

Progresivna supranuklearna paraliza

Pavičić, Tea

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:604730>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-05**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tea Pavičić

Progresivna supranuklearna paraliza



DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Srđane Telarović, spec. neur. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

Popis kratica

AB - Alzheimerova bolest

CBS - kortikobazalni sindrom

CSL - cerebrospinalni likvor

EIF2AK3 - engl. *eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3*

GWAS - engl. *genome-wide association study*

LRRK2 - engl. *leucine-rich repeat kinase 2*

MAPT - engl. *microtubule-associated protein tau*

MRI - engl. *magnetic resonance imaging*

MSA - multipla sistemska atrofija

NINDS - engl. *The National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

PB - Parkinsonova bolest

PERK - pankreatičke endoplazmatske retikularne kinaze

PET - pozitronska emisijska tomografija

PSP - progresivna supranuklearna paraliza

PSP-C - PSP s predominantnom cerebelarnom ataksijom

PSP-CBS - PSP s predominantnim kortikobazalnim sindromom

PSP-F - PSP s predominantnom frontalnom prezentacijom

PSP-PGF - PSP akinezija sa smrzavanjem hoda

PSP-P - PSP s predominantnim parkinsonizmom

PSP-RS - Richardsonov sindrom

PSP-SL - PSP s predominantno govornim ili jezičnim poremećajem

SPECT - engl. *single photon emission computed tomography*

SNP - engl. *single nucleotide polymorphism*

soPSP - engl. *suggestive-of-PSP*

SSRI - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

UPR - engl. *unfolded protein response*

Sadržaj

Sažetak	
Summary	
1. Uvod	1
2. Povijest PSP	2
3. Epidemiologija PSP	3
4. Genetika PSP	3
5. Rizični čimbenici za PSP	5
6. Klinička slika PSP	6
6.1. Podjela PSP	7
7. Dijagnoza PSP	10
8. Liječenje PSP	14
8.1. Liječenje motornih simptoma PSP	14
8.2. Liječenje psihijatrijskih simptoma PSP	15
8.3. Imunološka terapija PSP	16
8.4. Nefarmakološka terapija	16
9. Zaključak	18
10. Zahvale	19
11. Literatura	20
12. Životopis	24

Sažetak

Naslov rada: Progresivna supranuklearna paraliza

Autor: Tea Pavičić

Progresivna supranuklearna paraliza (PSP) sporadična je neurodegenerativna bolest čiji je uzrok nepoznat. Međutim, posljednjih godina pri praćenju njene rastuće incidencije i prevalencije je uočena povezanost s određenim okolišnim čimbenicima i genetskom predispozicijom. Uočeno je da određeni oblici mogu biti genetski povezani s mutacijama u genima za protein tau povezan s mikrotubulima (*engl. microtubule-associated protein tau - MAPT*), koji kodira tau protein ili genima koji su povezani s drugim neurodegenerativnim bolestima. Ovi genetski oblici PSP-a su iznimno rijetki i ne čine većinu slučajeva bolesti. Karakteristična je za stariju životnu dob te se obično javlja u šestom desetljeću života. Fenotipska prezentacija bolesti razlikuje se među bolesnicima ovisno o tome koji dio mozga je patološki zahvaćen što može otežati njenu dijagnozu. U svrhu olakšavanja dijagnoze iste razvijena je podjela u podtipove, kao i činjenica što je relativno rijetka bolest čiji varirajući simptomi mogu podsjećati na druge neurodegenerativne bolesti. Iako se definitivna dijagnoza donosi na temelju neuropatološkog pregleda nakon smrti pacijenta, tokom života ključnu ulogu ima MRI (*engl. magnetic resonance imaging*) mozga kao neinvazivna dijagnostička metoda te neurološki klinički pregled i opširno uzeta anamneza pacijenta. Iako za samu bolest ne postoji lijek, postoji niz lijekova koji se daju u svrhu simptomatskog liječenja radi olakšavanja fizičkih i psihičkih tegoba s kojima se bolesnici suočavaju. U tijeku su istraživanja potencijalno učinkovite imunološke i ostale terapije.

Ključne riječi: progresivna supranuklearna paraliza, atipični parkinsonizam, taupatija

Summary

Title: Progressive Supranuclear Palsy

Author: Tea Pavičić

Progressive Supranuclear Palsy (PSP) is a sporadic neurodegenerative disease of unknown cause. However, in recent years monitoring of its increasing incidence and prevalence has revealed associations with specific environmental factors and genetic predisposition. Certain forms of PSP have been observed to be genetically linked to mutations in the MAPT gene (microtubule-associated protein tau), which encodes tau protein or genes associated with other neurodegenerative diseases. These genetic forms of PSP are exceptionally rare and do not constitute the majority of cases of the disease. It is characteristic of older age and typically manifests in the sixth decade of life. The phenotypic presentation of the disease varies among patients depending on which part of the brain is pathologically affected, which can complicate its diagnosis. In order to facilitate the diagnosis, PSP has been classified into subtypes, given its rarity and variable symptoms that may resemble other neurodegenerative diseases. While a definitive diagnosis is established through neuropathological examination after the patient's death, MRI (magnetic resonance imaging) plays a crucial role during life as a non-invasive diagnostic method, alongside neurological clinical examination and comprehensive patient history. Even though there is currently no cure for the disease, there are several medications used for symptomatic treatment to alleviate the physical and psychological challenges faced by patients. Research is ongoing into potentially effective immunological and other therapies.

Keywords: progressive supranuclear palsy, atypical parkinsonism, tauopathy

1. Uvod

PSP je neurodegenerativna bolest koja je prvi put bila opisana od strane JC Richardsona i njegovih suradnika 1964. (1) Riječ je o taupatiji koja se karakterizira tau izoformom s 4 konzervirana ponavljanja (4R) u domeni vezanja mikrotubula. (2) Trenutno se PSP može s potpunom sigurnošću dijagnosticirati samo na temelju neuropatološkog pregleda mozga. (2) Mikroskopski, karakteristični znakovi PSP uključuju lezije neurona i glije (astrociti i oligodendrociti) koje su sastavljene od hiperfosforiliranog 4R tau proteina. Tau patologija zahvaća *neostriatum*, *globus pallidus*, *substantiu nigra*, *subtalamičku jezgru*, jezgre moždanog debla, kao i motorički korteks. (2) MRI pretrage pokazuju nalaz karakterističan za PSP, koji uključuje "*hummingbird sign*", "*morning glory sign*" i "*Mickey Mouse sign*". Dob u vrijeme početka simptoma je 65 godina, a prosječno trajanje bolesti do smrti iznosi šest do devet godina. (1) Među pacijentima s neuropatologijom PSP-a, simptomi se znatno razlikuju zbog razlika u težini i neuroanatomskoj distribuciji patologije. (2) Ovaj rad daje pregled dosadašnjih spoznaja o PSPu, uključujući njenu povijest, epidemiologiju, genetiku, rizične čimbenike, kliničku sliku, daljnju podjelu na podtipove, metode dijagnoze te trenutne dostupne farmakološke i nefarmakološke mogućnosti simptomatske terapije.

2. Povijest PSP

U izdanju "*The Yale Journal of Biology and Medicine*" 1987.godine liječnik Robert B. Daroff prisjetio se svog susreta tokom specijalizacije sa zanimljivim pacijentom koji je nosio dijagnozu Parkinsonove bolesti (PB), međutim nije pokazivao tremor, nije bio u mogućnosti pomicati očima te mu je vrat bio rigidan. (3) Te 1963.godine je zapamtio riječi Dr.Glasera tokom pregleda pacijenta, koji je zaključio kako se radi o neobičnoj vrsti PB. (3)

PSP je već 1964.godine dobila svoje ime i potpuni klinički i patološki opis u travnju 1964.godine u radu u časopisu "*Archives of Neurology*", od strane liječnika Steelea, Richardsona i Olszewskija (S-R-O), odakle polazi sinonim za istu bolest, sindrom Steele-Richardson-Olszewski. (4) PSP je opisana kao etiološki nepoznatog porijekla te kao bolest bez lijeka, uz opis malog broja pacijenata s početkom vertikalne paralize pogleda u odrasloj dobi, dizatrijom, aksijalnom rigidnošću, parkinsonizmom i demencijom. (4) Dr.Stanley Fahn ju klasificira i u sklopu Parkinson plus sindroma, koji je koristio za kategorizaciju drugih sindroma, koji su se osim ostalim kliničkim znakovima koji su za njih bili zasebni, manifestirali tipičnim simptomima Parkinsonovog sindroma. (3) Od tada je poremećaj dodatno klinički i patološki opisan, iako su učinkovite terapije za poboljšanje prognoze ili usporavanje progresije ostale nedostižne. (4) Najznačajnija razlika u percepciji PSP-a jest da se inicijalno smatrala bolešću s karakterističnim simptomima, a danas se smatra kao bolest sa širokim rasponom fenotipa koji se mogu preklapati s drugim neurološkim bolestima što otežava njenu dijagnozu.

3. Epidemiologija PSP

PSP je rijedak neurodegenerativni poremećaj s procijenjenom godišnjom prevalencijom od 5-7 na 100 000 osoba (5) i godišnjom stopom gustoće incidencije između 0,9 i 2,6 na 100 000 osoba (5), a obje vrijednosti rastu s porastom dobi pacijenta. (5) Uočeno je godišnje povećanje incidencije od 1.7 slučajeva na 100,000 u dobi između 50 do 59 godina na 14.7 na 100,000 između 80 i 89 godina. (6) Prosječna dob pacijenta kod dijagnosticiranja je 65 godina što je starija dob u odnosu na pacijente s idiopatskom PB. (6)

Što se spolnog omjera tiče, u ranijim studijama utvrđen je značajno veći broj oboljelih muškaraca kao karakteristična značajka PSP-a. (6) Nedavne studije također pokazuju veću prevalenciju PSP-a među muškarcima u usporedbi s ženama. (7) Veći broj oboljelih muškaraca vidljiv je u različitim istraživanjima gdje muškarci čine 68–72% pacijenata s PSP-om (spolni omjer = 2,1–2,6:1), uključujući nalaze s Guadalupe, područja poznatog po geografskom klasteru PSP-a. (7)

4. Genetika PSP

Iako se PSP općenito smatra sporadičnim sindromom, postoji mogućnost da postoji familijarna sklonost zbog nasljednih mutacija u pojedinim genima. Jedan od njih je gen za MAPT, koji se nalazi na 17q21.31 kromosomu, sastoji se od 16 egzona te je odgovoran za kodiranje Tau proteina. (8) Oni su ključni strukturni i funkcionalni elementi u aksonima, podržavaju diferencijaciju i rast neurona, kao i transport motoričkih proteina duž aksona, koji koriste mikrotubule kao potpornu mrežu. (9) Tau je stabilizirajući protein povezan s mikrotubulima, čije su funkcije uglavnom regulirane fosforilacijom. (9) Poremećaj mreže mikrotubula, koji može biti uzrokovan gubitkom funkcije Tau proteina, opaža se u grupi srodnih bolesti zvanih taupatije. (9) Rani početak bolesti, čak i prije dobi od 45 godina, sugerira mutaciju u MAPT genu, jer sporadična PSP obično razvija prve simptome u dobi od 63–65 godina. (10) Dosad je identificirano preko 60 mutacija u MAPT genu koje karakteriziraju promjene u ponašanju i/ili klinički parkinsonizam. (8)

Nakon opsežnog istraživanja, opisana su dva fenotipa (koji se zovu H1 i H2) koji pokrivaju čitav MAPT te je primijećeno da haplotip H1 s 238 bp u intronu 9 je značajno zastupljen u pacijenata s PSPom. (8) U daljnjem istraživanju je identificirano 20 subhaplotipova, među kojima je MAPTH1c značajno zastupljen u pacijenata s PSP i u pacijenata s CBS-om (kortikobazalnim sindromom) i Alzheimerovom bolesti (AB). (8) H1c podržava ekspresiju MAPT, pogotovo transkripte koji sadržavaju 4R iako mehanizmi u pozadini i dalje ostaju nejasni. (8) Najčešća mutacija MAPT povezana s PSP-om pronađena je u kodonu 279 kod 11 pacijenata. (11) p.K298 H299insQ u egzonu 10 zabilježena je u tri slučaja obiteljskog PSP-a, čime je postala prva objavljena mutacija s umetkom u genu MAPT. (11) Kinazu bogatu ponavljajućim slijedom leucina 2 (engl. *leucin rich repeat kinase 2* - LRRK2) smatra se jednim od najčešćih genetskih uzroka Parkinsonove bolesti. Iako je nekoliko studija pokazalo negativne rezultate prilikom ispitivanja LRRK2 u PSP kohortama, identificirano je 5 mutacija LRRK2 u pacijenata s PSP fenotipom. (8) Nadalje, Melquist i suradnici su 2007. godine napravili cjelogenomske studije asocijacije (engl. *Genome-wide association studies* - GWAS) s 500.288 više tisuća polimorfizama jedne baze (engl. *single nucleotide polymorphisms* – SNP) i identificirali kromosom 11p12-p11 kao visokorizični za PSP, nakon haplotipa H1 gena MAPT. (8) Dodatno su suzili lokus na rs901746, najviše rangirani SNP, koji uglavnom obuhvaća dva gena: protein za vezivanje oštećenja DNK 2 i lizosomalna kiselinska fosfataza 2. (8) Koristeći GWAS nisu samo identificirali genetske čimbenike koji vjerojatno povećavaju rizik za PSP, već su također identificirali nekoliko molekularnih putova koji doprinose patogenezi PSP-a. (8) Eukariotski faktor za inicijaciju prevođenja 2 alfa kinaza 3 (engl. *eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3* - EIF2AK3) kodira protein pankreatičke endoplazmatske retikularne kinaze (PERK), koji je uključen u odgovor na nepresavijene proteine u endoplazmatskom retikulumu (engl. *unfolded protein response* - UPR). (8) Aktivirani UPR je prisutan u regijama pogođenim PSP-om, a aktivacija UPR-a povezana je s tau proteinom. Nadalje, gubitak funkcije PERK-a zbog mutacija u EIF2AK3 uzrokuje promjene slične neurodegeneraciji, uključujući tau patologiju. (8)

5. Rizični čimbenici za PSP

Uočena je veća učestalost bolesti u područjima svijeta gdje su prisutni rizični čimbenici za koje se smatra da pridonose razvitku bolesti. Visoka incidencija PSP-a u Guadeloupe i Novoj Kaledoniji pripisana je velikoj konzumaciji voća iz porodice *Annonaceae*, koja sadrži tri različite vrste neurotoksina koji doprinose propadanju dopaminergičkih neurona. (7) U 1999. godini, Caparros-Lefebvre i suradnici opisali su neobično visoku učestalost atipičnog parkinsonizma na francuskom karipskom otoku Guadeloupe, za koju se smatralo da je povezana s konzumacijom biljnog čaja i voća iz porodice *Annonaceae*, sugerirajući moguću povezanost s neurotoksičnim benziltetrahidroizokinolinskim alkaloidima, poznatim inhibitorima mitohondrijskog kompleksa (7, 12)

Veća incidencija na sjeveru Francuske u području Watterlosa i Leersa ukazuje na moguću ulogu onečišćenja okoliša metalima koja doprinosi većoj incidenciji PSP-a. (7) Ova su područja bila zagađena bojama iz tekstilnih i kožnih tvornica, u čijoj je blizini pronađen arsen, potencijalni neurotoksin u tlu. (7) Stanovnici koji žive u blizini kemijske industrije mogli su konzumirati voće i povrće koje je bilo zagađeno metalima. (7) Alquezar i suradnici su eksperimentalno dokazali povećane razine ukupnog i fosforiliranog tau proteina nakon izloženosti kromu i niklu, dovodeći izlaganje metalima u svezu s tau patologijom. (7, 12)

Također, Dubinsky i Jankovic su u svojoj promatračkoj studiji otkrili da 43,7% pacijenata s idiopatskom PSP-om ima hipertenziju. (7) Također su otkrili 2,5 puta veću učestalost cerebrovaskularnih bolesti kod pacijenata s PSP-om u usporedbi s pacijentima s PB-om. (7)

6. Klinička slika PSP

Glavni klinički fenotip PSP-a, poznat kao Richardsonov sindrom (PSP-RS) je karakteriziran vertikalnom supranuklearnom paralizom pokreta i posturalnom nestabilnošću s ranim padovima. (13) To je jedan od nekoliko drugih mogućih kliničkih manifestacija PSP patologije koja je dovela do najnovijeg kliničkog dijagnostičkog kriterija. (13)

PSP se prezentira s mnoštvom fenotipskih oblika. Različite prezentacije mogu rezultirati lakom zabunom PSP-a s drugim neurodegenerativnim bolestima, poput frontotemporalne demencije i PB. (14) U vrijeme dijagnoze, u pacijenta s PSP-om je tipično prošlo tri do četiri godine od pojave prvog simptoma, kada su padovi i okularni simptomi očiti. (14) Kasno uspostavljanje dijagnoze je multifaktorijalno kojem pridonosi odgoda traženja pomoći liječnika od strane pacijenta, neuspjeha u prepoznavanju značaja ranih simptoma te davanje krive dijagnoze u vidu depresije ili PB. (15) Klinički kriteriji za *ante mortem* dijagnozu PSP-a usredotočuju se na disfunkciju očnih pokreta, posturalnu nestabilnost, akineziju i kognitivne disfunkcije. (1) Dijagnoza PSP-a dodatno se može potvrditi MRI-jem koji se fokusira na regionalnu atrofiju u nekoliko struktura, uključujući srednji mozak, talamus, bazalne ganglije, inzulu i frontalni korteks. (16) Kako bolest napreduje, vertikalna paraliza pogleda postaje jedan od najuočljivijih oštećenja i stoga se često smatra ključnom značajkom za dijagnozu PSP-a. (16) Međutim, prije nego što vertikalna supranuklearna paraliza pogleda postane očita, početni znakovi abnormalnosti pokreta oka (poput usporenih vertikalnih sakada) teško je detektirati konvencionalnim testiranjem na bolesničkoj postelji. (16) Većina neurodegenerativnih bolesti započinje presimptomatskom fazom u kojoj se akumulira neuropatologija, ali još nije prešla prag potreban za pojavu kliničkih simptoma. (11) Obilje dokaza podupire takav slijed patoloških događaja u AB i PB, a nedavno otkrivena blaga asimptomatska patologija PSP-a kod nekih naizgled zdravih starijih osoba sugerira da bi se sličan slijed događaja mogao događati i kod PSP-a. (11) Stoga je vjerojatno da PSP započinje presimptomatskom fazom u kojoj se počinju akumulirati neuropatološke abnormalnosti, ali kliničke značajke još nisu prisutne, zatim se razvija u fazu simptoma koji su sugestivni na PSP, tj. soPSP (engl. *suggestive-of-PSP*) u kojoj pojedinci razvijaju blage ili izolirane simptome, ali ne ispunjavaju potpune istraživačke

kriterije za PSP, te kulminira s potpuno simptomatskom fazom koja u mnogim slučajevima zadovoljava istraživačke kriterije za PSP-RS ili drugu kliničku varijantu PSP-a. (11) Progresija bolesti PSP-a obično je brža nego kod idiopatske PB, s prosječnim očekivanim životnim vijekom od sedam godina od dijagnoze. (17) Rana disfagija, kognitivno oštećenje i starija dob u trenutku pojave simptoma smatrani su kao loši prognostički pokazatelji. (17)

6.1. Podjela PSP

Kada su Steele i suradnici prvi put opisali PSP, sedam od devet njihovih slučajeva imalo je demenciju ili ozbiljne kognitivne i bihevioralne promjene. (15) Unatoč tome, bolest je postala poznata kao bolest pokreta, povezana s Parkinsonovom bolesti – problem egzacerbiran terminima poput Parkinson plus i atipični parkinsonizam. (15) Međutim, važnost kognitivnih i bihevioralnih promjena je gotovo univerzalna u PSPu i gotovo polovica pacijenata se ne prezentira s PSP-RS. (15) PSP – RS odnosi se na klasično opisani fenotip PSP-a, koji je prvotno klasificiran u istraživačkim kriterijima NINDS-a (*The National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) iz 1996. godine. (18) Najčešće prijavljeni simptomi pri početku bolesti su neobjašnjivi padovi, nestabilan hod, bradikinezija (usporenost pokreta), suptilne promjene osobnosti (apatija, disinhibicija), usporavanje kognitivnih funkcija ("bradifrenija"), poremećaj izvršnih funkcija (teškoće u planiranju, izvođenju više zadataka istovremeno), spor, ataksičan, spastičan i hipofoničan govor, disfagija (poteškoće pri gutanju) i oštećeni pokreti očiju (tj. usporavanje vertikalnih sakada, poteškoće pri čitanju, apraksija otvaranja kapaka). (18) Vertikalna supranuklearna paraliza pogleda je siguran prognostički znak, ali pojava može varirati i možda se neće razviti sve do 3–4 godine nakon početka bolesti. (18) Smanjenje brzine (usporenje) i amplitude (opseg pokreta) vertikalnih, u većoj mjeri od horizontalnih, sakadičnih pokreta očiju te smanjeni ili odsutni optokinetički nistagmus rani su znakovi na neurološkom pregledu. (18) S obzirom na akineziju (usporenost pokreta) kod PSP-a, mnoge njegovatelje i stručnjake iznenađuje da su osobe s PSP-om često također impulzivne. (19) Paralelno s ovim impulzivnim ponašanjem dolazi i do gotovo

univerzalnog gubitka motivacije i apatije, što odražava atrofiju u medijalnim čeonim regijama i inzularnom korteksu. (19)

Dijagnostički kriteriji za PSP iz 2017 prepoznaju varijante prezentacija. Većina će s vremenom napredovati do izgleda PSP-RS, ali poznavanje varijanti omogućava ranije stvaranje dijagnoze sa sigurnošću. (15) Postoje različiti oblici nazvani po glavnim karakterističnim simptomima. PSP-predominantno govorni ili jezični poremećaj (PSP-SL) s nefluentnom afazijom, koja prethodni tipičnim simptomima PSP-a. (10) To se odražava na volumetrijskim MRI nalazima s atrofiom motornog korteksa i premotornog korteksa, uz manje zahvaćene strukture moždanog debla (10). Opisan je PSP s predominantno frontalnom prezentacijom (PSP-F) s izraženom apatijom, impulzivnošću i neprimjerenim ponašanjem. (10) Općenito je podtip povezan s oštećenjem čeonog režnja što rezultira poremećajima u ponašanju i kognitivnim funkcijama. (10) Na volumetrijskom MRI-u zahvaćen je prefrontalni korteks, zajedno sa srednjim mozgom, bazalnim ganglijima i gornjim cerebelarnim pedunkulom. (15) Jedno istraživanje pokazuje povezanost između otežanih izvršnih funkcija u PSP-u i smanjene prokrvljenosti stražnjeg dijela srednjeg cingulatnog korteksa u SPECT-u (*single photon emission computed tomography*) s tehnecijem-99m-heksametil-propilenamin-oksimom. (10) PSP- Kortikobazalni sindrom (PSP-CBS) se javlja s CBS-sličnim znakovima asimetrične distonije, apraksije, kortikalnog senzornog gubitka, mioklonusa i fenomenom stranog uda (engl. *alien limb phenomena*). (15) Volumetrijski MRI može pokazati asimetrične promjene u motoričkoj i premotoričkoj zoni korteksa ili prefrontalnom korteksu, uz atrofiju bazalnih jezgri, srednjeg mozga i gornjih cerebelarnih pedunkula. (10) Asimetrično smanjeno preuzimanje fluorodeoksiglukoze F18 na PET-u (pozitronskoj emisijskoj tomografiji), u usporedbi s grupom zdravih kontrola, također je pronađeno u *nucleusu caudatusu*, prednjem i srednjem dijelu *gyrus cingularis*, *gyrus frontalis medius* i *gyrus precentralis*. (10). Akinezija sa smrzavanjem hoda (engl. *pure akinesia with gait freezing*) tj. PSP-PGF (engl. *progressive gait freezing*), čiji je glavni simptom postepeno povećanje poteškoća s početkom hoda koje je otporno na levodopu, (10) ima kliničku sliku s obilježjima mikrografije, hipofonije i usporenosti hoda. (20)

Postupni početak zamrzavanja hoda uključuje ranu boli u leđima i ukočenost vrata. (20) PSP-PGF se može javiti godinama prije okulomotornih znakova i visoko je prediktivan za PSP. (15) Akinezija je izražena, dok intelektualne sposobnosti ostaju skoro netaknute. (15) Snimanja pokazuju propadanje ograničeno na bazalne ganglije, uključujući atrofiju na MRI-iju i povećano preuzimanje markera na PET-u s 18F-flortaucipiom. (21) PSP s predominantnim parkinsonizmom (PSP-P) je podtip u kojem se pacijenti kreću s asimetrijom udova, tremorom a nekad čak i postoji odgovor na levodopu, međutim kasnije razviju osobine koje su više tipične za PSP-RS. (15) Pacijenti s PSP-P klinički su se razlikovali od onih s RSom prije svega po asimetričnom početku, češćem prisustvu tremora, ranoj bradikineziji, ne-aksijalnoj distoniji te umjereno dobroj početnoj reakciji na levodopu, karakteristikama koje podsjećaju na idiopatsku PB. (20) Smatra se da su kliničke razlike između RS-a i PSP-P-a izraženije u prve 2 godine, iako postoji klinički preklapanje te nakon 6 godina praćenja simptomi bolesti mogu postati vrlo slični. (20) U literaturi je opisan i PSP s predominantnom cerebelarnom ataksijom (PSP-C). Većina pacijenata s PSP-C-om predstavlja se poremećajem hoda povezanim s ataksijom trupa kao početnim simptomom. (22) Svi pacijenti s PSP-C-om pokazuju padove, (22) koji se mogu pojaviti u bilo kojoj fazi bolesti. Većina pacijenata s PSP-C-om predstavlja se poremećajem hoda (22). Precizni dijagnostički kriteriji za PSP-C nisu uspostavljeni zbog rijetkosti ove bolesti. (10) Postoji slučaj jednog pacijenta s uznapredovalim stadijem PSP-C-a kod kojeg je na MRI-u uočeno proširenje pontocerebelarne cisterne. (10) Do sada je rani stadij PSP-C-a dokumentiran u PET studijama kod samo jednog pacijenta. (10)

7. Dijagnoza PSP

PSP je u suštini klinička dijagnoza koja se postavlja od strane neurologa kad postoje visoke kliničkopatološke korelacije. (14) Točna dijagnoza obično se postavlja 3,6 do 4,9 godina nakon pojave kliničkih znakova. (23) Klinički kriteriji koje su predložili NINDS i „*Society for PSP*“ trenutno su najčešće korišteni kriteriji za *ante mortem* dijagnozu PSP-a. (14) Oni se oslanjaju na dokaz vertikalne supranuklearne paralize pogleda uz posturalnu nestabilnost i padove unutar prve godine pojave simptoma kako bi se postavila dijagnoza "vjerojatnog" PSP-a. (14) "Mogući" PSP se dijagnosticira u prisutnosti ili supranuklearne paralize pogleda ili kombinacije sporo vertikalnih sakada i posturalne nestabilnosti s padovima unutar prve godine. (14) Definitivna dijagnoza PSP može se sigurno postaviti samo neuropatološkim pregledom mozga nakon smrti pacijenta. (24)

soPSP predstavlja suptilne rane znakove PSP-a, ali ne ispunjava prag za mogući ili vjerojatni PSP te je pogodan za rano prepoznavanje osoba kod kojih se dijagnoza može potvrditi kako bolest napreduje. (15) Usporavanje vertikalnih sakada u većoj mjeri nego horizontalnih sakada ključna je razlikovna značajka PSP-RS. Smanjenja brzine i amplituda sakada čini najkarakterističnije očne motoričke deficite kod PSP-a, a pokazalo se da su to visoko specifični nalazi koji omogućuju razlikovanje obdukcijom potvrđenog PSP-a od drugih poremećaja. (18) MRI mozga je najkorisniji dijagnostički znak za PSP, ne toliko radi prepoznavanja karakterističnih simptoma ("*hummingbird sign*", "*Mickey Mouse sign*"), koliko za sposobnost pretrage da isključi alternativne dijagnoze poput ekstenzivne bolesti malih krvnih žila, leukodistrofije, normotenzivnog hidrocefalusa i lezija frontalne mase. (15) "*Hummingbird sign*" kod pacijenata s PSP je posljedica atrofije srednjeg mozga i relativnog produljenja *fosse interpeduncularis* uz očuvanu mostnu regiju (*pons*). (12) Na MRI ima osjetljivost od oko 100%. (12) Još jedan specifičan znak za PSP je "*morning glory sign*". (25) Odnosi se na specifičan obrazac atrofije srednjeg mozga, koji dovodi do konkavnog izgleda lateralnih rubova tegmentuma srednjeg mozga na aksijalnim slikama. (25) Ovaj znak je pronađen kod četiri od pet pacijenata s dijagnozom PSP-a, ali samo kod jednog od 37 pacijenata s dijagnozom multiple sistemske atrofije ili PB. (25)

Pokazano da korelira s prisutnošću vertikalne supranuklearne paralize pogleda. (25) Znak "*Mickey Mouse*" koji se također može vidjeti na aksijalnim slikama, određen je smanjenjem prednje-stražnje dimenzije srednjeg mozga i povezan je sa stanjivanjem cerebralnih pedunkula, što daje izgled "lica *Mickey Mousea*". (13)

PET obdukcija pacijenata s potvrđenom 4R-tauopatijom i različitim varijantama PSP-a pokazao je hipometabolizam u frontalnu korteksu, *nucleusu caudatusu*, srednjem mozgu i talamusu. (11) PSP-povezane metaboličke kovarijante uzoraka također mogu pomoći u diferencijalnoj dijagnozi. (11) Unatoč ovim uočenim promjenama, dijagnostička korisnost PET u dijagnozi PSP nije dovoljno etabrirana. (11) Razvoj nedavno tau-specifičnih PET liganda nudi mogućnost za *in vivo* topografsko mapiranje i kvantifikaciju agregacije i taloženja tau proteina paralelno s kliničkim procjenama PSP-a. (11) Nedavno istraživanje je ispitivalo multimodalne asocijacije između unosa flortaucipira putem PET-a, gubitka volumena tkiva na strukturnom MRI-ju i poremećaja trakta bijele tvari. (26) Identificirane su povezanosti između povećanog unosa flortaucipira u *nuclei dentati*, crvenoj jezgri i subthalamusnoj jezgri te smanjenog volumena u istim regijama. (26) Metabolizam tau proteina izmjeren flortaucipir PET-om pokazao je povezanost s neurodegenerativnim procesom PSP-a, uključujući smanjenje volumena tkiva i degeneraciju traktova bijele tvari. (26) Neuroinflamacija je prepoznata kao čest patogenetski proces u PSP, stoga su razvijeni PET radioligandi za procjenu neuroinflamacije i akumulacije tau patologije *in vivo* u kliničkim skupinama. (27) Rezultati nedavne studije usklađeni su s istraživanjima AD-a, još jedne tauopatije, u kojima su početni *in vivo* PET markeri tau patologije i aktivacije mikroglije predviđali daljnju kliničku progresiju bolesti. (27) Krvni testovi ponekad identificiraju druge stvari koje oponašaju bolest, poput niske razine TSH ili pozitivne serologije sifilisa, ali su korisniji za razmatranje posljedica onesposobljenosti i navigiranju k smanjenju rizika za padove (Kompletna krvna slika, zgrušavanje, profil kosti, vitamin D, B12, folati) ili u svrhu poboljšanja latentnih

komorbiditeta koji kompliciraju tijek PSP (glikolizirani hemoglobin HbA1c, ureja, kreatinin i elektroliti). (15)

Postoji niz studija koje su pokušale identificirati biomarkere u cerebrospinalnom likvoru (CSL) u svrhu postizanja precizne dijagnoze PSP-a, na način da su u CSL-u fosforilirani Tau protein i ukupne Tau koncentracije normalne ili relativno niske u odnosu na kontrole, u kontrastu s AB gdje su bile povišene. (18) Nekoliko studija CSL su pokazale 2 do 5 puta veće koncentracije lakog lanca neurofilamenta u PSPu usporedbi sa zdravim kontrolama. (18) CSL NfL je bio jedini CSL biomarker koji se s vremenom mijenjao u nedavnom PSP kliničkom istraživanju u nekoliko centara. (18) NfL se može precizno mjeriti u krvi i pacijenti oboljeli od PSP-RS imaju povišene razine NfL u usporedbi s kontrolama usklađenima po dobi i pacijenata s PB. (18) Vrijednosti NfL u plazmi mogu predvidjeti progresiju bolesti kroz godine pomoću korištenja niza kliničkih i MRI mjerenja. (18) Koncentracije interleukina-1 i interleukina-6 obično se ne evaluiraju u PSP-u; međutim, oba faktora su povezana s patogeneom atipičnog parkinsonizma, uključujući PSP i MSA (multipla spinalna atrofija) (28). U studiji analize koncentracija različitih interleukina i citokina u likvoru kod pacijenata s PB-om i atipičnim parkinsonovim sindromima, otkriveno je da populacije oboljele od PSP-a i MSA imaju značajno više razine C-reaktivnog proteina, tumor nekrotizirajućeg faktora- α , interleukina-1 β , interleukina-4 i IL-6 u odnosu na PB i kontrolne skupine (28).

PSP je sporadična bolest i rutinsko genetsko testiranje nije indicirano. (15) Međutim, ako postoji rođak u prvom koljenu s neurodegenerativnim stanjem stariji od 65 godina ili nekoliko rođaka s neurodegenerativnim poremećajima, onda treba razmotriti mogućnost genetskog testiranja s C9orf72. (15) Najznačajnije bolesti koje treba uzeti u obzir u obitelji su PSP, PB (treba pokušati dobiti što više detalja o simptomima oboljelog), frontotemporalna demencija, progresivna afazija i bolest motornih neurona. (15)

Glavne neuropatološke značajke PSP-a pri obdukciji uključuju abnormalne nakupine tau proteina u obliku degeneriranih astrocita i sferičnih neurofibrilarnih snopića u sivoj tvari te zavojnih tijela u oligodendrocitima u bijeloj tvari. (14) Kao što je već navedeno, u PSP-u nakupljeni tau proteini uglavnom su 4R vrste te su tipično fosforilirani, često acetilirani i pozitivni na tioflavin-S bojanje. (29) Frontalni, temporalni i parijetalni korteksi također mogu pokazivati bolest, a pacijenti koji imaju kliničke znakove lokalizirane u korteksu često imaju veći težinu odgovarajuće kortikalne tau patologije. (29)

8. Liječenje PSP

Unatoč brojnim ispitivanjima lijekova provedenima tijekom proteklih desetljeća, PSP ostaje smrtonosna bolest te je današnja terapija u vidu farmakološke i nefarmakološke usmjerena na olakšavanje simptoma i usporenje napretka bolesti.

8.1. Liječenje motornih simptoma PSP

Preporučuje se probni tretman levodopom za sve pacijente sa značajnom akinetičkom rigidnošću, ali obično ne kod ljudi s PSP-F ili PSP-SL. (15) Raspon opcija je isti kao kod PB te se prvenstveno daje za poboljšanje bradikinezije i rigidnosti (30), ali praksa propisivanja se razlikuje kod PSP-a zbog potrebe za ranom jasnoćom oko osjetljivosti, bržeg napredovanja PSP-a i mnogo nižih stopa uobičajenih nuspojava levodope kod PSP-a, na primjer, manja je vjerojatnost da će uzrokovati mučninu, hipotenziju i diskineziju (15). Diskinezije izazvane levodopom su rijetke, međutim, kod nekih bolesnika može doći do pogoršanja motoričkih funkcija i distonije. (23) Značajno i dugotrajno poboljšanje uz terapiju levodopom smatra se isključujućim kriterijem za dijagnozu PSP-a i čini dijagnozu PB vjerojatnijom. (29) Amantadin može biti od pomoći, kod pacijenata koji izvještavaju o smanjenju aksijalne rigidnosti, poboljšanoj pokretljivosti, više 'energije' i manje umora, ili jasnijem govoru kao odgovoru na lijek. (15) Međutim, nuspojave su također zabilježene kod gotovo polovice pacijenata liječenih ovim lijekom, a njihov intenzitet varira od edema nogu i *livedo reticularis* do halucinacija i pogoršanja kognitivnih oštećenja. (29) PSP-PGF može reagirati na inhibitore kolinesteraze, odražavajući kolinergičku prirodu generatora ritma hoda pedunkulopontina. (15) S obzirom na općenito povoljan sigurnosni profil ovih lijekova, vrijedno je razmotriti probno razdoblje s donepezilom. (15) Prijavljen je slučaj pacijenta kojem je amantadin pridonio pojavi mioklonusa. (31) Mioklonus je rijedak kod PSP-a, ali se može pojaviti kod PSP-CBS. (15) Često reagira na nisku dozu klonazepama, levetiracetama ili lamotrigina, ali treba izbjegavati valproat zbog mogućnosti pogoršanja parkinsonizma. (15)

Distonija može biti teška i bolna, naročito cervikalna distonija koja utječe na gutanje i socijalnu interakciju. (15) Lokalni nesteroidni protuupalni lijekovi su dobar prvi tretman, posebno za distoniju ramena. (15) Kolinergijski pristupi nisu preporučeni, zbog njihovog štetnog učinka na kogniciju, ravnotežu i rizik od padova. (15) Botulinum toksin može biti koristan za liječenje distonije, kao što je retrokolis, i apraksije otvaranja kapaka, smanjujući onesposobljenost uzrokovanu tim simptomima. (23) Oprez je potreban kako bi se izbjeglo pogoršanje disfagije. (23) Za simptome mjehura (npr. hitnost i inkontinenciju), preporučuje se isključivanje drugih uzroka (npr. povećanje prostate, diuretici, kofein) ali potrebno je pratiti krvni tlak zbog mogućnosti hipertenzije. (15) Savjetuje se liječenje lijekovima koji imaju manju vjerojatnost prelaska krvno-moždane barijere, uključujući mirabegron i solifenacin. (23)

8.2. Liječenje psihijatrijskih simptoma PSP

S obzirom na stupanj invalidnosti, depresija je iznenađujuće rijetka kod PSP-a, iako se akinezija, apatija i pseudobulbarni afekt mogu zamijeniti za depresiju. (15) Izbjegavaju se triciklički antidepresivi (npr. amitriptilin) u terapiji zbog antikolinergičkih učinaka. (15) Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), posebno citalopram i sertralin, dobro se podnose i učinkoviti su, s potencijalnim korisnim učinkom za impulzivnost i pseudobulbarni afekt. (15) Mirtazapin može biti posebno koristan ako je cilj noćna sedacija ili povećanje apetita, a venlafaksin može pomoći gdje postoji prateća anksioznost. (15)

Pacijenti s PSP-om mogu intenzivno plakati te djelovati vrlo uznemireno i potreseno bez ikakvog očitog razloga. Pseudobulbarni smijeh ili plač, nagle epizode smijanja ili plakanja koje nisu uvijek u skladu s raspoloženjem ili proporcionalni podražajima, mogu se učinkovito liječiti deksmetorfan-kinidinom ili antidepresivima (29). SSRI su učinkoviti za liječenje emocionalne inkontinencije, čak i u odsutnosti depresije, i to često pri nižim dozama nego što se obično koriste za liječenje depresije (npr. citalopram 10 mg jednom dnevno). (19)

Poteškoće s uspavlivanjem i održavanjem sna česte su kod PSP-a a do sada nisu provedene veće studije o farmakološkim intervencijama. (29) Jednostavne mjere mogu biti dovoljne: smanjenje korištenja diuretika kada je to opravdano, liječenje hipertrofije prostate, preporuka za povećanje aktivnosti i vježbanja tijekom dana i ograničavanje dnevnih drijemanja na 30 minuta ili manje, pregled i liječenje depresije i anksioznosti te osiguravanje da se lijekovi poput amantadina koji mogu uzrokovati nesanicu pregledaju i uzimaju ranije tijekom dana. (15) Ako to nije dovoljno, primarna nesanica može reagirati na 'Z-lijekove' poput zolpidema ili kratkodjelujućih benzodiazepina, u namjeri da uravnoteži rizik sedacije i padova s nedostatkom sna. (15) Može se pokušati liječenje s klonazepamom ili trazodonom. (29)

8.3. Imunološka terapija PSP

Tri monoklonska antitijela koja ciljaju ekstracelularni tau protein nalaze se u kliničkim fazama razvoja. ABBV-8E12 i BIIB092 pokazali su se sigurnima u prvoj fazi, ali su obje studije nedavno prekinute u drugoj fazi zbog analiza koje su pokazale nisku stopu uspješnosti, dok je UCB0107 tek u početku druge faze istraživanja. (4) Terapija matičnim stanicama i infuzija plazmom također se klinički istražuju. (4) Vjerojatna uloga ekstracelularnog tau proteina u progresiji PSP-a čini tau logičnim ciljem za ciljanu imunoterapiju. (4) Klinička ispitivanja još su u ranoj fazi, a iako je pokazano da je tau imunoterapija uglavnom sigurna, njezina učinkovitost tek treba biti dokazana. (4)

8.4. Nefarmakološka terapija

Nefarmakološki lijekovi poput fizikalne terapije i palijativne skrbi ovisno o simptomima pacijenta mogu značajno podići razinu kvalitete života oboljelih od PSPa. Robotom asistirano treniranje hoda u svrhu usporavanja napretka simptoma također je proučavano i pokazalo se kao izvedivo i sigurno za pacijente s PSP-om. (32) Nedavno je objavljena studija koja pokazuje da dvadeset treninga u trajanju od 45 minuta pomoću robota mogu potaknuti i poboljšati korisne učinke motoričke terapije na oporavak hoda kod pacijenata s PSP-om. (32)

Fizikalna i radna terapija, s posebnom pažnjom na vježbe ravnoteže i "učenje kako padati", mogu smanjiti rizik od ozljeda. (6) Kod mnogih pacijenata je preporučljivo savjetovanje o pripremi hrane i gutanju kako bi se izbjegla aspiracija. Korištenje hodalice često je nužno za sigurno kretanje. (6) U kasnijim fazama bolesti, čak ni korištenje hodalice nije dovoljno za održavanje ravnoteže, te pacijenti isključivo koriste invalidska kolica. (6) Bez obzira na upotrebu istraživačkih i simptomatskih pristupa liječenju tijekom bolesti, palijativna skrb je važna komponenta liječenja PSP-a, dok je hospicij opcija u kasnim fazama bolesti. (6)

Pregled kod psihologa ili psihijatra može biti koristan ako pacijenti pokazuju nesuradljivo ponašanje. (30) Važno je educirati pacijente i skrbnike te pacijentima pružiti obilje informacija o grupama podrške. (30) U nekim slučajevima, pacijenti mogu trebati socijalnog radnika koji može pružiti savjete o podršci iz socijalnih službi. (30)

9. Zaključak

PSP je izrazito rijetka neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava koja je u svojoj osnovi taupatija, tj. rezultat poremećaja u funkciji tau proteina. Iako je bolest idiopatska, posljednjih godina se kroz istraživanja više čimbenika dovodi u svezu s nastankom bolesti i pruža nadu u njeno detaljnije razumijevanje u budućnosti. Zamijećena je veća pojavnost bolesti u određenim obiteljima, što može upućivati na gensku predispoziciju, tj. ulogu gena u nastanku nekih oblika bolesti. Klinička slika je veoma varijabilna radi zahvaćanja različitog dijela središnjeg živčanog sustava u pojedinih bolesnika. Iako se kao bolest najčešće javlja u obliku PSP-RS, inicijalna faza može biti više nalik na neki podtip PSP-a, čime može podsjećati na PB ili kortikobazalnu degeneraciju. Varirajući simptomi, odgađanje odlaska liječniku i komplicirana dijagnostika samo su neki od faktora zašto do dijagnoze ove bolesti dolazi u prosjeku tek tri godine od početka simptoma. Iako MRI i neuropatološki pregled mozga mogu dati sigurnu dijagnozu, još uvijek nisu razvijeni pouzdani biomarkeri kojima bi se ova bolest mogla uočiti u presimptomatskoj fazi. Bolest je fatalna i dovodi do smrti kroz šest do devet godina od početka. Iako još nije poznat lijek za PSP, različita simptomatska terapija može bolesniku dati potporu u olakšavanju simptoma i podizanju kvalitete života.

10. Zahvale

Voljela bih se zahvaliti svojoj mentorici, prof. dr. sc. Srđana Telarović, dr. med. na razumijevanju, susretljivosti, potpori i stručnom vodstvu prilikom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem roditeljima na bezuvjetnoj ljubavi, potpori i motivaciji tijekom studiranja.

Zahvaljujem svojim prijateljima i kolegama koji su vjerovali u mene i moj uspjeh.

11. Literatura

1. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Nilsson C, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Whitwell JL, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Corvol JC, Colosimo C, Dodel R, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris H, Nestor P, Oertel WH, Rabinovici GD, Rowe JB, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer A, Golbe LI, Litvan I, Stamelou M, Höglinger GU; Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov Disord*. 2017;32(7):995-1005.
2. Ali F, Martin PR, Botha H, Ahlskog JE, Bower JH, Masumoto JY, Maraganore D, Hassan A, Eggers S, Boeve BF, Knopman DS, Drubach D, Petersen RC, Dunkley ED, van Gerpen J, Uitti R, Whitwell JL, Dickson DW, Josephs KA. Sensitivity and Specificity of Diagnostic Criteria for Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord*. 2019;34(8):1144-53.
3. Daroff RB. Progressive supranuclear palsy: a brief personalized history. *Yale J Biol Med*. 1987;60(2):119-22.
4. Vaswani PA, Olsen AL. Immunotherapy in progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(4):527-33.
5. Barer Y, Chodick G, Cohen R, Grabarnik-John M, Ye X, Zamudio J, Gurevich T. Epidemiology of Progressive Supranuclear Palsy: Real World Data from the Second Largest Health Plan in Israel. *Brain Sci*. 2022;12(9):1126.
6. Agarwal S, Gilbert R. Progressive Supranuclear Palsy. [Internet]. 2024 [cited 29 June 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526098/#>
7. Park HK, Ilango SD, Litvan I. Environmental Risk Factors for Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord*. 2021;14(2):103-13.
8. Wen Y, Zhou Y, Jiao B, Shen L. Genetics of Progressive Supranuclear Palsy: A Review. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(1):93-105.
9. Barbier P., Zejneli O., Martinho M., Lasorsa A., Belle V., Smet-Nocca C., Tsvetkov P.O., Devred F., Landrieu I. Role of Tau as a Microtubule-Associated Protein: Structural and Functional Aspects. *Front. Aging Neurosci*. 2019;11:204.

10. Krzosek P, Madetko N, Migda A, Migda B, Jaguś D, Alster P. Differential Diagnosis of Rare Subtypes of Progressive Supranuclear Palsy and PSP-Like Syndromes-Infrequent Manifestations of the Most Common Form of Atypical Parkinsonism. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:804385.
11. Bougea A. Genetics of Multiple System Atrophy and Progressive Supranuclear Palsy: A Systemized Review of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2023;24(6):5281.
12. Caparros-Lefebvre D, Golbe LI, Deramecourt V, Maurage CA, Huin V, Buée-Scherrer V, et al. A geographical cluster of progressive supranuclear palsy in northern France. *Neurology.* 2015;85:1293–300.
13. Baschieri F, Vitiello M, Cortelli P, Calandra-Buonaura G, Morgante F. Autonomic dysfunction in progressive supranuclear palsy. *J Neurol.* 2023;270(1):109-29.
14. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, Mollenhauer B, Müller U, Nilsson C, Whitwell JL, Arzberger T, Englund E, Gelpi E, Giese A, Irwin DJ, Meissner WG, Pantelyat A, Rajput A, van Swieten JC, Troakes C, Antonini A, Bhatia KP, Bordelon Y, Compta Y, Corvol JC, Colosimo C, Dickson DW, Dodel R, Ferguson L, Grossman M, Kassubek J, Krismer F, Levin J, Lorenzl S, Morris HR, Nestor P, Oertel WH, Poewe W, Rabinovici G, Rowe JB, Schellenberg GD, Seppi K, van Eimeren T, Wenning GK, Boxer AL, Golbe LI, Litvan I; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017;32(6):853-64.
15. Rowe JB, Holland N, Rittman T. Progressive supranuclear palsy: diagnosis and management. *Pract Neurol.* 2021;21(5):376-83.
16. Herwig A, Agic A, Huppertz HJ, Klingebiel R, Zuhorn F, Schneider WX, Schäbitz WR, Rogalewski A. Differentiating Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease With Head-Mounted Displays. *Front Neurol.* 2021;12:791366.
17. Lim J, Malhotra A, Yong SJ. Atypical parkinsonism: Case-based learning on progressive supranuclear palsy. *Aust J Gen Pract.* 2022;51(12):967-9.
18. 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):552-63.

19. Rittman T, Coyle-Gilchrist IT, Rowe JB. Managing cognition in progressive supranuclear palsy. *Neurodegener Dis Manag*. 2016(6):499-508.
20. Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(4):242-9.
21. Schonhaut DR, McMillan CT, Spina S, Dickerson BC, Siderowf A, Devous MD Sr, Tsai R, Winer J, Russell DS, Litvan I, Roberson ED, Seeley WW, Grinberg LT, Kramer JH, Miller BL, Pressman P, Nasrallah I, Baker SL, Gomperts SN, Johnson KA, Grossman M, Jagust WJ, Boxer AL, Rabinovici GD. 18 F-flortaucipir tau positron emission tomography distinguishes established progressive supranuclear palsy from controls and Parkinson disease: A multicenter study. *Ann Neurol*. 2017;82(4):622-34
22. Ando S, Kanazawa M, Onodera O. Progressive Supranuclear Palsy with Predominant Cerebellar Ataxia. *J Mov Disord*. 2020;13(1):20-6.
23. Barsottini OG, Felício AC, Aquino CC, Pedroso JL. Progressive supranuclear palsy: new concepts. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(6):938-46.
24. Lim J, Malhotra A, Yong SJ. Atypical parkinsonism: Case-based learning on progressive supranuclear palsy. *Aust J Gen Pract*. 2022;51(12):967-9.
25. Lupascu N, Lupescu IC, Caloianu I, Naftanaila F, Glogojeanu RR, Sirbu CA, Mitrica M. Imaging Criteria for the Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: Supportive or Mandatory? *Diagnostics*. 2023;13(11):1967.
26. Sintini I, Schwarz CG, Senjem ML, Reid RI, Botha H, Ali F, Ahlskog JE, Jack CR Jr, Lowe VJ, Josephs KA, Whitwell JL. Multimodal neuroimaging relationships in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;66:56-61.
27. Malpetti M, Passamonti L, Jones PS, Street D, Rittman T, Fryer TD, Hong YT, Vàsquez Rodriguez P, Bevan-Jones WR, Aigbirhio FI, O'Brien JT, Rowe JB. Neuroinflammation predicts disease progression in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(7):769-75.
28. Madetko-Alster N, Otto-Ślusarczyk D, Wiercińska-Drapała A, Kozirowski D, Szlufik S, Samborska-Ćwik J, Struga M, Friedman A, Alster P. Clinical Phenotypes of Progressive Supranuclear Palsy-The Differences in Interleukin Patterns. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15135.

29. Coughlin DG, Litvan I. Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;73:105-16.
30. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(9):42
31. Yarnall AJ, Burn DJ. Amantadine-induced myoclonus in a patient with progressive supranuclear palsy. *Age Ageing*. 2012;41(5):695-6.
32. Sale P, Stocchi F, Galafate D, De Pandis MF, Le Pera D, Sova I, Galli M, Foti C, Franceschini M. Effects of robot assisted gait training in progressive supranuclear palsy (PSP): a preliminary report. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:207.

12. Životopis

Rođena sam 29.01.2000. u Koprivnici. Osnovnu školu završavam u Umagu, a 2014. upisujem VIII. gimnaziju, Gimnaziju Tituša Brezovačkog u Zagrebu, koju završavam 2018. godine. Tokom srednje škole bavila sam se debatnom dvije godine u sklopu debatnog društva Titoš. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu koji završavam 2024.godine. Tokom fakulteta radila sam kao demonstrator na kolegiju Klinička propedeutika te kao vršnjačka edukatorica u sklopu projekta Pogled u Sebe studentske udruge CROMSIC, čiji sam bila aktivni član. Od 4.godine aktivno volontiram u Liniji za rijetke bolesti, studentske udruge u sklopu Hrvatskog saveza za rijetke bolesti, gdje sam na završnoj godini bila koordinatorica Human Resources tima. Član sam sekcije za psihijatriju i sudjelovala sam na međunarodnom kongresu o poremećajima prehrane kod muškaraca u listopadu 2023. U svoje slobodno vrijeme volim tenis, u sklopu kojeg sam radila u organizaciji ATP turnira u Umagu tri puta te učim strane jezike. Položila sam IELTS s razinom C2 engleskog, te govorim njemački na B2 razini, talijanski na A2 i francuski na A1 razini.