

# Povezanost glikanskog statusa i nalaza DaTSPECT i MRI mozga u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

---

**Vuksan, Ante**

**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:152:599008>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**



*Repository / Repozitorij:*

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



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

**Ante Vuksan**

**POVEZANOST GLIKANSKOG STATUSA**  
**I NALAZA DATSPECT I MRI U**  
**BOLESNIKA S PARKINSONOVOM**  
**BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

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

**Ante Vuksan**

**POVEZANOST GLIKANSKOG STATUSA**  
**I NALAZA DATSPECT I MRI U**  
**BOLESNIKA S PARKINSONOVOM**  
**BOLESTI**

**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 26 listova i 4 tablice.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1.Parkinsonova bolest.....	1
1.2.Epidemiologija .....	1
1.3.Klasifikacija parkinsonizma.....	2
1.4. Dijagnostika .....	2
1.4.1. DaTSPECT.....	3
1.4.2. MRI.....	3
1.5.Klinička slika i liječenje .....	4
1.6.Atipični parkinsonizmi .....	5
1.7. Glikani .....	6
<b>2. CILJEVI</b> .....	7
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	7
3.1. Ispitanici.....	7
3.2.Metode .....	7
3.3.Statističke metode.....	8
<b>4. REZULTATI</b> .....	10
<b>5. RASPRAVA</b> .....	14
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	16
<b>7. SAŽETAK</b> .....	17
<b>8. SUMMARY</b> .....	18
<b>9. LITERATURA</b> .....	19
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	22

## 1. UVOD

### *1.1. Parkinsonova bolest*

Parkinsonova bolest progresivna je neurodegenerativna bolest iz skupine alfa-sinukleopatija koja zahvaća mnoge strukture središnjeg i perifernog živčanog sustava (1). Prvi put ju je opisao engleski liječnik James Parkinson u svom djelu „Esej o drhtavoj paralizi“ (*An Essay on the Shaking Palsy*) 1817. godine. Parkinsonovu bolest karakteriziraju rigidnost (povišen mišićni tonus pri izvođenju pasivnih kretnji), usporenost (bradikinezija), tremor u mirovanju, gubitak posturalnih refleksa i fleksijsko držanje tijela. Jedna od osnovnih karakteristika te bolesti je što se u stanicama bazalnih ganglija mogu pronaći Lewyjeva tjelešca koja se sastoje od proteina alfa-sinukleina. Simptomi se pojavljuju kada dođe do gubitka 60 do 80 % dopaminergičnih neurona supstancije nigre.

### *1.2. Epidemiologija*

Parkinsonova bolest druga je najučestalija neurodegenerativna bolest odmah iza Alzheimerove bolesti (2). Na svjetskoj razini invaliditet i smrtnost od Parkinsonove bolesti rastu brže od bilo koje druge poznate neurodegenerativne bolesti (3). 1 % svjetske populacije iznad 60 godina ima dijagnozu Parkinsonove bolesti. Genetičku komponentu ima od 5 do 10 % oboljelih, a muškarci 1.5 puta više oboljevaju od žena. Prevalencija se kreće od 41 na 100 000 kod mlađih od 80 godina do čak 19 000 na 100 000 kod starijih od 80 godina.

### **1.3. Klasifikacija parkinsonizma**

Sindrom kojeg karakteriziraju bradikinezija, rigor, tremor i narušeni posturalni refleksi nazivamo parkinsonizam. Dijeli se u četiri glavne skupine po uzroku nastanka: primarni parkinsonizam, sekundarni parkinsonizam, atipični parkinsonizam i parkinsonizam udružen s drugim neurodegenerativnim bolestima (4). Primarni parkinsonizam obuhvaća sporadičnu i obiteljsku Parkinsonovu bolest. Na molekularnoj razini idiopatske Parkinsonove bolesti istraživanja nisu do kraja razjasnila podlogu apoptoze stanica struktura dopaminskog sustava. Neki od uzroka mogu biti mitohondrijska disfunkcija, abnormalni klirens proteina, neuroinflamacija i poremećaj rada ubikvintinkso-proteosomskog sustava (5). Uzroci nastanka sekundarnog parkinsonizma obuhvaćaju: lijekovima inducirani parkinsonizam (dopaminski antagonisti i lijekovi koji smanjuju koncentraciju dopamina, neuroleptici i drugi antagonisti dopaminergičnih receptora), normotenzivni hidrocefalus, traumatu, tumore, vaskularne bolesti mozga, endokrinološke poremećaje (hipoparatiroidizam), toksine, metaboličke poremećaje i razne upale. Parkinsonizam se pojavljuje s neurodegenerativnim bolestima poput Wilsonove bolesti, Huntingtonove bolesti, neuroakantocitoze i Hallervorden-Spatzove bolesti. U atipični parkinsonizam ili Parkinson plus sindrome spadaju progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija, multisistemska atrofija te demencija s Lewyjevim tjelešcima. (4, 6).

### **1.4. Dijagnostika**

Dijagnoza Parkinsonove bolesti temelji se na kliničkoj slici pacijenta koju karakteriziraju bradikinezija/hipokinezija/akinezija, tremor u mirovanju i rigor. Uz ove kliničke simptome postoje i podupirući kriteriji kao što su: dobar odgovor na levodopu, nevoljni pokreti inducirani levodopom i asimetričan početak simptoma (7). Dijagnostički postupci koji se rabe pri potvrdi Parkinsonove bolesti su MRI (prema eng. *Magnetic resonance imaging*), PET (pozitronska emisijska tomografija i SPECT (prema eng. *single photon emission computed tomography*) s radionukleidom koji se veže za presinaptički dopaminski transporter (prema eng. *Dat-scan*), a CT (kompjutorizirana tomografija) može poslužiti za isključenje drugih dijagnoza (8 – 10).

### 1.4.1. *DaTSPECT*

DaTSPECT (eng. *Dopamine transporter single photon emission computed tomography*) je visoko senzitivna pretraga koja omogućava objektivnu sliku funkcije presinaptičkih puteva na temelju koje se može razlikovati strijatalna dopaminergična insuficijencija kod Parkinsonove bolesti, ali i kod parkinson plus sindroma. Izotopi koji se najčešće koriste u evaluaciji količine dopamina u strijatumu su  $^{123}\text{I}$  i *technetium-99m* (11). Nalaz suspektan na Parkinsonovu bolest najčešće opisuje asimetrična aktivnost prikazanih struktura i smanjena količina dopaminskih presinaptičkih nosača (12).

### 1.4.2. *MRI*

Magnetna rezonanca u ranim fazama bolesti najčešće ne pokazuje odstupanja dok se u kasnijim fazama najčešće očituje atrofijom frontalnog i temporalnog korteksa. Te regije mogu se kvantitativno ispitati mjerenjem promjera i površine ili Voxel-baziranom morfologijom (*VBM*) (13). Također, u kasnijim stadijima uočava se suženje prostora između supstancije nigre pars compacta i pars reticulata (14, 15). MRI može pokazati i nakupljanje željeza u strukturama mozga posebice bazalnim ganglijima. Još je uvijek nepoznato je li nakupljanje željeza primarni ili sekundarni događaj u Parkinsonovoj bolesti. Nakupljanje željeza pridonosi i nakupljanju *alfa-synukleina* i formacije fibrila oko jezgara. U razvoju su dodatne nove vrste prikaza pomoću MRI SWI (prema eng. *Susceptibility weighted imaging*), difuzijskog MRI-a, MTI (prema eng. *Magnetization transfer imaging*) i funkcijskog MRI-a kako bi se razjasnile patofiziološke promjene u bolesnika s Parkinsonovom bolesti (8).



### 1.5. Klinička slika i liječenje

Četiri glavna simptoma Parkinsonove bolesti: tremor u mirovanju, rigor, akineza (bradikineza) i posturalna nestabilnost lako se memoriraju u akronimu TRAP.

U ranoj fazi pojava motoričkih simptoma uglavnom je asimetrična. Kasnije budu zahvaćene obje strane tijela. Tipičan je tremor kotrljanja kuglice s izmjenjujućim kretnjama između kažiprsta i palca. Bradikineziju (akinezija ili hipokinezija ) prezentira usporenje kretnji i redukcija automatskih pokreta. Rigor predstavlja povećani tonus koji pruža uvećan otpor pri izvođenju pasivnih kretnji. Pri ispitivanju tonusa ako su prisutni tremor i rigor primjećuje se „fenomen zupčanika“. U kasnijim fazama bolesti posturalna nestabilnost posljedica je gubitka posturalnih refleksa. Karakteriziraju je gubitak ravnoteže, učestali padovi, strah od padova i sve teže samostalno obavljanje svakodnevnih zadataka (10).

Nadalje, pacijenti mogu imati lice bez ekspresija (hipomimija) i mikrografiju pri pisanju. Govorne smetnje u oboljelih su učestale i osoba priča tiho i užurbano, a smetnje s gutanjem prijavljuje 40-80 % bolesnika. Distonija je još jedan od motornih simptoma koja se javlja najčešće u obliku grča u stopalu i kao ekvinovarus. Mogu biti zahvaćeni i ruka, šaka (grč kao prilikom pisanja). Također, oromandibularna distonija i tortikolis jedni su od mogućih manifestacija distonije (4).

Već u ranoj fazi bolesti mogu se javiti nemotorički simptomi i vrlo često budu neprepoznati. U nemotoričke simptome ubrajaju se smetnje mirisa (anosmia), anksioznost, depresija, nezainteresiranost za život (apatija), produljeno dnevno spavanje, gastrointestinalni poremećaji (konstipacija uslijed smanjene motilacije crijeva) i problemi *REM* (prema eng. Rapid eye movement) faze spavanja. Drugi simptomi koji se javljaju kasnije jesu kognitivne smetnje poput oštećenja pamćenja, pažnje, koncentracije, oštećenja izvršnih funkcija, smanjeno uživanje u dnevnim stvarima (anhedonija) te oštećenja vidno-prostorne orijentacije (16).

Liječenje je usmjereno na kontrolu motoričkih simptoma i osiguravanja bolje kvalitete života. U početnim stadijima primjenjuje se fizikalna terapija udružena s MAO-B-inhibitorima (inhibitori

monoamino-oksidge B). Zlatni standard liječenja je levodopa koja kao prekursor dopamina ublažava simptome (4). U početku je odgovor na levodopu dobar. S progresijom bolesti i manjim kapacitetom za skladištenje dopamina, njegovo djelovanje počinje slabjeti pa pacijenti mogu iskusiti motoričke fluktuacije na kraju doze (prema eng. *wearing-off symptoms*) te faze dobrog i lošeg odgovora na tretman (prema eng. *on-off symptoms*) (17). Danas se u sprječavanju motoričkih fluktuacija koriste i drugi lijekovi poput COMT (katehol-o-metiltransferaza), dopaminergički agonisti te amantadin. Ukoliko se motoričke komplikacije i fluktuacije terapije ne mogu uspješno peroralno kontrolirati bolesnik postaje kandidat za jednu od uznapredovanih terapijskih opcija: levodopa intestinalni infuzijski gel putem PEG-a (perkutana endoskopska gastrostoma)- Duodopa, levodopa/entakapon intestinalni infuzijski gel putem PEG-a (Lecigon), apomorfin (agonist dopaminskih receptora) koji se daje pacijentima putem injekcije ili pumpe te duboka mozgovna stimulacija i neurokirurški postupci (palidotomija) (17, 18).

### **1.6. Atipični parkinsonizmi**

U atipične parkinsonizme ili Parkinson plus sindrome ubrajaju se progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija, multisistemska atrofija te demencija s Lewyjevim tjelešcima. Multisistemska sistemska atrofija idiopatska je brzoprogresivna neurodegenerativna bolest. Očituje se autonomnim simptomima u kombinaciji s parkinsonizmom ili cerebernalnom ataksijom (19). Demencija s Lewyjevim tjelešcima neurološki je poremećaj kojeg karakterizira nakupljanje proteina (Lewyjeva tjelešca) (20). Vodeći simptomi i dijagnostički pokazatelji jesu fluktuirajuća kognicija, vizualne halucinacije, parkinsonizam, poremećaji spavanja te psihijatrijski i bihevioralni simptomi (21). Kortikobazalna degeneracija i progresivna supranuklearna paraliza rijetki su idiopatski poremećaji iz skupine taupatija (22, 23). Obilježja progresivne supranuklearne paralize su usporavanje pokreta, problemi s ravnotežom, koordinacijom i kognicijom. Klinička slika uključuje i simptome parkinsonizma, česti su padovi i naginjanje naprijed i natrag prilikom hoda (22). Kod kortikobazalne degeneracije simptomi su slični ostalim poremećajima iz skupine atipičnih parkinsonizama i obuhvaćaju unilateralno distoničko držanje ruke, sindrom tuđe ruke, astereognoziju, anosmiju, demenciju, apraksiju, disfaziju, mioklonizme i sindrom nemirnih nogu (23). Liječenje kod atipičnih parkinsonizama je simptomatsko.

### 1.7. Glikani

Najzastupljenije protutijelo u ljudskoj krvi i jedna od ključnih glikoproteinskih molekula u imunom odgovoru je imunoglobulin G (IgG). Funkcija IgG-a ovisi o njegovoj glikozilaciji, stoga čak i najmanje promjene u sastavu glikana mogu rezultirati protuupalnim ili proupalnim svojstvima ovog protutijela. Proupalni glikani povezani su s povećanim rizikom kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih, metaboličkih i autoimunih bolesti. Neurodegenerativne bolesti jesu proteinopatije u čijoj podlozi leži patološko nakupljanje proteina u različitim strukturama centralnog i perifernog živčanog sustava. U ovisnosti o patološkom proteinu i njegovoj lokalizaciji dolazi do specifične kliničke slike. Glikani na imunoglobulinu G određuju hoće li neki imunoglobulin djelovati proupalno ili protuupalno. Razlikujemo tri vrste glikana prema N-galaktolizaciji imunoglobulina važne za nastanak proupalnog odnosno protuupalnog procesa: zreli glikan ( $G_0$ ), glikan mladosti ( $G_2$ ) i glikan zdravlja ( $G_S$ ).  $G_0$  u pravilu prikazuje agalaktolizirani IgG koji je ključan u proupalnom procesu. Veće količine ovog glikana obilježje je starenja te mogu biti uzrokom raznih autoimunih procesa, upala i karcinoma. Veće razine  $G_0$  nađene su i kod Parkinsonove bolesti i Alzheimerove bolesti.  $G_2$  i  $G_S$  prikazuju digalaktolizirani IgG odnosno galaktolizirani s dodatkom sijalinske kiseline IgG (S glikani) koji imaju ulogu u protuupalnom procesu te na taj način brane organizam od pretjeranih upala, iregularnog staničnog rasta i metaboličkih grešaka (24, 25).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- ispitati povezanost različitih tipova glikana s nalazom MRI volumetrije putamena u bolesnika s Parkinsonovom bolesti
- ispitati povezanost različitih tipova glikana s razinom dopaminergičke denervacije nukleusa kaudatusa i putamena s DaTSPECT u bolesnika s Parkinsonovom bolesti

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. *Ustroj studije*

Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje s povijesnim podacima (26).

#### 3.2. *Ispitanici*

U istraživanju je sudjelovao 29 pacijenata s dijagnosticiranom Parkinsonovom bolesti ili Parkinson plus sindromom koji se liječe i kontroliraju u Klinici za neurologiju u sastavu Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je provedeno od 28. lipnja do 31. srpnja 2023. godine.. Podatci o bolesnicima, nalazi DaTSPECT-a prikupljeni su iz bolničkog informatičkog sustava na temelju registra bolesnika kojeg posjeduje mentorica, a MRI volumetrija rađena je u Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju KBC-a Osijek. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek.

#### 3.3. *Metode*

Za potrebe istraživanja konstruiran je upitnik u koji su se unosili demografski podaci (dob, spol, dužina trajanja Parkinsonove bolesti i atipičnog parkinsonizma). Svakom ispitaniku uzeta je mala količina uzorka krvi za suhu kap u dnevnoj bolnici Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Analiza glikana vršena je u GenOs laboratoriju u Zagrebu. Analizirala su se tri tipa glikana. Zreli glikan - G<sub>0</sub> (prema eng. *glycan mature*); Glikan mladosti - G<sub>2</sub> (prema eng. *glycan youth*) i Glikan zdravlja - S (prema eng. *glycan health*). Za MRI volumetriju koristili su se alati za volumetriju koja se nalazi u sklopu sustava za pohranu i analizu slikovnog imaginga u *Syngo via Siemens* sustavu na Kliničkom zavodu za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju. Očitavanje je obavio student uz nadzor neuroradiologa. Analiza stupnja denervacije dopaminergičkog transportnog sustava procijenila se vizualnom te semikvantitativnom analizom snimaka SPECT scintigrafije mozga s <sup>123</sup>I ioflupanom (DaTScan) pomoću GE Xeleris 1.4 programskog sustava od strane dva ispitivača.

### 3.4. Statističke metode

Kategorički podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. 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 29 bolesnika, od kojih je 20 (69 %) s Parkinsonovom bolesti a 9 (31 %) s Parkinson plus sindromom od kojih je najučestalija bila multipla sistemska atrofija. S obzirom na spol 20 (69 %) je muškaraca, a 9 (31 %) žena (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja

	Broj bolesnika	(%)
<b>Skupine</b>		
Parkinsonova bolest	20	(69)
Parkinson plus sindromi	9	(31)
<b>Parkinson plus sindromi</b>		
kortikobazalna degeneracija	1	/ 9
demencija s Lewy tjelešcima	1	/ 9
multipla sistemska atrofija	4	/ 9
progresivna supranuklearna paraliza	3	/ 9
<b>Spol</b>		
Muškarci	20	(69)
Žene	9	(31)

Medijan dobi bolesnika je 60 godina (interkvartilnog raspona od 55 do 70 godina) u rasponu od 39 do najviše 78 godina, a medijan trajanja bolesti je 3 godine (interkvartilnog raspona od 1 do 5), od minimalno jedne do najviše osam godina.

Svim bolesnicima analizirala su se tri tipa glikana, s tim da se kod 15 (52 %) bolesnika testirala povezanost glikana s razinom dopaminergičke denervacije nukleusa kaudatusa i putamena, a kod 14 (48 %) bolesnika testirala se povezanost glikana s nalazom MRI volumetrije putamena. Mjere sredine i raspršenja glikana dane su u Tablici 2.

Tablica 2. Mjere sredine i raspršenja glikana i promatranih vrijednosti kod oboljelih od Parkinsonove bolesti

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon od najniže do najviše vrijednosti
Glikan (n = 29)		
Zreli glikan - G <sub>0</sub> ( <i>glycan mature</i> )	0,301 (0,255 – 0,333)	0,23 – 0,56
Glikan mladosti - G <sub>2</sub> ( <i>glycan youth</i> )	0,165 (0,149 – 0,194)	0,08 – 0,21
Glikan zdravlja - G <sub>S</sub> ( <i>glycan health</i> )	0,120 (0,107 – 0,146)	0,07 – 0,18
desni striatum „uptake” (n = 15)		
lijevi striatum „uptake”	1,34 (0,94 - 2,01)	0,45 - 2,28
Apsolutna razlika desni-lijevi	1,14 (0,65 - 1,76)	0,50 - 2,80
desni kaudatus „uptake” (n = 15)		
lijevi kaudatus „uptake”	0,31 (0,22 - 0,38)	0,04 - 0,68
Apsolutna razlika desni-lijevi	1,47 (1,17 - 2,2)	0,53 - 2,46
desni putamen „uptake” (n = 15)		
lijevi putamen „uptake”	1,39 (0,93 - 1,99)	0,59 - 2,49
Apsolutna razlika desni-lijevi	0,24 (0,06 - 0,47)	0,01 - 0,90
desni P/C (n = 15)		
lijevi P/C	1,03 (0,75 - 1,79)	0,22 - 2,69
Apsolutna razlika desni-lijevi	0,87 (0,41 - 1,48)	0,35 - 2,98
Volumen desnog putamena (n = 14)		
Volumen lijevog putamena	0,69 (0,510 - 0,85)	0,31 - 1,69
Apsolutna razlika desni-lijevi	0,68 (0,420 - 0,79)	0,34 - 1,20
Volumen desnog putamena (n = 14)		
Volumen lijevog putamena	0,76 (0,640 - 0,853)	0,55 - 1,85
Apsolutna razlika volumena desni-lijevi	0,78 (0,618 - 0,85)	0,53 - 2,06
Volumen desnog putamena (n = 14)		
Volumen lijevog putamena	0,76 (0,640 - 0,853)	0,55 - 1,85
Apsolutna razlika volumena desni-lijevi	0,03 (0,010 - 0,125)	0 - 0,21



Radioizotopnom pretragom DaTSPECT analizirao se stupanj vezivanja radioaktivno obilježenog liganda u striataumu (putamen i nucleus caudatus) kod 15 bolesnika, od kojih je 10 / 15 muškaraca i 5 / 15 žena. Kod tih 15 bolesnika rađena je povezanost tri tipa glikana s nalazom DaTSPECT-a.

Uočava se da što su više vrijednosti zrelog glikana ( $G_0$ ) to su niže vrijednosti desnog putamen "uptake" ( $Rho = -0,699$ ), desnog omjera P/C (putamen/kaudatus) ( $Rho = -0,767$ ) te lijevog omjera P/C ( $Rho = -0,550$ ). Uz više vrijednosti glikana mladosti ( $G_2$ ) više su i vrijednosti desnog putamen "uptake" ( $Rho = 0,627$ ) i omjera desnog P/C ( $Rho = 0,699$ ). Kada su više vrijednosti glikana zdravlja ( $G_s$ ), više su i vrijednosti desnog putamen "uptake" ( $Rho = 0,609$ ), omjera desnog ( $Rho = 0,818$ ) i lijevog ( $Rho = 0,550$ ) P/C te apsolutne razlike omjera P/C ( $Rho = 0,601$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Povezanost glikana s vrijednostima dobivenim DaTSPECT (n = 15)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednosti) <b>glikana</b>		
	Zreli glikan - $G_0$ ( <i>glycan mature</i> )	Glikan mladosti - $G_2$ ( <i>glycan youth</i> )	Glikan zdravlja - $G_s$ ( <i>glycan health</i> )
desni strijatum „uptake”	-0,371 (0,17)	0,346 (0,21)	0,132 (0,64)
lijevi strijatum „uptake”	-0,313 (0,26)	0,281 (0,31)	0,055 (0,85)
Apsolutna razlika desni - lijevi	0,054 (0,85)	-0,050 (0,86)	0,196 (0,48)
desni kaudatus „uptake”	-0,221 (0,43)	0,211 (0,45)	-0,071 (0,80)
lijevi kaudatus „uptake”	-0,279 (0,32)	0,243 (0,38)	-0,011 (0,97)
Apsolutna razlika desni - lijevi	0,292 (0,29)	-0,213 (0,45)	-0,211 (0,45)
desni putamen „uptake”	<b>-0,699 (0,004)</b>	<b>0,627 (0,01)</b>	<b>0,609 (0,02)</b>
lijevi putamen „uptake”	-0,479 (0,07)	0,425 (0,11)	0,232 (0,41)
Apsolutna razlika desni - lijevi	0,004 (0,99)	-0,114 (0,69)	0,250 (0,37)
desni P/C	<b>-0,767 (0,001)</b>	<b>0,699 (0,004)</b>	<b>0,818 (&lt;0,001)</b>
lijevi P/C	<b>-0,550 (0,03)</b>	0,479 (0,07)	<b>0,550 (0,03)</b>
Apsolutna razlika desni - lijevi	-0,306 (0,27)	0,3204 (0,47)	<b>0,601 (0,02)</b>

Nema značajne povezanosti glikana s nalazom MRI volumetrije putamena. (Tablica 4).

Tablica 4. Povezanost glikana s nalazom MRI volumetrije putamena. (n = 14)

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednosti) <b>glikana</b>		
	Zreli glikan - G <sub>0</sub> ( <i>glycan mature</i> )	Glikan mladosti - G <sub>2</sub> ( <i>glycan youth</i> )	Glikan zdravlja - G <sub>S</sub> ( <i>glycan health</i> )
Volumen desnog putamena	-0,042 (0,89)	0,018 (0,95)	0,084 (0,78)
Volumen lijevog putamena	-0,099 (0,74)	0,046 (0,88)	0,234 (0,42)
Apsolutna razlika volumena desni- lijevi	0,142 (0,63)	-0,193 (0,51)	0,127 (0,67)

## 5. RASPRAVA

U provedenom istraživanju na 29 ispitanika s Parkinsonovom bolesti i Parkinson plus sindromom analizirali su se nalazi primitka (prema eng. *uptake*) radioizotopa I-ioflupana u putamen i nukleus kaudatus DaTSPECT pretragom te volumen desnog i lijevog putamena na MRI slikama u odnosu na razine tri vrste glikana  $G_0$  (zreli glikan),  $G_2$  (glikan mladosti) i  $G_S$  (glikan zdravlja) sa ciljem evaluacije povezanosti proupalnog stanja sa neurodegeneracijom.

Kod nalaza DaTSPECT-a pronašla se korelacija između  $G_0$  i primitka radioizotopa desnog putamena. Što je razina  $G_0$  bila veća, manji je bio primitak radioizotopa u desni putamen. Omjer desni putamen/kaudatus i lijevi putamen/lijevi kaudatus je također bio manji. Nadalje, što su vrijednosti  $G_2$  i  $G_S$  glikana bile veće i primitak radioizotopa u desni putamen je bio veći, a samim time i omjer primitka desni putamen/desni kaudatus i lijevi putamen/lijevi kaudatus. Ovakav nalaz govori u prilog proupalnom stanju u Parkinsonovoj bolesti koja kolerirala sa stupnjem neurodegeneracije. Russel i suradnici u istraživanju poveznice između IgG glikolizacije i Parkinsonove bolesti, prvom takve vrste, povezuju manjak glikolizacije s raznim proupalnim procesima u organizmu (24). Samim upalama koje se stvaraju u nedostatku glikolizacije IgG dolazi do apoptoze stanica i uništavanja okolnoga tkiva. Nedostatak glikolizacije igra važnu ulogu u mnogim vrstama autoimunih i sistemskih bolesti kao što su reumatoidni artritis, metabolički sindrom, hipertenzija, sistemni lupus eritematodes, razni karcinomi, multipla skleroza i Alzheimerova bolest (27 – 29). Istraživanja koja su koristila druge metode detekcije upalnog statusa i njegove povezanosti sa neurodegeneracijom utvrdili su također povezanost upale i neurodegeneracije. Hossein Sanjari Moghaddam i suradnici u istraživanju iz 2018. proučavali su povezanost razine upalnih parametara (omjer neutrofililimfociti) u bolesnika s Parkinsonovom bolesti te uspoređivali sa DaTSPECT pretragom. Uočili su poveznicu između značajno povišene razine neutrofila i limfocita s manjim primitkom radioizotopa u nukleus kaudatus i putamen. Ovi rezultati povezuju i potvrđuju značaj proupalnog stanja u etiopatogenezi neurodegenerativnih bolesti (30). U tom dijelu može se povući paralela s našim istraživanjem koje je potvrdilo da manje razine glikana  $G_2$  i  $G_S$  koji štite organizam i djeluju protuupalno dovode do veće dopaminergičke denervacije odnosno da u putamenu i nukleusu kaudatusu, koji su ključni dopaminski putevi, postoji značajni gubitak dopamina. Može se pretpostaviti kako glikan starosti koji je

agalaktoliziran i obilježje slabijeg i starijeg organizma sudjeluje i u pretjeranim upalnim aktivnostima razaranjem stanica i tkiva dopaminskoga puta putamena i nukleusa kaudatusa.

Kod MRI volumena desnog i lijevog putamena nije se pronašla korelacija s izmjerenim razinama glikana. Jedan od mogućih uzroka ovakvog rezultata jest manja senzitivnost ove metode u evaluaciji neurodegeneracije. Naime, medijan trajanja bolesti naših ispitanika je bio 3 godine što govori u prilog tome da je većina ispitanika bila u ranoj fazi bolesti kada još uvijek nisu toliko izražene degenerativne promjene mjerljive ovom dijagnostičkom metodom. Za razliku od MRI volumetrije, DaTSPECT je senzitivnija metoda za detekciju neurodegeneracije u nigrostrijatalnom sustavu te su promjene vidljive i prije pojave motoričkih simptoma (16).

Pregledom literature nisu pronađena druga istraživanja na temu povezanosti glikanskog statusa sa stupnjem denervacije i degeneracije strijatalnog sustava. Naše istraživanje ima ograničenja, a jedno od njih je u malom statističkom uzorku. Osim toga, osim volumetrije putamena, nismo analizirali druge potencijalne MRI parametre (količina željeza u strijatumu, volumen supstancije nigre i nukleusa kaudatusa) koji bi mogli dati bolji uvid u povezanost glikanskog sustava, neuroinflamacije i neurodegeneracije. Stoga se rezultati našeg istraživanja trebaju interpretirati s oprezom te bi bilo neophodno proširiti istraživanje na ovu temu kako bi se dobio bolji uvid u značaj glikanskog statusa u patofiziologiji neurodegenerativnih bolesti.

## 6. ZAKLJUČAK

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

- Nije uočena povezanost glikana s nalazom MRI volumetrije putamena u bolesnika s Parkinsonovom bolesti i Parkinson plus sindromima
- Više vrijednosti glikana  $G_0$  povezane su s manjim primitkom radioizotopa, a više vrijednosti  $G_2$  i  $G_5$  s većim primitkom radioizotopa u putamen i nukleus kaudatus.

## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** ispitati povezanost razine dopaminergičke denervacije s razinama različitih vrsta glikana putem analize primitka radioizotopa nukleusa kaudatusa i putamena DaTSPECT metodom te ispitivanjem povezanosti razine glikana s MRI volumetrijom putamena.

**NACRT STUDIJE:** presječna studija s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** u istraživanju je sudjelovalo 29 pacijenata s dijagnosticiranom Parkinsonovom bolešću ili Parkinson plus sindromom koji se liječe i kontroliraju u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Podatci o DaTSPECT i MRI nalazima bolesnika prikupljeni su iz informatičkog sustava registra bolesnika.

**REZULTATI:** uočena je povezanost viših vrijednosti glikana zrelosti i smanjenog primitka radioizotopa u nukleus kaudatus i putamen dok su više vrijednosti glikana mladosti i glikana zdravlja korelirale s višim vrijednostima primitka radioizotopa u desni putamen. Nije pronađena nikakva značajna povezanost MRI volumetrije putamena i glikanskih vrijednosti.

**ZAKLJUČAK:** veće vrijednosti glikana zrelosti dovode do manjeg kapaciteta nukleusa kaudatusa i putamena te posljedično i do veće dopaminergičke denervacije dok više vrijednosti glikana zdravlja i glikana mladosti ukazuju na smanjenu dopaminergičku denervaciju.

**KLJUČNE RIJEČI:** *DaTSPECT, dopaminergička denervacija, glikani, MRI, Parkinsonova bolest, Parkinson plus sindrom*

## 8. SUMMARY

### RELATIONSHIP OF GLYCAN STATUS AND FINDINGS OF DATSPECT AND MRI IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

**Objectives:** to examine the association between the level of dopaminergic denervation and the level of different types of glycans by means of analysis of radioisotope reception of the caudate nucleus and putamen using the DaTSPECT method and by examining the connection between glycan levels and MRI volumetry of the putamen.

**Study design:** cross-sectional study with historical data

**Participants and methods:** 29 patients diagnosed with Parkinson's disease or Parkinson plus syndrome who are treated and monitored at the Clinic for Neurology within the Osijek Hospital Center participated in the research. Data on DaTSPECT and MRI findings of patients were collected from the computer system of the patient registry.

**Results:** a correlation was observed between higher maturity glycan values and reduced radioisotope uptake in the caudate nucleus and putamen while higher youth glycan and health glycan values correlated with higher radioisotope uptake values in the right putamen. No significant correlation between MRI putamen volumetry and glycan values was found.

**Conclusion:** higher values of maturity glycans lead to lower capacity of the caudate nucleus and putamen so consequently to greater dopaminergic denervation, while higher values of health glycans and youth glycans indicate reduced dopaminergic denervation.

**Keywords:** *DaTSPECT, Dopaminergic denervation, Glycans, MRI, Parkinson's disease, Parkinson Plus Syndrome*

**9. LITERATURA**

1. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science*. 2003 Oct 31;302(5646):841.
2. Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am*. 2019 Mar 1;103(2):337–50.
3. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Park Dis*. 2018;8(s1):S3–8.
4. Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare*. Vol. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
5. Giguère N, Burke Nanni S, Trudeau LE. On Cell Loss and Selective Vulnerability of Neuronal Populations in Parkinson's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Sep 4];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00455>
6. Thenganatt MA, Jankovic J. Parkinson Disease Subtypes. *JAMA Neurol*. 2014 Apr 1;71(4):499–504.
7. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2015 Oct;30(12):1591–601.
8. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020 Feb 11;323(6):548–60.
9. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jan 1;5(1):75–86.
10. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):368–76.
11. AKDEMİR ÜÖ, BORA TOKÇAER A, ATAYI LÖ. Dopamine transporter SPECT imaging in Parkinson's disease and parkinsonian disorders. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):400–10.



12. Isaacson JR, Brillman S, Chhabria N, Isaacson SH. Impact of DaTscan Imaging on Clinical Decision Making in Clinically Uncertain Parkinson's Disease. *J Park Dis.* 11(2):885–9.
13. Calomino C, Quattrone A, Sarica A, Bianco MG, Aracri F, De Maria M, et al. Neuroimaging correlates of postural instability in Progressive Supranuclear Palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2023 Aug;113:105768.
14. Aludin S, Schmill LPA. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr.* 2021 Dec;193(12):1403–10.
15. Meijer FJA, Goraj B. Brain MRI in Parkinson's disease. *Front Biosci-Elite.* 2014 Jun 1;6(2):360–9.
16. Takahashi H, Kashiwagi N, Arisawa A, Matsuo C, Kato H, Adachi H, et al. Imaging of the nigrostriatal system for evaluating the preclinical phase of Parkinson's disease development: the utility of neuromelanin, diffusion MRI, and DAT-SPECT. *Br J Radiol.* 2022 Feb 1;95(1130):20210837.
17. Agid Y, Ahlskog E, Albanese A, Calne D, Chase T, De Yebenes J, et al. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: a consensus meeting. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1999 Nov;14(6):911–3.
18. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet].* Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 [cited 2023 Aug 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536726/>
19. 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 May;17(5):41.
20. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *The Lancet.* 2015 Oct 24;386(10004):1683–97.
21. O'Dowd S, Schumacher J, Burn DJ, Bonanni L, Onofrij M, Thomas A, et al. Fluctuating cognition in the Lewy body dementias. *Brain.* 2019 Nov 1;142(11):3338–50.

22. 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 Jul;16(7):552–63.
23. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clin Park Relat Disord.* 2019 Aug 30;1:66–71.
24. N-glycosylation of immunoglobulin G as a novel biomarker of Parkinson's disease | *Glycobiology* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2023 Aug 24]. Available from: <https://academic.oup.com/glycob/article/27/5/501/3051947?login=false>
25. Trzos S, Link-Lenczowski P, Pocheć E. The role of N-glycosylation in B-cell biology and IgG activity. The aspects of autoimmunity and anti-inflammatory therapy. *Front Immunol.* 2023;14:1188838.
26. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. Vol. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.

## 10. ŽIVOTOPIS

Ante Vuksan

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Ulica Josipa Huttlera 4, Osijek

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina

Opći podatci:

- Ime i prezime: Ante Vuksan
- Datum rođenja: 18. svibnja 1996.
- Mjesto rođenja: Zagreb
- Adresa: Olajnica 1, 32000 Vukovar
- Broj mobitela: 099 4010734
- E-mail: [ante.vuksan@yahoo.com](mailto:ante.vuksan@yahoo.com)

Školovanje:

- Osnovna škola Vrbani, Zagreb 2003. - 2011.
- XI. gimnazija Zagreb 2011. - 2015.
- Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, Studij medicine, 2015. – 2023.