

Razlika DaTSPECT-a kod bolesnika s Parkinsonovom bolešću u odnosu na Parkinson plus sindrom

Papišta, Dino

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:323334>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Dino Papišta

RAZLIKA DATSPECT-A KOD
BOLESNIKA S PARKINSONOVOM
BOLESTI U ODNOSU NA PARKINSON
PLUS SINDROME

Diplomski rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Dino Papišta

RAZLIKA DATSPECT-A KOD
BOLESNIKA S PARKINSONOVOM
BOLESTI U ODNOSU NA PARKINSON
PLUS SINDROME

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Diplomski je rad ostvaren u Klinici za neurologiju u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentorica: doc. dr. sc. Svetlana Tomić, prim. dr. med.

Diplomski rad ima 23 lista i 7 tablica.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. <i>Parkinsonova bolest</i>	1
1.1.1. <i>Epidemiologija i etiologija</i>	1
1.1.2. <i>Patogeneza i klinička slika</i>	2
1.1.3. <i>Dijagnostika i liječenje</i>	3
1.2. <i>Parkinson plus sindromi</i>	4
1.2.1. <i>Multipla sistemska atrofija</i>	4
1.2.2. <i>Demencija s Lewyjevim tjelešcima</i>	4
1.2.3. <i>Progresivna supranuklearna paraliza</i>	5
1.2.4. <i>Kortikobazalna degeneracija</i>	5
1.3. <i>DaTSPECT</i>	5
2. CILJEVI	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. <i>Ustroj studije</i>	8
3.2. <i>Ispitanici</i>	8
3.3. <i>Metode</i>	8
3.4. <i>Statističke metode</i>	9
4. REZULTATI	10
5. RASPRAVA	15
6. ZAKLJUČAK	17
7. SAŽETAK	18
8. SUMMARY	19
9. LITERATURA	20
10. ŽIVOTOPIS	23

1. UVOD

Parkinsonova bolest i Parkinson plus sindromi (nazivaju se još i atipični parkinsonizmi) grupa su neurodegenerativnih bolesti kojima u podlozi leži patološko nakupljanje proteina i posljedična degeneracija mozga (1). Zajednička im je karakteristika parkinsonizam kojega karakterizira hipokinezija, bradikinezija, akinezija, rigor, tremor i posturalna nestabilnost (2). Parkinsonovu bolest karakteriziraju, osim simptoma parkinsonizma, također brojni nemotorički simptomi te asimetrija kliničke slike, dobar terapijski odgovor na levodopu i spor tijek bolesti. Parkinson plus sindromi, u koji pripadaju multipla sistemska atrofija, demencija s Lewyjevim tjelešcima, progresivna supranuklearna paraliza i kortikobazalna degeneracija, osim slabog ili nikakvog terapijskog odgovora na levodopu i brže progresije bolesti simptoma, karakteriziraju i određene kliničke prezentacije na temelju kojih se postavlja dijagnoza bolesti. Između ovih je bolesti često izraženo fenotipsko preklapanje te je izazov razlikovati ih samo na temelju njihove kliničke prezentacije (1). U dijagnostici ovih poremećaja još uvijek najvažniju ulogu imaju anamneza i klinički status, posebice u ranoj fazi bolesti. DaTSPECT (prema engl. *dopamine transporter single-photon emission computed tomography*) je radioizotopna pretraga koja pokazuje dopaminergički transportni sustav jednofotonskom emisijskom kompjutoriziranom tomografijom mozga i koristi se kao pomoćni dijagnostički alat koji ima svoja ograničenja i specifičnosti (3).

1.1. Parkinsonova bolest

1.1.1. Epidemiologija i etiologija

Incidencija Parkinsonove bolesti kreće se od 5 do 35 oboljelih na 100 000 stanovnika godišnje. Učestalost se povećava 5 do 10 puta od šestog do devetog desetljeća života (4). Kako svjetska populacija stari, očekuje se da će prevalencija Parkinsonove bolesti dramatično porasti, udvostručiti se u sljedeća dva desetljeća (5). Parkinsonova je bolest nepoznatoga uzroka te se smatra da je višestimbenička, pri čemu genetski i okolišni čimbenici igraju važnu ulogu. Dob je najveći čimbenik rizika za Parkinsonovu bolest, s prosječnom dobi početka bolesti od 60 godina (6). Rizični čimbenici za nastanak Parkinsonove bolesti jesu svakako muški spol, pozitivna obiteljska anamneza i genetika, ozljeda glave, izloženost pesticidima (6, 7, 8).

1.1.2. Patogeneza i klinička slika

Uzrok kliničkih simptoma ponajviše leži u patološkim promjenama u nigrostrijatalnom i strijatopalidalnim putevima uz narušavanje odnosa neurotransmitera. U tome odnosu dolazi do sniženja vrijednosti dopamina i posljedično porasta acetilkolina te se mijenja širenje ekscitacijskih i inhibicijskih impulsa u bazalnim ganglijima (1, 9). Klinički su simptomi obično definirani motoričkim poremećajima, ali mogu postojati poremećaji u drugim funkcijama živčanog sustava. Simptomi se općenito kategoriziraju u motoričke i nemotoričke simptome, a neki od simptoma mogu biti provocirani ili pogoršani dopaminergičkim liječenjem (9). Motorički simptomi koji prevladavaju svakako su bradikinezija ili akinezija koju karakterizira sporost inicijacije voljnih pokreta s progresivnim smanjenjem brzine i amplitude ponavljajućih radnji, rigidnost, tremor u mirovanju i posturalna nestabilnost (9, 10). Držanje tijela postaje pognuto napredovanjem bolesti, javlja se aksijalna ukočenost i ukočenost udova s ili bez fenomena zupčanika, sklonost skretanju u hodu i nedostatak zamaha rukama tijekom hodanja. Bradikinezija može dovesti do bezizražajnog lica (hipomimija), a amplitude pisanja rukom postaju manje (mikrografija). Tremor se karakteristično manifestira fenomenom kotrljanja pilula koji se odnosi na tendenciju palca i kažiprsta da dođu u kontakt i izvedu kružni pokret. U većini slučajeva simptomi započinju na jednoj strani tijela s kontralateralnim simptomima koji se pojavljuju unutar nekoliko godina. Druge smetnje u hodu mogu se očitovati kao blokiranje, oklijevanje i festinacija u hodu gdje koraci postaju sve manji i brži što može dovesti do gubitka ravnoteže i padova (11). Osim navedenih primarnih motoričkih poremećaja, mogu se javiti i simptomi zbog bulbarne disfunkcije kao što su dizartrija, hipofonija, disfagija i sijaloreja. Poremećaje govora karakterizira monoton, tih i govor s puno daha koji je promjenjive brzine (1, 11). Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti obično se pojavljuju mnogo ranije nego motorički i mogu se podijeliti na poremećaje autonomne funkcije, poremećaje spavanja, kognitivne i psihijatrijske poremećaje te senzorne simptome. Poremećaji autonomne funkcije koji se javljaju u bolesnika najčešće su ortostatska hipotenzija, poremećaji znojenja, gastrointestinalni poremećaji (ezofagealni dismotilitet, gastropareza, konstipacija, poremećaji pražnjenja stolice), poremećaji kontrole sfinktera i erektilna disfunkcija. Poremećaji su spavanja česti i očituju se kao nesanica, sindrom nemirnih nogu, apneja, rascjepkano spavanje te poremećaj REM faze spavanja (nemirno noćno spavanje s pokretima dijelova tijela i noćne more). Psihijatrijski i kognitivni poremećaji obuhvaćaju širok spektar kliničkih prezentacija kao što su depresija, anksioznost, apatija, različite vidne i slušne halucinacije, anhedonija te

demencija. U skupinu senzornih simptoma pripadaju smetnje njuha i smetnje vida poput nemogućnosti razlikovanja boja te dvoslike (12).

1.1.3. Dijagnostika i liječenje

U dijagnostici Parkinsonove bolesti glavno je uporište u anamnezi i kliničkom pregledu. Dijagnostika se temelji na kriterijima koji potvrđuju dijagnozu, a to su prisutnost bradikinezije i rigora, tremora, odsutnost atipičnih znakova te prisutnost minimalno dva od tri znaka kao što su dobar odgovor na levodopu, levodopom potaknuti nevoljni pokreti i asimetričan početak simptoma. Atipični znakovi koji govore protiv dijagnoze jesu podatak o moždanim udarima, podatak o višekratnoj traumi glave, encefalitis, uzimanje neuroleptika, isključivo unilateralni simptomi nakon tri godine trajanja bolesti, postizanje remisije, supranuklearna kljenut pogleda, rano pojavljivanje autonomnih poremećaja i rani razvoj demencije (13, 14). Neuroslikovne pretrage kao što su oslikavanje magnetskom rezonancijom i DaTSPECT pomoćni su dijagnostički alati te se pomoću DaTSPECT-a može otkriti oštećenje bazalnih ganglija koje se očituje smanjenim vezivanjem radioizotopa (14, 15). Liječenje je Parkinsonove bolesti simptomatsko, usmjereno je na ublažavanje motoričkih i nemotoričkih simptoma kojemu je cilj unaprjeđenje kvalitete života (1). Sveobuhvatno liječenje podrazumijeva farmakološke pripravke, rehabilitacijske i neurokirurške postupke. Farmakološko liječenje obuhvaća više skupina lijekova kao što su levodopa (zlatni standard liječenja), agonisti dopaminskih receptora, inhibitori enzima katekol-*O*-metiltransferaze, selektivni inhibitori enzima monoaminooksidaze B, amantadin, antikolinergici (16). U uznapredovalom stadiju bolesti koji karakteriziraju motoričke komplikacije i fluktuacije terapije (wearing off, on-off, diskinezije), moguće je koristiti potpomognute terapijske opcije kao što su levodopa/karbidopa (Duodopa) ili levodopa/karbidopa/entakapon (Lecigon) infuzijski gel, Apomorfin putem pumpe te duboka mozgovna stimulacija. Levodopa se putem pumpe aplicira u obliku gela u dvanaesnik kroz prethodno učinjenu perkutanu endoskopsku gastrotomiju, dok se Apomorfin aplicira supkutano (17, 18). Rehabilitacijski postupci koji se primjenjuju jesu radna, okupacijska, govorna i fizikalna terapija (19). Neurokirurški postupci koji se koriste u liječenju Parkinsonove bolesti jesu duboka mozgovna stimulacija i palidotomija (20).

1.2. Parkinson plus sindromi

1.2.1. Multipla sistemska atrofija

Multipla sistemska atrofija rijetka je idiopatska neurodegenerativna bolest koja se još naziva i Shy-Dragerov sindrom, olivopontocerebelarna atrofija ili strijatonigralna degeneracija. Bolest se najčešće pojavljuje nakon šestog desetljeća života. Klinički se može manifestirati kao parkinsonizam varijanta, varijanta s ranim autonomnim simptomima ili varijanta s cerebelarnim simptomima (21). Široka klinička prezentacija obuhvaća i disautonomiju koja se može ispoljiti urogenitalnim simptomima, ortostatskom hipotenzijom i sinkopama te je za multiplu sistemska atrofiju karakteristično da se ne razvija demencija (1). U dijagnostici najveću ulogu imaju anamneza i klinički status te obavezni pomoćni dijagnostički alati kao što su oslikavanje magnetskom rezonancijom i DaTSPECT. Liječenje je simptomatsko te je potreban multidisciplinarni pristup ovisno o prevladavajućoj varijanti (22).

1.2.2. Demencija s Lewyjevim tjelešcima

Demencija s Lewyjevim tjelešcima okarakterizirana je kao progresivni neurološki poremećaj u kojemu dolazi do pretjeranog nakupljanja proteina (Lewyjeva tjelešca) te posljedično dolazi do narušavanja kognitivnih funkcija mozga, poremećaja kretanja i ponašanja. Uobičajeni simptomi demencije s Lewyjevim tjelešcima uključuju fluktuirajuću kogniciju, vizualne halucinacije, parkinsonizam, poremećaje spavanja, kognitivna oštećenja te bihevioralne i psihijatrijske simptome (23). Fluktuirajuća kognicija predstavlja varijacije u kognitivnim sposobnostima, s razdobljima jasnoće koja se izmjenjuje sa zbunjenošću i dezorijentiranošću. Vizualne halucinacije često uključuju viđenje ljudi, životinja ili predmeta te vizualizacije mogu biti živopisne i detaljne (24). Kognitivna oštećenja predstavljaju gubitak pamćenja, nedostatak pažnje i izvršne funkcije i narušavanje snalaženja u prostoru pomoću vida (25). Dijagnoza se postavlja klinički te su određeni kriteriji za postavljanje dijagnoze, a oni uključuju fluktuirajuću kogniciju i motoričke simptome slične Parkinsonovoj bolesti te minimalno još jedan simptom koji je karakterističan za demenciju s Lewyjevim tjelešcima. Pomoćni su dijagnostički alati oslikavanje magnetskom rezonancijom, DaTSPECT i polisomnografija. Liječenje je simptomatsko te je potreban multidisciplinarni tim kojeg sačinjavaju neurolozi, psihijatriji, psihoterapeuti, fizioterapeuti, terapeuti koji provode radnu i okupacijsku terapiju (26).

1.2.3. Progresivna supranuklearna paraliza

Progresivna supranuklearna paraliza rijedak je idiopatski neurodegenerativni poremećaj koji uzrokuje progresivno narušavanje kvalitete pokreta, ravnoteže, koordinacije i kognicije. Temeljni je patološki poremećaj propadanje neurona i nalaz neurofibrilarnih vlakana koji sadržavaju tau protein. Propadanje strijatalnih neurona i njihovih postsinaptičkih receptora objašnjava slab odgovor na levodopu (1). Klinička je slika varijabilna te ona može uključivati simptome parkinsonizma, probleme s ravnotežom, česte padove, nesiguran hod s tendencijom nagninjanja unatrag ili unaprijed. Jedan od specifičnih simptoma progresivne supranuklearne paralize jest supranuklearna paraliza pogleda koja se odnosi na poteškoće u kontroli pokreta očiju te u praćenju objekta koji se kreće. Karakteristični su simptomi na temelju kojih se postavlja dijagnoza uz pomoć DaTSPECT-a i oslikavanja magnetskom rezonancijom (27, 28). Liječenje je simptomatsko, bolesnici s progresivnom supranuklearnom paralizom imaju slab odgovor na levodopu (28).

1.2.4. Kortikobazalna degeneracija

Kortikobazalna degeneracija rijetka je i sporadična neurodegenerativna bolest starije životne dobi te pripada taupatijama kao i progresivna supranuklearna paraliza. Kod kortikobazalne degeneracije izraženo je fenotipsko preklapanje s drugim inačicama atipičnog parkinsonizma te ju karakteriziraju simptomi parkinsonizma, unilateralno distoničko držanje ruke, sindrom tuđe ruke, astereognozija, anosmija, apraksija, disfazija, mioklonizmi, demencija, akatizija i sindrom nemirnih nogu (29). Dijagnoza kortikobazalne degeneracije postavlja se klinički te su pomoćni dijagnostički alati oslikavanje magnetskom rezonancijom i DaTSPECT. Liječenje je simptomatsko, djelovanje antiparkinsonika obično je neučinkovito te se distonija i rigidnost mogu smanjiti injekcijama botulinskoga toksina (30).

1.3. DaTSPECT

DaTSPECT je radioizotopna pretraga u nuklearnoj medicini koja služi funkcionalnome ispitivanju mozga pomoću vizualizacije i kvantifikacije vezivanja radioizotopa u pojedinim strukturama mozga kao što su nucleus caudatus i putamen. DaTSPECT i ostale neuroslikovne pretrage uvode se u dijagnostičke protokole različitih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja

poput Parkinsonove bolesti, Parkinson plus sindroma, esencijalnog tremora, Alzheimerove demencije (31). Primjenom radioizotopa s afinitetom za dopaminske presinaptičke i postsinaptičke receptore dobivaju se odlični rezultati u širokom spektru neurodegenerativnih bolesti, a široko primjenjivani radioizotop jest ^{123}I -ioflupan koji omogućuje izvrsno prikazivanje neurona (32).

2. CILJEVI

Ciljevi su ovoga istraživanja:

- ispitati razliku u simetriji smanjenoga vezivanja radioizotopa između lijeve i desne strane u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma
- ispitati razliku u smanjenome vezivanju radioizotopa u putamenu i nucleusu caudatusu i njihova omjera između bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma
- ispitati razliku u smanjenome vezivanju radioizotopa u putamenu i nucleusu caudatusu i njihova omjera ovisno o duljini trajanja simptoma u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je provedeno kao retrospektivno istraživanje (33).

3.2. Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo 43 bolesnika s dijagnosticiranom Parkinsonovom bolesti ili dijagnosticiranim Parkinson plus sindromom koji se liječe i kontroliraju u Klinici za neurologiju u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je provedeno od 1. travnja do 1. lipnja 2023. godine. Podatci o bolesnicima i nalazu DaTSPECT-a prikupljeni su iz bolničkog informatičkog sustava na temelju registra bolesnika kojeg posjeduje mentorica. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku Medicinskog fakulteta Osijek.

3.3. Metode

Za potrebe je istraživanja konstruiran upitnik u koji su uneseni podatci kao što su dob, spol, vrsta neurodegenerativne bolesti, duljina trajanja neurodegenerativne bolesti. Duljina trajanja neurodegenerativne bolesti izračunata je od početka pojave kliničkih simptoma na temelju kojih se postavlja dijagnoza, a ne od vremena postavljanja dijagnoze bolesti. DaTSPECT analizira stupanj vezivanja radioaktivno obilježenog liganda u striatumu (putamen i nucleus caudatus) i na temelju stupnja vezivanja procjenjuje se stupanj denervacije. Evaluacija se nalaza procjenjuje vizualno uz mogućnost kvantifikacije podataka (vezivanje za putamen, vezivanje za nucleus caudatus, omjer putamena i nucleusa caudatusa za lijevu i desnu stranu posebno). Kvantifikaciju nalaza učinila su dva specijalista nuklearne medicine.

3.4. Statističke metode

Kategorički podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika između dviju nezavisnih skupina koristio se Mann Whitney U test (uz Hodges Lehmannovu razliku medijana i 95% raspon pouzdanosti razlike). Ocjena povezanosti iskazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije Rho. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\text{Alpha} = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.006 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 43 bolesnika, od kojih je 31 (72 %) s Parkinsonovom bolešću, a 12 (28 %) s Parkinson plus sindromom. Od Parkinson plus sindroma, najučestalija je bila multipla sistemska atrofija. S obzirom na spol, 25 (58 %) je muškaraca, a 18 (42 %) žena (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja bolesnika

	Broj (%) bolesnika
Skupine	
Parkinsonova bolest	31 (72)
Parkinson plus sindromi	12 (28)
Parkinson plus sindromi	
Kortikobazalna degeneracija	1 / 12
Demencija s Lewyjevim tjelešćima	3 / 12
Multipla sistemska atrofija	6 / 12
Progresivna supranuklearna paraliza	2 / 12
Spol	
Muškarci	25 (58)
Žene	18 (42)

Medijan dobi bolesnika je 68 godina, u rasponu od 39 do najviše 83 godine, a medijan trajanja bolesti je dvije godine, od minimalno jedne do najviše šest godina. Nema značajnih razlika u dobi i trajanju bolesti s obzirom na skupine (Tablica 2).

Tablica 2. Dob bolesnika i trajanje bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Parkinsonova bolest	Parkinson plus sindromi			
Dob (godine)	67 (57 – 72)	69 (64 – 76)	3,5	-2 do 12	0,19
Trajanje bolesti (godine)	2 (1 – 3)	1,5 (1 – 2,5)	0	-1 do 0	0,61

Značajno su bile niže vrijednosti unosa u desni striatum (Mann Whitney U test, $P = 0,002$) i u lijevi striatum (Mann Whitney U test, $P = 0,003$) kod bolesnika s Parkinson plus sindromom nego li kod bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti (Tablica 3).

Tablica 3. Razlika u unosu u desni striatum i u lijevi striatum te u apsolutnoj razlici u odnosu na bolesnike s Parkinsonovom bolesti i Parkinson plus sindromom

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P^*
	Parkinsonova bolest	Parkinson plus sindromi			
Unos u desni striatum	1,47 (1,10 – 1,88)	0,83 (0,49 – 1,37)	-0,60	-0,92 do -0,23	0,002
Unos u lijevi striatum	1,34 (1,06 – 1,71)	0,82 (0,54 – 1,15)	-0,53	-0,88 do -0,20	0,003
Apsolutna razlika između unosa u desni i lijevi striatum	0,20 (0,06 – 0,31)	0,19 (0,08 – 0,34)	0,02	-0,12 do 0,11	0,72

*Mann Whitney U test

Značajno su bile niže vrijednosti unosa u desni kaudatus (Mann Whitney U test, $P = 0,005$) i unosa u lijevi kaudatus (Mann Whitney U test, $P = 0,002$) kod bolesnika s Parkinson plus sindromom nego li kod bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti (Tablica 4).

Tablica 4. Razlika u unosu u desni kaudatus i u lijevi kaudatus te u apsolutnoj razlici u odnosu na bolesnike s Parkinsonovom bolesti i Parkinson plus sindromom

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Parkinsonova bolest	Parkinson plus sindromi			
Unos u desni kaudatus	1,47 (1,22 – 2,01)	0,79 (0,55 – 1,62)	-0,65	-1,0 do -0,31	0,005
Unos u lijevi kaudatus	1,57 (1,19 – 1,93)	0,99 (0,60 – 1,26)	-0,60	-0,93 do -0,23	0,002
Apsolutna razlika unosa između lijevog i desnog kaudatusa	0,20 (0,06 – 0,38)	0,20 (0,13 – 0,33)	0,02	-0,11 do 0,13	0,70

*Mann Whitney U test

Vrijednosti unosa u desni putamen (Mann Whitney U test, P = 0,02) i vrijednosti unosa u lijevi putamen (Mann Whitney U test, P = 0,03) značajno su bile niže kod bolesnika s Parkinson plus sindromom nego li kod bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti (Tablica 5).

Tablica 5. Razlika u unosu u desni putamen i u lijevi putamen te u apsolutnoj razlici u odnosu na bolesnike s Parkinsonovom bolesti i Parkinson plus sindromom

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Parkinsonova bolest	Parkinson plus sindromi			
Unos u desni putamen	1,18 (0,86 – 1,62)	0,86 (0,54 – 1,09)	-0,44	-0,79 do -0,12	0,02
Unos u lijevi putamen	1,04 (0,75 – 1,47)	0,72 (0,43 – 0,97)	-0,39	-0,76 do -0,06	0,03
Apsolutna razlika unosa između lijevog i desnog putamena	0,21 (0,095 – 0,42)	0,31 (0,09 – 0,35)	-0,01	-0,14 do 0,14	0,90

*Mann Whitney U test

Nema značajnih razlika u omjeru unosa u desni putamen i unosa u desni caudatus i nema značajnih razlika u omjeru unosa u lijevi putamen i unosa u lijevi caudatus s obzirom na to jesu li bolesnici s Parkinsonovom bolesti ili s Parkinson plus sindromom (Tablica 6).

Tablica 6. Razlika u omjeru unosa u desni putamen i unosa u desni caudatus i razlika u omjeru unosa u lijevi putamen i unosa u lijevi caudatus te u apsolutnoj razlici u odnosu na bolesnike s Parkinsonovom bolesti i Parkinson plus sindromom

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	Parkinsonova bolest	Parkinson plus sindromi			
Unos u desnu stranu putamen/caudatus	0,77 (0,64 – 0,91)	0,81 (0,66 – 1,25)	0,07	-0,12 do 0,35	0,43
Unos u lijevu stranu putamen/caudatus	0,68 (0,46 – 0,87)	0,71 (0,64 – 0,85)	0,07	-0,1 do 0,25	0,39
Apsolutna razlika omjera unosa u desnu i lijevu stranu	0,12 (0,09 – 0,24)	0,14 (0,07 – 0,32)	0,025	-0,06 do 0,12	0,72

*Mann Whitney U test

Spearmanovim koeficijentom korelacije ispitala se povezanost duljine trajanja bolesti s promatranim vrijednostima u skupini bolesnika s Parkinsonovom bolesti i bolesnika s Parkinson plus sindromom.

Uočava se da nema značajnih povezanosti trajanja bolesti s promatranim varijablama u skupini bolesnika s Parkinsonovom bolesti, dok je u skupini s Parkinson plus sindromom značajna i negativna veza trajanja bolesti i apsolutne razlike unosa u desni putamen i unosa u lijevi putamen, odnosno što je dulje trajanje bolesti to je apsolutna razlika manja ($Rho = -0,622$) (Tablica 7).

Tablica 7. Povezanost trajanja bolesti s promatranim vrijednostima

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednosti) trajanja bolesti	
	Parkinsonova bolest	Parkinson plus sindromi
Unos u desni striatum	0,163 (0,38)	0,127 (0,70)
Unos u lijevi striatum	0,262 (0,16)	0,261 (0,41)
Apsolutna razlika unosa u desni i lijevi striatum	-0,015 (0,94)	-0,287 (0,37)
Unos u desni kaudatus	0,149 (0,42)	0,238 (0,46)
Unos u lijevi kaudatus	0,310 (0,09)	0,238 (0,46)
Apsolutna razlika unosa u desni i lijevi kaudatus	0,044 (0,81)	-0,030 (0,93)
Unos u desni putamen	0,178 (0,34)	0,001 (> 0,99)
Unos u lijevi putamen	0,158 (0,40)	0,336 (0,29)
Apsolutna razlika unosa u desni i lijevi putamen	0,200 (0,28)	-0,622 (0,03)
Unos u desnu stranu putamen/caudatus	0,116 (0,53)	-0,351 (0,26)
Unos u lijevu stranu putamen/caudatus	0,054 (0,77)	0,015 (0,96)
Apsolutna razlika omjera unosa u desnu i lijevu stranu	0,322 (0,08)	-0,211 (0,51)

5. RASPRAVA

Fokus je ovoga istraživanja bio ispitati postoji li razlika u stupnju oštećenja i simetričnosti oštećenja DaTSPECT-a između bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma te uvidjeti potencijalnu uporabu DaTSPECT-a u svrhu procesa diferencijalne dijagnoze.

U provedenom istraživanju na 43 ispitanika s Parkinsonovom bolesti ili s Parkinson plus sindromom analizirao se unos radioizotopa u striatum, nucleus caudatus i putamen lijeve i desne strane te razlika između lijeve i desne strane. Isto tako se ispitala i povezanost duljine trajanja simptoma sa stupnjem oštećenja bazalnih ganglija.

Ispitivane se skupine nisu statistički značajno razlikovale po dobi niti po duljini trajanja bolesti. Nismo uočili statistički značajnu razliku u simetriji smanjenoga vezivanja radioizotopa između lijeve i desne strane, no uočili smo značajno niže vrijednosti unosa radioaktivnog izotopa u striatum, nucleus caudatus i putamen u bolesnika oboljelih od Parkinson plus sindroma u odnosu na bolesnike s Parkinsonovom bolesti što nam govori u prilog težeg stupnja oštećenja bazalnih ganglija u ove skupine ispitanika, bez razlike u simetričnosti oštećenja. Osim toga, nismo uočili povezanost stupnja oštećenja bazalnih ganglija s duljinom trajanja simptoma u obje ispitivane skupine. Klinički tijek Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma se razlikuje, ne samo prema kliničkim karakteristikama, već i u brzini progresije simptoma i prognozi. Naime, bolesnici s Parkinsonovom bolesti imaju puno sporiju progresiju bolesti i blaži klinički tijek, dok bolesnici s Parkinson plus sindromom imaju bržu progresiju i puno lošiju prognozu, stoga je bilo za očekivati da će i nalaz dopaminergičke denervacije biti izraženiji u bolesnika s Parkinson plus sindromom. Nepovezanost stupnja oštećenja bazalnih ganglija s duljinom trajanja simptoma isto tako govori u prilog opsežnijoj i bržoj degeneraciji u ispitanika s Parkinson plus sindromom (34).

Constantinides i suradnici sproveli su istraživanje na 137 ispitanika koji su bili podijeljeni u tri grupe: bolesnici s Parkinsonovom bolesti i s Parkinson plus sindromom i kontrolna skupina. Uočili su da bolesnici s kortikobazalnom degeneracijom imaju veće vrijednosti unosa radioizotopa u striatum, nego bolesnici s progresivnom supranuklearnom paralizom, multiplom sistemskom atrofijom i Parkinsonovom bolesti koji imaju vrlo slične vrijednosti unosa u striatum. Zaključili su da DaTSPECT pretraga nije dovoljno pouzdana u razlikovanju Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma (35).

Georgiopoulos i suradnici ispitivali su dijagnostičku vrijednost DaTSPECT-a pomoću prospektivne studije koja je uključila 26 ispitanika s Parkinsonovom bolesti i 16 ispitanika s Parkinson plus sindromom te je učinjena kvantifikacija nalaza. Rezultati su pokazali da nema razlike unosa radioizotopa u striatum, međutim omjer unosa u putamen i nucleus caudatus veći je kod Parkinson plus sindroma nego kod Parkinsonove bolesti što ukazuje na ujednačeniju depleciju dopamina (36). Još dvije studije potvrđuju da postoji ujednačeniji gubitak dopaminergičkih živčanih završetaka kod multiple sistemske atrofije i kod progresivne supranuklearne paralize u odnosu na Parkinsonovu bolest (37, 38).

U meta-analizi koja je uspoređivala nalaz DaTSPECT-a u bolesnika s Parkinsonovom bolesti i s Parkinson plus sindromom, istraživači su uočili da su kod bolesnika s progresivnom supranuklearnom paralizom i multiplom sistemskom atrofijom niže vrijednosti unosa radioizotopa u striatumu, nucleusu caudatusu i putamenu u odnosu na bolesnike s Parkinsonovom bolesti kao i u slučaju naših rezultata (39).

Meta-analiza publicirana 2007. godini analizirala je uporabu DaTSPECT-a u različitim poremećajima te su autori usporedili nalaze između bolesnika s ranim početkom Parkinsonove bolesti i zdravih pojedinaca, s Parkinsonovom bolesti i esencijalnim tremorom, s Parkinsonovom bolesti i vaskularnim parkinsonizmom i bolesnika s Parkinsonovom bolesti i s Parkinson plus sindromom. Zaključili su da je DaTSPECT vrlo korisna i točna pretraga za razlikovati Parkinsonovu bolest od zdravih pojedinaca, esencijalnog tremora i vaskularnog parkinsonizma, no bez koristi u diferencijaciji Parkinsonove bolesti od Parkinson plus sindroma (40).

DaTSPECT je radioizotopna pretraga koja ima veliki značaj u pomoći dijagnosticiranja različitih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja. Najviše se koristi u razlikovanju Parkinsonove bolesti i sekundarnih parkinsonizama kao što su vaskularni ili lijekovima izazvan parkinsonizam i esencijalni tremor. Nalaz DaTSPECT-a kao samostalan nije dovoljno pouzdan u razlikovanju Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma, tj. atipičnih parkinsonizama. DaTSPECT se ne bi trebao koristiti kao zamjena temeljitom kliničkom pregledu, nego isključivo kao pomoćni dijagnostički alat koji se pokazao kao siguran i učinkovit za procjenu dopaminergičke aktivnosti.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata izvode se sljedeći zaključci:

- nije uočena razlika u simetriji smanjenoga vezivanja radioizotopa između lijeve i desne strane u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma
- uočena je značajna razlika u smanjenome vezivanju radioizotopa u striatumu, nucleusu caudatusu i putamenu u bolesnika oboljelih od Parkinson plus sindroma u odnosu na oboljele od Parkinsonove bolesti
- nije uočena razlika u smanjenome vezivanju radioizotopa u striatumu, nucleusu caudatusu i putamenu ovisno o duljini trajanja simptoma u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja. Ispitati razliku u simetriji i stupnju smanjenoga vezivanja radioizotopa u putamenu i nucleusu caudatusu te povezanosti smanjenog vezivanja u ovisnosti o duljini trajanja simptoma u bolesnika oboljelih od Parkinsonove bolesti i Parkinson plus sindroma.

Nacrt studije. Retrospektivna studija.

Ispitanici i metode. Istraživanje se provelo na 43 bolesnika s dijagnosticiranom Parkinsonovom bolesti ili s dijagnosticiranim Parkinson plus sindromom koji se liječe i kontroliraju u Klinici za neurologiju u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek. Podatci o bolesnicima i nalazu DaTSPECT-a prikupljeni su iz bolničkog informatičkog sustava na temelju registra bolesnika.

Rezultati. Značajno su niže vrijednosti vezivanja radioizotopa u striatumu, nucleusu caudatusu i putamenu u bolesnika oboljelih od Parkinson plus sindroma u odnosu na oboljele od Parkinsonove bolesti, dok se značajno ne razlikuju apsolutne razlike lijeve i desne strane obje ispitivane skupine. Nije uočena povezanost duljine trajanja bolesti sa stupnjem oštećenja bazalnih ganglija.

Zaključak. Uočena je značajna razlika u smanjenome vezivanju radioizotopa u striatumu, nucleusu caudatusu i putamenu u bolesnika oboljelih od Parkinson plus sindroma u odnosu na oboljele od Parkinsonove bolesti. Nije uočena razlika u simetriji lijeve i desne strane u obje skupine kao niti povezanost s duljinom trajanja simptoma.

Ključne riječi: *atipični parkinsonizam; DaTSPECT; Parkinsonova bolest; Parkinson plus sindrom*

8. SUMMARY

Difference in DaTSPECT in patients with Parkinson's disease in relation to Parkinson plus syndrome

Objectives. To examine the difference in the symmetry and reduction of radioisotope binding in the putamen and the caudate nucleus and its correlation with the duration of symptoms in patients with Parkinson's disease and with Parkinson plus syndrome.

Study design. Retrospective study.

Participants and methods. The research was conducted on 43 patients diagnosed with Parkinson's disease or diagnosed with Parkinson's plus syndrome who are treated and monitored at the Clinic for Neurology within the Clinical Hospital Center in Osijek. Patient data and DaTSPECT findings were collected from the hospital information system based on the patient register.

Results. Significantly lower radioisotope binding values were observed in the striatum, caudate nucleus and putamen in patients with Parkinson's plus syndrome compared to patients with Parkinson's disease, while the absolute differences between the left and right sides of both examined groups were not significantly different. No correlation was observed between symptoms duration and basal ganglia level of destruction.

Conclusion. A significant difference was observed in reduced binding of radioisotope in the striatum, caudate nucleus and putamen in patients with Parkinson's plus syndrome compared to patients with Parkinson's disease. No difference was observed in the symmetry of the left and right sides in both groups, neither correlation with symptoms duration.

Keywords: *atypical parkinsonism; DaTSPECT; Parkinson's disease; Parkinson Plus Syndrome*

9. LITERATURA

1. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Armstrong MJ, McFarland N. Recognizing and treating atypical Parkinson disorders. *Handb Clin Neurol.* 2019;167:301-320.
3. Akdemir ÜÖ, Bora Tokçaer A, Atay LÖ. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):400-410.
4. Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):1-12.
5. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018;8(s1):S3-S8.
6. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. Brisbane: Codon Publications; 2018.
7. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011;26(1):1-58.
8. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect.* 2005;113(9):1250-1256.
9. Váradi C. Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biology.* 2020;9(5):103.
10. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2016;139(1):318-324.
11. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):368-376.
12. Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, Seppi K, Compta Y, Katzenschlager R, i sur. The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord.* 2015;30(2):229-237.
13. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, i sur. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-1601.
14. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020;323(6):548-560.

15. Bajaj N, Hauser RA, Grachev ID. Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(11):1288-1295.
16. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA*. 2014;311(16):1670-1683.
17. Ossig C, Reichmann H. Treatment of Parkinson's disease in the advanced stage. *J Neural Transm*. 2013;120(4):523-529.
18. Antonini A, Mancini F, Canesi M, Zangaglia R, Isaias IU, Manfredi L, i sur. Duodenal levodopa infusion improves quality of life in advanced Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3-4):244-246.
19. Yoon SY. Update on Parkinson's Disease Rehabilitation. *Brain Neurorehabil*. 2022;15(2):15.
20. Lee DJ, Dallapiazza RF, De Vloo P, Lozano AM. Current surgical treatments for Parkinson's disease and potential therapeutic targets. *Neural Regen Res*. 2018;13(8):1342-1345.
21. Laurens B, Vergnet S, Lopez MC, Foubert-Samier A, Tison F, Fernagut PO, i sur. Multiple System Atrophy - State of the Art. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(5):41.
22. Stefanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol*. 2009;8(12):1172-1178.
23. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015;386(10004):1683-1697.
24. O'Dowd S, Schumacher J, Burn DJ, Bonanni L, Onofrj M, Thomas A, i sur. Fluctuating cognition in the Lewy body dementias. *Brain*. 2019;142(11):3338-3350.
25. Goldman JG, Williams-Gray C, Barker RA, Duda JE, Galvin JE. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Mov Disord*. 2014;29(5):608-621.
26. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, i sur. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
27. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):552-563.
28. Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Ferguson LW, Rajput A, Chiu WZ, i sur. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. *Mov Disord*. 2014;29(14):1758-1766.

29. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clin Park Relat Disord*. 2019;1:66-71.
30. Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KP. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol*. 2004;3(12):736-743.
31. Buchert R, Buhmann C, Apostolova I, Meyer PT, Gallinat J. Nuclear Imaging in the Diagnosis of Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(44):747-754.
32. Graebner AK, Tarsy D, Shih LC, Vanderhorst V, Kulkarni O, Kaplan S, i sur. Clinical Impact of 123I-Ioflupane SPECT (DaTscan) in a Movement Disorder Center. *Neurodegener Dis*. 2017;17(1):38-43.
33. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
34. Jankovic J. Parkinsonism-plus syndromes. *Mov Disord*. 1989;4 Suppl 1:S95-S119.
35. Constantinides VC, Souvatzoglou M, Paraskevas GP, Chalioti M, Stefanis L, Kapaki E. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonism: a study of 137 patients. *Neurol Sci*. 2023;44(5):1613-1623.
36. Georgiopoulos C, Davidsson A, Engström M, Larsson EM, Zachrisson H, Dizdar N. The diagnostic value of dopamine transporter imaging and olfactory testing in patients with parkinsonian syndromes. *J Neurol*. 2015;262(9):2154-2163.
37. Varrone A, Marek KL, Jennings D, Innis RB, Seibyl JP. [(123)I]beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2001;16(6):1023-1032.
38. Antonini A, Benti R, De Notaris R, Tesei S, Zecchinelli A, Sacilotto G, i sur. 123I-Ioflupane/SPECT binding to striatal dopamine transporter (DAT) uptake in patients with Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurol Sci*. 2003;24(3):149-150.
39. Kaasinen V, Kankare T, Joutsa J, Vahlberg T. Presynaptic Striatal Dopaminergic Function in Atypical Parkinsonism: A Metaanalysis of Imaging Studies. *J Nucl Med*. 2019;60(12):1757-1763.
40. Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol*. 2007;7:27.

10. ŽIVOTOPIS

Dino Papišta

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Ulica Josipa Huttlera 4, Osijek

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina

OSOBNİ PODATCI:

Datum rođenja: 9. lipnja 1995.

Adresa: Cvjetkova 10B, Osijek

Mobitel: 099 5907 556

E-mail: papistadino@gmail.com

OBRAZOVANJE:

Opća gimnazija, Srednja škola Valpovo, 2010. – 2014.

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina, Medicinski fakultet Osijek,
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, 2014. –

JEZICI: hrvatski, engleski, njemački, španjolski