločimo PB in druge parkinsonske sindrome od esencialnega tremorja, ne moremo pa ločiti PB in parkinsonske sindrome med seboj. Postsinaptični označevalci D2/D3 receptorjev ( $^{11}\text{C}$ -rakloprid za PET ter  $^{123}\text{I}$ -IBZM in  $^{123}\text{I}$ -IBF za SPECT) kažejo pri bolnikih s PB normalno vezavo, medtem ko je pri bolnikih z MSA zmanjšana (6,39). Za razliko od PB, kjer imajo praktično vsi bolniki na  $^{18}\text{F}$ -dopamin PET ali  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigrafiji okvarjeno simpatično postganglijsko inervacijo srca, imajo bolniki z MSA v večini primerov le-to ohranjeno, zato normalna postganglijska simpatična inervacija skoraj zagotovo izključuje PB, okvarjena pa ne izključuje MSA (40). Ortostatsko hipotenzijo dokažemo s 3-minutnim testom stanja, kjer mora priti do padca sistoličnega krvnega tlaka za več kot 30 mmHg ali diastoličnega za več kot 15 mmHg (1,6). Nevrogeno ortostatsko hipotenzijo potrdimo s pomočjo Valsalva manevra, pri katerem ob koncu testiranja ne pride do porasta krvnega tlaka, ki ga pri zdravih sproži baroreceptorski refleks zaradi zmanjšane venskega priliva v desno srce. Pomembno je, da izključimo druge vzroke za hipotenzijo (dehidracija, zdravila) in druge bolezni, ki povzročajo avtonomno nevropatijo (npr. sladkorna bolezen). Poleg ortostatske hipotenzije lahko imajo bolniki z MSA hipertenzijo leže, predvsem ponoči. Le-to dokažemo s 24-urnim merjenjem krvnega tlaka, hkrati pa lahko s tem beležimo epizode postprandialne ali ortostatske hipotenzije. Hipo- in anhidroza sta pri bolnikih z MSA večinoma posledica preganglijske avtonomne disfunkcije, ki jo dokažemo s termoregulacijskih testom potenja. Bolniki z MSA imajo v primerjavi z bolniki s PB v večini ohranjen voh. Testiranje voha je zato dober biomarker pri razlikovanju MSA od PB, predvsem v fazi, ko motorični znaki še niso izraženi. Pensilvanski test voha (angl. University of Pennsylvania Smell Identification Test – UPSIT) je standardiziran test za ugotavljanje motenj voha, ki obsega 40 vonjav na testnih lističih. Preiskovanec izbere pravilnega izmed štirih možnih odgovorov (6). Za ugotavljanje motenj spanja obstajajo številni vprašalniki, dejstvo pa je, da je za potrditev diagnoze potrebna polisomnografija. Pri bolniku s stridorjem je potrebna indirektna laringoskopija in odločitev o eventualni traheotomiji, s čimer lahko podaljšamo preživetje (6,41). Ob simptomih sečil je najprej potrebno izmeriti volumen rezidualnega urina. Volumen > 100 ml kaže na retenco urina, pri čemer si bolniki lahko pomagajo s samokateterizacijo. Natančnejšo oceno disfunkcije sečil nam omogočajo urodinamske preiskave. Standardni preiskavi pri bolnikih z disfagijo sta rentgensko slikanje požiralnika z barijem in videofluoroskopija. Vsem bolnikom z MSA testiramo kognitivne funkcije s pomočjo standardiziranih testov, kot je npr. Montrealska lestvica spoznavnih sposobnosti (angl. The Montreal Cognitive Assessment – MoCA) (6). S transkranialno ultrazvočno preiskavo lahko ločimo PB od MSA. Hiperehogenost črne substance je prisotna pri 90% bolnikov s PB in pri 10% bolnikov z MSA (42). Občutljivost in specifičnost različnih biomarkerjev v plazmi (noradrenalin, nevrofilamenti iz lahkkih verig,  $\alpha$ -sinuklein) in likvorju (nevrofilamenti iz lahkkih verig,  $\alpha$ -sinuklein) v diagnostiki MSA je trenutno še stvar študij (6). Z genetskim testiranjem lahko najdemo druge vzroke za cerebelarno disfunkcijo, kot je npr. spinocerebelarna ataksija (SCA) (43).

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na PB, DLT, druge atipične parkinsonizme (PSP, kortikobazalna degeneracija), sporadično (idiopatsko) cerebelarno ataksijo s poznim začetkom, prionsko bolezen (sporadično ali genetsko), druge genetske (SCA, Friedreichova ataksija s poznim začetkom, sindrom fragilnega X kromosoma z ataksijo/tremorjem), metabolne (alkoholna cerebelarna degeneracija, Wernickejeva encefalopatija, pomanjkanje vitamina E, zdravila), vnetne/avtoimune (primarno progresivna multipla skleroza, anti-GAD cerebelarna ataksija, glutenska ataksija, Hashimoto encefalopatija), paraneoplastične in vaskularne vzroke (12). V retrospektivni študiji obdukcij bolnikov s klinično diagnozo MSA, je le 62% bolnikov imelo patološko potrjeno MSA. Najpogostejša napačna diagnoza je bila DLT, najverjetneje zaradi parkinsonizma in zgodnje avtonomne disfunkcije, ki se pojavljata pri MSA in DLT. Sledili sta PSP in PB (44). Zgodnja in težja kognitivna okvara govori bolj v prid DLT kakor MSA (45).

Trenutno ni zdravila, ki bi spremenil potek bolezni. Zdravljenje je simptomatsko. Vse bolnike poskusno zdravimo z levodopo vsaj 3 mesece s postopnim višanjem odmerka do 1 g dnevno (razdeljeno na manjše odmerke), v kolikor zdravilo prenašajo. Dopaminski agonisti (pramipeksol, rotigotin, ropinirol) so manj učinkoviti in imajo več stranskih učinkov (poslabšanje hipotenzije, gastrointestinalne težave in motnje spanja). Amantadin je po podatkih študij manj učinkovit kot levodopa. Za zdravljenje ataksije ni učinkovite terapije. Pomembni sta fizikalna in delovna terapija. Antiholinergiki in lokalne injekcije botulinum toksina zmanjšajo sialorejo. Stranski učinki antiholinergikov so zaspanost, zmedenost, motnje koncentracije in spomina, zato se jih raje izogibamo. Fokalne distonije zdravimo z botulinum toksinom. Prekomerno aktiven sečni mehur in detruzor-sfinktersko



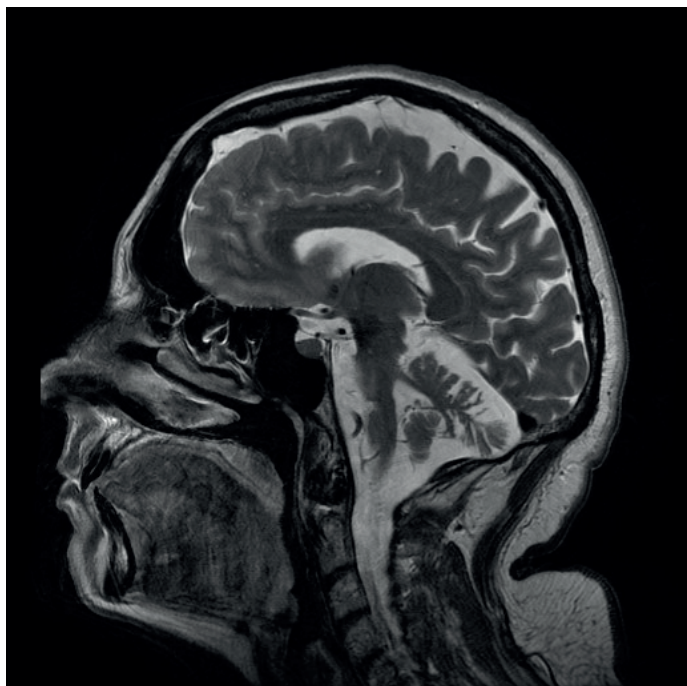
dissinergijo zdravimo z antiholinergiki (oksibutin, tolterodin, trospijev klorid). Bolniki z atonijo mehurja lahko izvajajo samokateterizacijo. Zdravljenje ortostatske hipotenzije je postopno, najprej nefarmakološko in nato farmakološko. Med nefarmakološke ukrepe sodijo dvig vzglavja za 10-20°, s čimer zmanjšamo nočno hipertenzijo, nikturijo in povečamo jutranji znotrajžilni volumen tekočin; povečan vnos soli in tekočin, manjši obroki hrane, izogibanje alkoholu, vročini, napenjanju med defekacijo, počasno vstajanje, nošenje kompresijskih nogavic ter izvajanje manevrov, s katerimi zvišamo krvni tlak (dorzi fleksija stopal, stiskanje pesti, počepi). Fludrokortizon je zdravilo 1. izbora za zdravljenje ortostatske hipotenzije. Ob tem smo pozorni na pojav edemov, hipertenzije, predvsem leže in hipokaliemije. Zdravili 2. izbora sta midodrin, ki je agonist alfa-1 adrenergičnih receptorjev in droksidopa, ki je prekursor noradrenalina. Druga zdravila za zdravljenje ortostatske hipotenzije, ki jih lahko uporabljamo v kombinaciji z zdravili 1. ali 2. reda so zaviralci acetilholinesteraze (piridostigmin), dezmozepin, ki zaradi antidiuretičnega učinka zmanjša nikturijo in zmanjša jutranjo hipotenzijo; kofein in eritropoetin. Zaprtje zdravimo simptomatsko. Eretilno disfunkcijo zdravimo previdno z zaviralci fosfodiesteraze tipa 5, saj lahko poslabšajo ortostatsko hipotenzijo. Nočni stridor preprečimo s CPAP (angl. continuous positive airway pressure) napravo, ki zagotavlja stalen pozitiven zračni tlak v dihalnih poteh. Za REM motnje vedenja sta zdravili izbora melatonin (6-18 mg pred spanjem) in klonazepam (0,5-1 mg pred spanjem). V zadnjih desetih letih je bilo opravljenih veliko študij z zdravili, s katerimi so poskušali spremeniti potek bolezni. Večina teh zdravil (rekombinantni rastni hormon, riluzol, minociklin, litij, rifampicin in razagilin) se je izkazalo neuspešnih, z izjemo avtologne presaditve mezenhimskih matičnih celic. Trenutno poteka nekaj predkliničnih in kliničnih študij, s katerimi skušajo preko imunizacije zmanjšati toksičnost  $\alpha$ -sinukleina, farmakološko izboljšati njegovo razgradnjo in zmanjšati aktivacijo celic mikroglije (5,12).

Večina bolnikov z MSA v povprečju umre od 6 do 10 let po postavitvi diagnoze. Krajše preživetje imajo ženske, bolniki, ki so ob postavitvi diagnoze starejši, bolniki z MSA-P, bolniki s stridorjem in bolniki z zgodnjo ter hujšo avtonomno disfunkcijo. V povprečju bolniki po 3 letih potrebujejo pomoč pri hoji in po 5 do 8 letih postanejo nepokretni (46).

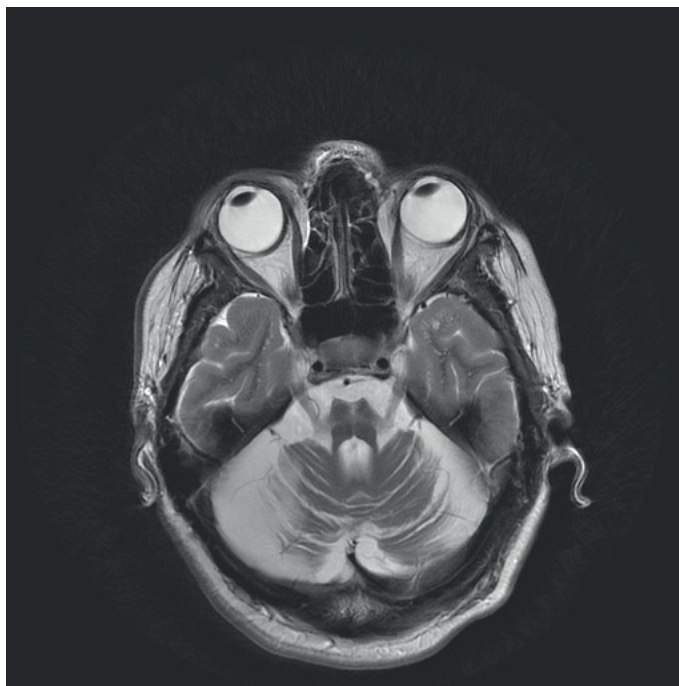
## PRIKAZ PRIMERA

55-letna bolnica je bila prvič pregledana na Oddelku za nevrološke bolezni UKC Maribor pred 8 leti zaradi 3 mesece trajajočih težav z ravnotežjem, občutka nestabilnosti, zanašanja v vse smeri in občasnega tremorja v desni roki. Do takrat je bila zdrava, redne terapije ni prejela. V družini je oče prebolel možgansko kap. Družinska anamneza za avtoimunske in nevrodegenerativne bolezni je bila negativna.

V nevrološkem statusu smo ugotavljali latentno parezo desne zgornje okončine, živahnejše reflekse na desni zgornji okončini in obeh spodnjih okončinah, blago ataksijo v desni zgornji okončini, pozitiven Romberg in širokotirno hojo. Ostali nevrološki status je bil v mejah normale. V laboratorijskih preiskavah krvi nismo ugotavljali posebnosti. MR možganov sprva ni pokazala bistvenih patoloških sprememb možganovine. Slikovna diagnostika vratnega in možganskega ožilja ni pokazala sprememb na vratnem ali možganskem ožilju. Otorinolaringolog je izključil okvaro perifernega ravnotežnega aparata. Z opravljenimi preiskavami sprva nismo našli jasnega vzroka za motnje ravnotežja. Bolnica je bila leto kasneje ponovno hospitalizirana zaradi izrazitejšje nestabilnosti pri hoji, zanašanja v vse smeri ter občasnega tremorja v desni roki. Dodatno je opažala zatikajočo govorico, nečitljivo pisavo in težave z uhajanjem urina. Zanikala je težave s požiranjem, dihanjem ali motnje spanja. V nevrološkem statusu smo ugotavljali dizatrijo, disfonijo, netekoče gibe zrkel brez nistagmusa, ataksijo, dismetrijo, intencijski tremor in disdiadohokinezo v obeh zgornjih okončinah, ataksijo in dismetrijo v obeh spodnjih okončinah, pozitiven Romberg in ataktično hojo na široki osnovi. Ponovna MR možganov je pokazala izrazito atrofijo malih možganov in ponsa (Slika 1), zaradi česar je bila opravljena razširjena diagnostična obravnava.



Slika 1: Atrofija malih možganov na MR.



Slika 2: „Hot cross bun“ znak v ponsu.

Osnovne laboratorijske preiskave so bile v mejah normale, prav tako tumorski markerji, ščitnični hormoni, nivo vitamina B12, folne kisline in vitamina E. Avtoimuna protitelesa proti jedrnim antigenom (angl. antinuclear antibodies – ANA), proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (angl. antineutrophil cytoplasmic antibodies – ANCA), paraneoplastična protitelesa (protitelesa proti amfifizinu, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu, rekoverinu, SOX1, titinu, Zic4, GAD65 in Tr), protitelesa proti nevronske površinski antigenom (protitelesa proti glutamatnim receptorjem tipa NMDA, AMPA1 in AMPA2), proti receptorju GABAB ter proti LGI in CASPR2 (sestavni deloma kompleksa napetostno-odvisnih kalijevih kanalčkov, VGKC), protitelesa značilna za glutensko enteropatijo in protitelesa proti glikoproteinu, ki je povezan z mielinom (anti-MAG), so bila negativna. Osnovne likvorske preiskave (celice, proteini in glukoza) so bile brez posebnosti. Z genetsko analizo je bila izključena SCA. Na podlagi opravljenih preiskav je bila bolnica sprva vodena pod diagnozo sporadična (idiopatska) cerebelarna ataksija s poznim začetkom. 4 leta po začetku bolezni smo poleg napredovale cerebelarne simptomatike pričeli opazovati še znake parkinsonizma. Bolnica je postala hipomimična, ugotavljali smo izrazito bradikinezijo, simetrično zvišan tonus po tipu rigorja in posturalno nestabilnost. Hoja je postala izrazito ataktična. Kontrolna MR možganov je pokazala še obsežnejšo atrofijo malih možganov in možganskega debla ter t.i. „hot cross bun“ znak v ponsu (Slika 2). Zaradi parkinsonizma, ki bi lahko sodil v sklop multiple sistemske atrofije, smo se odločili za zdravljenje z infuzijami amantadina v kombinaciji z levodopo in zaviralcem dekarboksilaze, po katerih je prišlo do blagega izboljšanja govora in znižanja mišičnega tonusa, zaradi česar smo nadaljevali zdravljenje z levodopo. Šest let po pričetku bolezni je postala nepokretna in odvisna od tuje pomoči v vseh dnevni aktivnostih. Pomembnega odziva na zdravljenje z levodopo ne beležimo.

## RAZPRAVA

Klinični primer prikazuje bolnico, ki glede na prevladujočo klinično sliko cerebelarnega sindroma izpolnjeje diagnostične kriterije zadnjega konsenzusa za diagnozo možna MSA-C (Shema 1) (1). Pri bolnici se je najprej pojavila cerebelarna simptomatika in kasneje še parkinsonizem, slabo odziven na levodopo. Trenutni diagnostični kriteriji zahtevajo, da so pri vseh bolnikih z MSA prisotni znaki avtonomne disfunkcije, predvsem urogenitalni in kardiovaskularni avtonomni znaki (ortostatska hipotenzija) (1). Pri bolnici je bila avtonomna disfunkcija manj izražena, saj je navajala le simptome sečil. V vsakodnevni praksi lahko bolnika povprašamo o gastrointestinalnih in urogenitalnih simptomih, izmerimo rezidualni volumen in opravimo 3-minutni test stanja za opredelitev ortostatske hipotenzije, s čimer lahko avtonomno disfunkcijo hitro potrdimo. MR možganov je pokazala atrofijo malih možganov in ponsa ter T2 hiperintenziven signal v ponsu (angl. „hot cross bun“ sign), ki pa je nespecifičen znak, saj ga lahko vidimo tudi pri SCA, leptomeningealni karcinomatози, vaskulitisih in encefalitisih (47–49). Pri bolnici smo sicer z veliko verjetnostjo izključili metabolne, toksične, vnetne, paraneoplastične in genetske vzroke za cerebelarno degeneracijo. Bolnica je bila sprva zdravljena z amantadinom in levodopo, po katerem je prišlo do blagega izboljšanja parkinsonizma. Za bolnike z MSA na splošno velja, da so v primerjavi z bolniki s PB slabo ali neodzivni na zdravljenje z levodopo. To drži le delno, saj naj bi po podatkih različnih študij patološko potrjenih primerov MSA imelo med 30 in 70% bolnikov v začetku dober terapevtski odziv na levodopo (25). To velja zlasti za mlajše od 40 let, zato jih težko ločimo od PB (50). Učinek traja kratek čas in po 3 letih je večina bolnikov neodzivnih na levodopo (6).

## ZAKLJUČEK

Kljub napredku v razumevanju patogeneze MSA natančna patogeneza razvoja vključkov alfa-sinukleina v oligodendrocitih še vedno ni povsem poznana. Prav tako še vedno ni znano ali je agregacija  $\alpha$ -sinukleina začetni dogodek ali se pojavlja kot posledica kopičenja drugih proteinov, kot je npr. p25 $\alpha$ . Trenutno ni prepričljivih dokazov o prionskem širjenju beljakovin pri MSA. Odkritje homozigotnih mutacij in sestavljenih heterozigotnih mutacij v genu COQ2 je sprva predstavljalo pomemben preboj v razumevanju bolezni, vendar kasnejše raziskave tega niso potrdile. Dosežen je bil napredek v slikovni diagnostiki in razvoju biomarkerjev, čeprav to ni vplivalo na diagnostično natančnost in napoved prognostike. Vse velike klinične študije, ki so preizkušale možne nevroprotektivne učinke različnih zdravil, so bile neuspešne. V teku je več različnih predkliničnih in kliničnih študij na potencianih nevroprotektivnih učinkovinah, za katere lahko upamo, da bodo imele pozitivne rezultate, do takrat pa je zdravljenje še vedno le simptomatsko.

## LITERATURA

1. Gilman S, Wenning FG, Low P, Brooks FD, Mathias FmC, Trojanowski FmJ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy Background: A consensus conference on multiple system atrophy (MSA) in 1998 established. *Neurology*. 2008;71:670–6.
2. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1969;32(1):28–34.
3. SHY GM. A Neurological Syndrome Associated with Orthostatic Hypotension. *AMA Arch Neurol*. 2011;2(5):511.
4. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci*. 1989;94(1–3):79–100.
5. Laurens B, Vergnet S, Lopez MC, Foubert-Samier A, Tison F, Fernagut PO, et al. Multiple System Atrophy - State of the Art. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(5).
6. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2018;211(October):15–25.
7. Jellinger KA. Multiple system atrophy: An oligodendroglioneural synucleinopathy. *J Alzheimer's Dis*. 2018;62(3):1141–79.
8. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*. 1997;49(5):1284–8.
9. Bjornsdottir A, Gudmundsson G, Blondal H, Olafsson E. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: A nationwide study in Iceland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):136–40.
10. Wüllner U, Schmitz-Hübsch T, Abele M, Antony G, Bauer P, Eggert K. Features of probable multiple system atrophy patients identified among 4770 patients with parkinsonism enrolled in the multicentre registry of the German Competence Network on Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2007;114(9):1161–5.
11. Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: Final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord*. 2010;25(15):2604–12.
12. Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: Insights into a rare and debilitating movement disorder. *Nat Rev Neurol [Internet]*. 2017;13(4):232–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2017.26>
13. Nee LE, Gomez MR, Dambrosia J, Bale S, Eldridge R, Polinsky RJ. Environmental- occupational risk factors and familial associations in multiple system atrophy: A preliminary investigation. *Clin Auton Res*. 1991;1(1):9–13.
14. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, et al. Case-control study of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2005;20(2):158–63.
15. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, Marconi R, Nicholl D, et al. Smoking habits in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2000;54(1):114–9.
16. Mitsui J, Matsukawa T, Ishiura H, Fukuda Y, Ichikawa Y, Date H, et al. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy the multiple-system atrophy research collaboration. *N Engl J Med*. 2013;369(3):233–44.
17. Zhao QZ, Yang X, Tian SJ, An R, Zheng JH, Xu Y. Association of the COQ2 V393A variant with risk of multiple system atrophy in East Asians: a case-control study and meta-analysis of the literature. *Neurol Sci*. 2016;37(3):423–30.
18. Schottlaender L V., Houlden H. Mutant COQ2 in Multiple-System Atrophy [5]. *N Engl J Med*. 2014;371(1):81.
19. Al-Chalabi A, Dürr A, Wood NW, Parkinson MH, Camuzat A, Hulot JS, et al. Genetic variants of the  $\alpha$ -synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. *PLoS One*. 2009;4(9).
20. Sailer A, Scholz SW, Nalls MA, Schulte C, Federoff M, Price TR, et al. A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology*. 2016;87(15):1591–8.
21. Song YJC, Lundvig DMS, Huang Y, Wei PG, Blumbergs PC, Højrup P, et al. P25A Relocalizes in Oligodendroglia From Myelin To Cytoplasmic Inclusions in Multiple System Atrophy. *Am J Pathol*. 2007;171(4):1291–303.
22. Meissner WG, Fernagut PO, Dehay B, Péran P, Traon AP Le, Foubert-Samier A, et al. Multiple System Atrophy: Recent Developments and Future Perspectives. *Mov Disord*. 2019;34(11):1629–42.
23. Woerman AL, Watts JC, Aoyagi A, Giles K, Middleton LT, Prusiner SB. A-synuclein: Multiple system atrophy prions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7).
24. Greene P. Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(4):919–35.
25. Wenning, G. K., Colosimo, C., Geser, F., & Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):93–103.
26. Higo R, Nito T, Tayama N. Swallowing function in patients with multiple-system atrophy with a clinical predominance of cerebellar symptoms (MSA-C). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(8):646–50.
27. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L, Kempster PA, Holton JL, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*. 2008;131(5):1362–72.
28. Ogawa T, Sakakibara R, Kuno S, Ishizuka O, Kitta T, Yoshimura N. Prevalence and treatment of LUTS in patients with Parkinson disease or multiple system atrophy. *Nat Rev Urol*. 2017;14(2):79–89.
29. Fowler CJ. Videodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(5):575.
30. Benarroch EE. Brainstem in multiple system atrophy: Clinicopathological correlations. *Cell Mol Neurobiol*. 2003;23(4–5):519–26.
31. Coon BEA, Singer W. By Elizabeth A. Coon, MD; Wolfgang Singer, MD. 2020;(February):72–92.
32. Parikh SM, Diedrich A, Biaggioni I, Robertson D. The nature of the autonomic dysfunction in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*. 2002;200(1–2):1–10.
33. Arbique D, Cheek D, Welliver M, Vongpatanasin W. Management of neurogenic orthostatic hypotension. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(4):234–9.
34. Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2000;15(4):699–704.
35. Plazzi G, Corsini R, Provini F, Pierangeli G, Martinelli P, Montagna P, et al. REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy. *Neurology*. 1997;48(4):1094–7.
36. Stanzani-Maserati M, Gallassi R, Calandra-Buonaura G, Alessandria M, Oppi F, Poda R, et al. Cognitive and sleep features of multiple system atrophy: Review and prospective study. *Eur Neurol*. 2014;72(5–6):349–59.
37. Schrag A, Sheikh S, Quinn NP, Lees AJ, Selay C, Mathias C, et al. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2010;25(8):1077–81.
38. Parvizi J, Joseph J, Press DZ, Schmahmann JD. Pathological laughter and crying in patients with multiple system atrophy-cerebellar type. *Mov Disord*. 2007;22(6):798–803.
39. Brooks DJ, Seppi K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2009;24(7):949–64.
40. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr Physiol*. 2014;4(2):805–26.

41. Giannini G, Calandra-Buonaura G, Mastrolilli F, Righini M, Bacchi-Reggiani ML, Cecere A, et al. Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA. *Neurology*. 2016;87(13):1375–83.
42. Marshall VL, Grosset DG, Walter U, Benecke R, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes [1] (multiple letters). *Neurology*. 2003;61(6):871.
43. Kim HJ, Jeon BS, Shin J, Lee WW, Park H, Jung YJ, et al. Should genetic testing for SCAs be included in the diagnostic workup for MSA? *Neurology*. 2014;83(19):1733–8.
44. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, Van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA. *Neurology*. 2015;85(5):404–12.
45. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, Antonini A, Benke T, Brown RG, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the neuropsychology task force of the MDS multiple system atrophy (MODMSA) study group. *Mov Disord*. 2014;29(7):857–67.
46. Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy. *Brain*. 2002;125(5):1070–83.
47. Way C, Pettersson D, Hiller A. The 'Hot Cross Bun' Sign Is Not Always Multiple System Atrophy: Etiologies of 11 Cases. *J Mov Disord*. 2019;12(1):27–30.
48. Zhang H, Tian Y, Jin T, Zhang H, Sun L. The "Hot Cross Bun" Sign in Leptomeningeal Carcinomatosis. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 2013;40(4):597–8.
49. Gan Y, Liang H, Li X, Zeng Y, Wu W, Han J, et al. The hot cross bun sign in a patient with encephalitis. *Brain Dev [Internet]*. 2018;40(6):503–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.01.011>
50. Batla A, De Pablo-Fernandez E, Erro R, Reich M, Calandra-Buonaura G, Barbosa P, et al. Young-onset multiple system atrophy: Clinical and pathological features. *Mov Disord*. 2018;33(7):1099–107.



