

Multisustavna atrofija

Todorić, Daniela

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:635231>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-12-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Daniela Todorčić

Multisustavna atrofija

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU

β -NGF	<i>beta nerve growth factor</i>
AFTs	testovi autonomne funkcije (<i>autonomic function tests</i>)
APOE	apolipoprotein E
BiPAP	dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom (<i>biphasic positive airway pressure</i>)
CHAT	kolin-acetiltransferaza
CNS	središnji živčani sustav
CPAP	kontinuirani pozitivni tlak zraka (<i>continuous positive airway pressure</i>)
CT	kompjutorizirana (računalna) tomografija
DBS	duboka mozgovna stimulacija (<i>deep brain stimulation</i>)
DNER	<i>Delta and Notch like epidermal growth factor-related receptor</i>
EIF4EBPI	<i>eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1</i>
ENK	enkefalin
FDG	fluorodeoksiglukoza
GABA	gama-aminomaslačna kiselina, inhibicijski neurotransmitor
GCI	glijalne citoplazmatske inkluzije, glijalna citoplazmatska tjelešca (Papp-Lantosova tjelešca)
GFAP	<i>glial fibrillary acidic protein</i>
GNI	glijalne nuklearne inkluzije
GPe	<i>globus pallidus pars externa</i>
GPI	<i>globus pallidus pars interna</i>
HCB	znak vrućeg prekrštenog peciva (<i>hot cross bun sign</i>)
LRRK2	<i>leucine-rich repeat kinase 2</i>
LT	Lewyjeva tjelešca
MBP	<i>myelin basic protein</i>
MR	magnetska rezonancija
MSA	multisustavna atrofija
MSA-C	multisustavna atrofija – cerebelarni oblik
MSA-P	multisustavna atrofija – parkinsonski oblik
MSA-QoL	<i>Multiple System Atrophy Quality of Life questionnaire</i>
MSC	mezenhimalne matične stanice (<i>mesenchymal stem cells</i>)
NCI	citoplazmatske inkluzije neurona (<i>neuronal cytoplasmic inclusion</i>)

NF-L	<i>neurofilament light polypeptide</i>
NNI	nuklearne inkluzije neurona (<i>neuronal nuclear inclusion</i>)
NNIPPS	<i>Neuroprotection and Natural History in Parkinson's Plus Syndromes</i>
OH	ortostatska hipotenzija
OPCA	olivopontocerebelarna atrofija
PB	Parkinsonova bolest
PDE-5	inhibitor fosfodiesteraze tipa 5, sildenafil
PNEE	poremećaj nevoljne emocionalne ekspresije
PSP	progresivna supranuklearna paraliza
RBD	poremećaj ponašanja povezan s REM spavanjem (<i>REM behavior disorder</i>)
RLS	sindrom nemirnih nogu (<i>restless legs syndrome</i>)
SDS	Shy-Dragerov sindrom
SLC1A4	<i>solute carrier family 1A4</i>
SN	<i>substantia nigra</i>
SNc	<i>substantia nigra pars compacta</i>
SND	strijatonigralna degeneracija
SNr	<i>substantia nigra pars reticulata</i>
SPM	statistička parametarska mapa (<i>statistical parametric mapping</i>)
SSRI	selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (<i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
STN	subtalamička jezgra
TNF- α	faktor tumorske nekroze alfa
TPPP	<i>tubulin polymerisation-promoting protein (p25α)</i>
UMSARS	<i>The Unified Multiple System Atrophy Rating Scale</i>
YOMSA	<i>young-onset MSA</i>

SADRŽAJ

POPIS KRATICA KORIŠTENIH U RADU.....	
SAŽETAK	
SUMMARY	
1. UVOD.....	1
2. MULTISUSTAVNA ATROFIJA TIJEKOM POVIJESTI.....	2
2.1. Multisustavna atrofijska – nazivlje	2
2.2. Dijagnostički kriteriji.....	3
3. EPIDEMIOLOGIJA.....	4
4. NEUROPATOLOGIJA.....	5
4.1. Makroskopske promjene	5
4.2. Histopatologija	5
4.2.1. Inkluzijska tjelešca	7
4.2.2. Gliozna	8
4.3. Shema stupnjevanja multisustavne atrofije.....	8
5. ETIOPATOGENEZA.....	9
5.1. Proteini α -sinuklein i p25 α	9
5.2. Protein tau	9
5.3. Oksidativni stres i neuroinflamacija	10
5.4. Genetski utjecaj na razvoj bolesti.....	10
6. KLINIČKA SLIKA.....	12
6.1. Parkinsonizam	12
6.2. Cerebelarni simptomi.....	13
6.3. Autonomni poremećaji.....	13
6.4. Piramidni simptomi	14
6.5. Znakovi upozorenja (<i>red flags</i>).....	14
6.6. Kognitivne sposobnosti.....	15
6.7. Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja.....	15

6.8.	Poremećaji sna.....	16
6.9.	Bol.....	17
7.	DIJAGNOZA.....	18
7.1.	Dijagnostički testovi	18
7.2.	Dijagnostički kriteriji.....	19
8.	LIJEČENJE.....	24
8.1.	Liječenje parkinsonizma	24
8.2.	Liječenje cerebelarnih simptoma.....	25
8.3.	Liječenje poremećaja autonomnog živčanog sustava.....	25
8.3.1.	Kardiovaskularni autonomni poremećaji.....	25
8.3.2.	Urogenitalni autonomni poremećaji.....	26
8.4.	Liječenje respiratornih i gastrointestinalnih simptoma.....	26
8.5.	Liječenje poremećaja ponašanja povezanih s REM spavanjem i depresije	27
8.6.	Lijekovi s neuroprotektivnim učinkom.....	27
8.7.	Zaključak.....	28
9.	PROGNOZA.....	29
10.	ZAHVALE.....	30
11.	LITERATURA.....	31
12.	ŽIVOTOPIS	36

SAŽETAK

Multisustavna atrofija

Autor: Daniela Todorić

Multisustavna atrofija (MSA) progresivna je neurološka bolest koja se odlikuje različitim simptomima te različitim kliničkim slikama, što je tijekom povijesti otežavalo njeno ispravno dijagnosticiranje i definiranje. Jednako pogađa oba spola, a prosječna dob pojavljivanja prvih simptoma obično je u šestom desetljeću života.

Razlikujemo dva podtipa bolesti. U MSA-C podtipu pronalazimo olivopontocerebelarnu atrofiju koja zahvaća donju olivarnu jezgru, pons i mali mozak, a u podtipu MSA-P strijatonigralnu degeneraciju u koju su uključeni *substantia nigra*, putamen, *nucleus caudatus* i *globus pallidus*. Zajedničko im je obilježje postojanje glijalnih citoplazmatskih inkluzijskih tjelešaca (GCI) koja su specifična za MSA, a sadrže α -sinuklein.

Bolest se očituje parkinsonizmom, cerebelarnim poremećajima (cerebelarnim sindromom), poremećajima autonomnog živčanog sustava te piramidnim simptomima. Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike, a pomoću dijagnostičkih kriterija dogovorenih 2007. godine koji se koriste i danas širom svijeta.

MSA je neizlječiva bolest, što znači da zasad ne postoji nikakva kurativna terapija, već se liječenje oslanja na simptomatsku terapiju koja nije specifična za MSA. Kako bi liječenje bilo što uspješnije, potreban je multidisciplinarni holistički pristup bolesnicima s naglaskom na ulogu neurologa. Prognoza bolesti je loša. Preživljenje bolesnika obično se kreće između 6 do 10 godina od trenutka pojave prvih simptoma. Većina bolesnika umire od iznenadne smrti (obično noću) te plućnih ili urinarnih infekcija.

Ključne riječi: α -sinuklein, autonomni živčani sustav, cerebelarni sindrom, multisustavna atrofija, olivopontocerebelarna atrofija, parkinsonizam, strijatonigralna degeneracija

SUMMARY

Multiple system atrophy

Author: Daniela Todoric

Multiple system atrophy (MSA) is a progressive neurological disorder, characterized by various symptoms and diverse clinical presentation. Consequently, it was historically poorly defined and often misdiagnosed. Both sexes are equally affected, and the initial symptoms most commonly occur in the sixth decade of life. Clinicians differentiate two subtypes of this disease. Olivopontocerebellar atrophy, which affects the inferior olivary nucleus, pons and cerebellum, is a typical finding in MSA-C subtype, whilst MSA-P subtype includes striatonigral degeneration, involving *substantia nigra*, putamen, *nucleus caudatus* and *globus pallidus*. Both subtypes have the presence of glial cytoplasmic inclusion bodies (GCIs) which are specific for MSA and composed of α -synuclein.

Clinically, patients usually present with parkinsonism, cerebellar disorders (cerebellar syndrome), autonomic nervous system disorders and pyramid symptoms. The diagnosis is made based on patient's history and clinical presentation, by widely used diagnostic criteria established in 2007.

MSA is currently an incurable disease. The only therapy is symptomatic and completely nonspecific. Optimal treatment requires a multidisciplinary, holistic approach, with an emphasis on the role of a neurologist. MSA has a poor prognosis, with mean survival between 6 to 10 years. Most of the patients die of a sudden death (usually during the night) or due to pulmonary and urinary tract infections.

Key words: α -synuclein, autonomic nervous system, cerebellar syndrome, multiple system atrophy, olivopontocerebellar atrophy, parkinsonism, striatonigral degeneration

1. UVOD

Multisustavna atrofija (MSA) progresivna je i rijetka neurološka bolest koja se odlikuje parkinsonizmom, cerebelarnim simptomima te poremećajima autonomnog živčanog sustava. Naziv je dobila upravo zbog širokog spektra simptoma koji se javljaju u oboljelih. Pripada skupini bolesti pod imenom "Parkinson-plus sindrom", a u koju se svrstava i demencija Lewyjevih tjelešaca (LT), progresivna supranuklearna paraliza, frontotemporalna lobarna degeneracija i kortikobazalna degeneracija. Zajedničke su im osobine bradikinezija, tremor, rigiditet i posturalna nestabilnost. Međutim, danas se u literaturi češće upotrebljava pojam "atipični parkinsonizam".

Tijekom prošlosti različite su kliničke slike ove bolesti bile odvojene kao zasebni entiteti pod posebnim nazivima (olivopontocerebelarna atrofija, ortostatska hipotenzija, Shy-Dragerov sindrom i strijatonigralna degeneracija), a 1969. napokon su prepoznate kao različite prezentacije iste bolesti i ujedinjene pod nazivom multisustavne atrofije.

Bolest je progresivna i trenutno ne postoji kurativna terapija te je liječenje u potpunosti usmjereno prema ublažavanju simptoma. Kako bi se pratio razvoj kliničke slike, razvijen je test UMSARS (*The Unified Multiple System Atrophy Rating Scale*) te upitnik MSA-QoL (*Multiple System Atrophy Quality of Life questionnaire*).

Otkriće α -sinukleina kao komponente GCI-ja bio je prekretnica i važan korak u istraživanjima neuropatogeneze ove bolesti. Međutim, potrebno je nastaviti istraživanja koja nastoje otkriti uzrok i objasniti razvoj ove bolesti jer je još uvijek mnogo nepoznanica i neodgovorenih pitanja čija bi pojašnjenja dovela do boljeg razumijevanja mehanizama nastanka MSA, a time i otvorila put prema učinkovitijim terapijskim metodama te možda čak i dovela do etiološkog liječenja. Takvo postignuće bilo bi od iznimne važnosti te bi moglo doprinijeti uspješnijem liječenju ostalih bolesti atipičnog parkinsonizma.

2. MULTISUSTAVNA ATROFIJA TIJEKOM POVIJESTI

2.1. Multisustavna atrofija – nazivlje

MSA je progresivna neurološka bolest koja se odlikuje različitim simptomima te različitim kliničkim slikama, što je tijekom povijesti otežavalo njeno ispravno dijagnosticiranje i definiranje. Od 1900. (kada dolazi do prvog prikaza slučaja MSA pod nazivom *olivopontocerebelarna atrofija*) do 1969. za ovu su bolest skovani različiti termini (Tablica 1) i tek Graham i Oppenheimer 1969. terminom *multisustavna atrofija* (*multiple system atrophy*) ujedinijuju dotad zasebne entitete (olivopontocerebelarnu atrofiju, ortostatsku hipotenziju, Shy-Dragerov sindrom i strijatonigralnu degeneraciju). (1)

Tablica 1. MSA – nazivlje tijekom povijesti

GODINA	AUTORI	NAZIV
1900.	Dejerine i Thomas	Olivopontocerebelarna atrofija (OPCA)
1925.	Bradbury i Egglestone	Ortostatska hipotenzija (OH)
1960.	Shy i Drager	Shy–Dragerov sindrom (SDS)
1960.	Adams, Van Bogaert i Van der Eecken	Strijatonigralna degeneracija (SND) (1, 2)
1969.	Graham i Oppenheimer	Multisustavna atrofija (MSA)

1989. Papp i njegovi suradnici dokazuju prisutnost glijalnih citoplazmatskih inkluzija (GCI ili Papp-Lantosova tjelešca) u mozgu bolesnika oboljelih od MSA. Navedene tubularne inkluzije u oligodendrocitima upravo su specifične za ovu bolest. (1)

1998. otkrićem α -sinukleina u glijalnim agregatima kod oboljelih od MSA uspostavlja se veza između multisustavne atrofije, Parkinsonove bolesti i demencije LT te time nastaje termin *α -sinukleinopatije*. (1)

2.2. Dijagnostički kriteriji

Velik problem multisustavne atrofije bilo je njeno neprepoznavanje i često pogrešno dijagnosticiranje zbog sličnosti Parkinsonovoj bolesti (PB) u ranim stadijima te drugim neurološkim poremećajima. Kako bi se ovakve pogreške uklonile ili njihova učestalost barem smanjila, Quinn 1989. uvodi prve kriterije za dijagnosticiranje MSA. Ti su kriteriji uključivali i tri stupnja vjerojatnosti da je osoba oboljela od MSA te kategoriju isključujućih kriterija, a Quinn je ujedno i definirao podtipove MSA-C (cerebelarni oblik MSA) i MSA-P (parkinsonski oblik MSA). (1, 3)

1998. u Minneapolisu održana je prva konsenzusna konferencija tijekom koje su ustanovljeni novi dijagnostički kriteriji, a isti su revidirani i pojednostavljeni 2007. tijekom druge takve konferencije. NNIPPS (*Neuroprotection and Natural History in Parkinson's Plus Syndromes*) 2008. predlaže dodatno pojednostavljene kriterije kako bi olakšali njihovu upotrebu tijekom velikih kliničkih istraživanja. (1)

3. EPIDEMIOLOGIJA

Ne postoji mnogo epidemioloških studija koje se bave incidencijom i prevalencijom MSA te je time njihovo precizno određivanje otežano. Jedno od istraživanja koje je iznijelo vrijedne podatke svakako je ono provedeno u Olmsted Countyju u Minnesoti od 1976. do 1990. U tom su se kohortnom istraživanju Bower i kolege bavili parkinsonizmom te pritom zabilježili 9 novih slučajeva MSA tijekom 15 godina promatranja koristeći konsenzusne dijagnostičke kriterije definirane 1998. Tako je prosječna procijenjena godišnja incidencija bila 0,6 na 100 000 osoba-godina. Međutim, u dobnoj skupini iznad 50 ta se brojka penjala na 3 na 100 000 osoba-godina. (4) O sličnoj incidenciji izvijestilo je i nacionalno istraživanje u Islandu (0,7). Standardizirana prema standardnoj europskoj populaciji Svjetske zdravstvene organizacije ta je incidencija iznosila 3,4/100 000, odnosno 7,8/100 000 kod osoba starijih od 40 godina. (1) Neka druga istraživanja također su sugerirala ukupnu stopu incidencije od 3/100 000. (3) Prevalencija MSA prema nekim izvorima procjenjuje se na 1,9-4,9/100 000 (1), dok drugi navode problem često pogrešnog dijagnosticiranja MSA te tvrde da bi te brojke mogle biti i veće. (5)

Kada je u pitanju distribucija fenotipa po kontinentima i državama, MSA-P pojavnošću dominira u Europi, SAD-u i Koreji, a MSA-C u Japanu. Za ove razlike među populacijama ne zna se točan uzrok, ali pretpostavlja se kako bi njihov izvor mogle biti epigenetske promjene. U prilog tome govore i rijetki prijavljeni slučajevi MSA s naočigled autosomno-dominantnim i autosomno-recesivnim obrascem nasljeđivanja. (1)

MSA jednako pogađa oba spola, a prosječna dob pojavljivanja prvih simptoma obično je u šestom desetljeću života. (1) Međutim, postoje i slučajevi pojavljivanja bolesti prije 40. godine života (YOMSA – *young-onset MSA*). (6)

O rizičnim i zaštitnim čimbenicima ne zna se mnogo. Istraživanje slučajeva i kontrola u Sjevernoj Americi pokazalo je povećan rizik obolijevanja od MSA zbog radne izloženosti organskim otapalima, pesticidima, plastičnim monomerima, aditivima i metalima, a jedno istraživanje u Europi izvijestilo je o povećanom riziku obolijevanja kod osoba koje su se bavile agrikulturom. Međutim, nijedan rezultat istraživanja nije bio reproducibilan te do danas nije dokazana neosporna i čvrsta povezanost nijednog čimbenika s povećanjem ili smanjenjem rizika obolijevanja od MSA. (1, 7)

4. NEUROPATHOLOGIJA

U MSA-C podtipu pronalazimo olivopontocerebelarnu degeneraciju koja zahvaća donju olivarnu jezgru, pons i mali mozak, a u podtipu MSA-P strijatonigralnu degeneraciju u koju su uključeni *substantia nigra*, putamen, *nucleus caudatus* i *globus pallidus*. (5) Iako su oba oblika klinički dosta različita, zajedničko im je obilježje postojanje glijalnih citoplazmatskih inkluzija (GCI) koje su specifične za MSA.

4.1. Makroskopske promjene

MSA-C makroskopski se odlikuje smanjenjem veličine i mase malog mozga, a cerebelarna bijela tvar promijenjene je boje. Presjeci samog velikog mozga obično ne otkrivaju neke veće promjene, ali su *substantia nigra* i *locus ceruleus* često blijedi, a promjene se vide i u donjoj olivarnoj jezgri koja je zamučena. Zahvaćen je i pons koji je značajno smanjene veličine. (1, 8)

MSA-P odlikuje se drukčijim makroskopskim promjenama. Na presjecima velikog mozga uočava se atrofija te tamna promjena boje putamena. Mali mozak i strukture moždanog debla obično su normalna izgleda, jedino su *substantia nigra* i *locus ceruleus* vidljivo blijedi. (1)

Kortikalne promjene mozga nisu svojstvene nijednom podtipu MSA. (1)

4.2. Histopatologija

Glavna histopatološka obilježja MSA selektivni su gubitak neurona i aksonalna degeneracija, specifične stanične inkluzije i glijoza. Stupanj i distribucija gubitka neurona i raspored celularnih inkluzija ovise o podtipu MSA.

MSA-P, kao što je spomenuto, uključuje strijatonigralnu degeneraciju koja je naizraženija u dorzolateralnom kaudalnom putamenu i kaudalnoj jezgri. Prisutan je gubitak GABA-ergičnih neurona pozitivnih na kalcineurin, a očuvani su neuroni pozitivni na kolin-acetiltransferazu (CHAT). Dorzolateralna *substantia nigra pars compacta* (SNc) obilježena je gubitkom pigmentiranih dopaminergičnih neurona. Oštećen je i *globus pallidus* i

subtalamička jezgra (STN), ali oštećenja talamusa nisu dosad zamijećena. Degeneracijom je pogođen i izravni i neizravni put. Projekcijski neuroni koji sintetiziraju inhibicijski neurotransmitter GABA i neuropeptid tvar P i čiji aksoni završavaju u GPi-u (*globus pallidus pars interna*) i SNr-u (*substantia nigra pars reticulata*) i oblikuju izravni put, oštećeni su zajedno s projekcijskim neuronima koji sintetiziraju GABA-u i neuropeptid enkefalin (ENK) i čiji aksoni završavaju u GPe (*globus pallidus pars externa*) te oblikuju neizravni put. (1)

MSA-C podtip u manjoj mjeri pogađa SN i *locus ceruleus* za razliku od MSA-P, a gubitak neurona zahvaća Purkinjeove stanice kore malog mozga i vermisa, *nucleus dentatus*, *basis pontis* te inferiornu olivarnu jezgru. Gubitak Purkinjeovih stanica ponekad je veći u vermisu nego u kori maloga mozga. (1)

Oštećenja koja pogađaju dorzalnu jezgru vagusa, intermedijolateralni rog kralježnične moždine i Onufovu jezgru (*nucleus Onufrowicz*) prisutna su kod oba podtipa MSA. Kod MSA s minimalnim promjenama gubitak neurona uglavnom je ograničen na SN te *locus ceruleus*. (1, 9)

Iako se smatralo da MSA rijetko zahvaća koru velikog mozga, neka istraživanja (Tsuchiya i sur., 2000.; Su i sur., 2001.) opisuju gubitak neurona i u motornoj kori velikog mozga. (10) Neke analize sugeriraju i hipokampalnu atrofiju koja bi za MSA mogla imati karakterističan uzorak te se koristiti kao metoda razlikovanja od PB, ali podatci o tome nedovoljni su i malobrojni. (11) U pojedinim slučajevima pronađena su i oštećenja primarnog olfaktornog korteksa te donjih motoneurona. (1, 12, 13)

Jedno od obilježja MSA upravo je autonomna disfunkcija. Lezije zahvaćaju kolinergične neurone dorzalne motorne jezgre vagusa i ventrolateralni dio *nucleus ambiguus*, medularne i pontomedularne jezgre te jezgre ponsa. Oštećenja obuhvaćaju i hipotalamus, simpatičke preganglijske neurone intermedijolateralnog roga torakolumbalne kralježnične moždine (povezano s ortostatskom hipotenzijom), a urogenitalni i seksualni poremećaji vezani su s promjenama u parasimpatičkim preganglijskim neuronima kralježnične moždine. (1, 3)

MSA zahvaća i periferni živčani sustav. To se najviše ogleda u agregatima α -sinukleina u neuronima simpatičkih ganglija i u citoplazmi Schwannovih stanica, a dokazana su i smanjenja broja nemijelinskih vlakana. (1)

Kod oboljelih od MSA otkriven je i gubitak mijelina, ali nije jasno je li do njega došlo zbog gubitka neurona ili je pak njegov uzrok primaran. (1)

4.2.1. Inkluzijska tjelešca

Prisutnost glijalnih citoplazmatskih inkluzijskih tjelešaca (Papp-Lantosova tjelešca) siguran je znak MSA. Međutim, kod oboljelih pronalazimo i glijalne nuklearne inkluzije (GNI), citoplazmatske inkluzije neurona (NCI) i nuklearne inkluzije neurona (NNI). Iako se GCI mogu pojaviti u bilo kojem području, ipak ih najviše pronalazimo na mjestima velika gubitka neurona, a njihov broj i pojava vezani su i s duljinom trajanja bolesti te stupnjem progresije bolesti. NCI i NNI i njihova rasprostranjenost nisu povezani s rasporedom glijalnih citoplazmatskih inkluzijskih tjelešaca te ih uglavnom nalazimo u putamenu, SN-u, inferiornoj olivarnoj jezgri, motornom korteksu, dentatnom girusu te jezgrama ponsa. (1, 3)

GCI su citoplazmatski agregati pogrešno složenih proteina u oligodendrocitima. Mogu biti različita oblika, a sastavljeni su od α -sinukleina (β i γ -sinukleini nisu prisutni), ubikvitina i drugih multifunkcionalnih proteina. Tjelešca su imunoreaktivna i na normalni tau (za razliku od Alzheimerove bolesti za koju je karakterističan fosfolirani protein tau), α i β -tubuline te p62. Filamenti i tubuli agregata nasumično su i labavo povezani, promjer im varira od 15 do 40 nm, a mogu biti zavijeni ili ravni. Sve vrste oligodendrocita (interfascikularni oligodendrociti i perineuronski sateliti) jednako su zahvaćene. Ove inkluzije u tkivima pronalazimo zahvaljujući izoenzimu II ugljikove anhidraze te Leu-7 (CD 57 ili HNK-1). GCI mogu biti i u bijeloj i sivoj tvari mozga, a njihova se količina povećava s duljinom trajanja bolesti. Gustoća GCI pokazuje korelaciju sa stupnjem atrofije i gubitka neurona. Važno je istaknuti kako *substantia nigra* odstupa od dosad navedenih pravila – gustoća GCI smanjena je unatoč velikom gubitku neurona tog područja. To ukazuje na moguće postojanje drugih čimbenika koji utječu na oštećenja neurona. (1)

GNI su manje česti od GCI, ne pronalaze se uvijek te su štapićaste morfologije, a NCI i NNI uvijek su prisutni te oboje pronalazimo u približno istim dijelovima CNS-a. NCI su kompaktna ili difuzna inkluzije u citoplazmi neurona sastavljene od nasumično raspoređenih granuliranih filamenata promjera 18-28 nm, a NNI pronalazimo u obliku nepravilnih tankih gusto zbijenih fibrila. Neka su istraživanja pokazala kako bi pojava NNI mogla prethoditi pojavi NCI (Nishie i sur., 2004.; Wakabayashi i sur., 2005.). (1)

Protein p25 α ili TPPP (*tubulin polymerisation-promoting protein*) fosfoprotein je povezan s mijelinizacijom. Njegovo abnormalno nakupljanje u oligodendrocitima u oboljelih od MSA moglo bi biti uzrok oštećenja mijelina te agregacije α -sinukleina koja potom uslijedi. Ove pretpostavke idu u prilog tezi da je MSA primarna oligodendrogliopatija s glijalnim citoplazmatskim inkluzijskim tjelešcima. (1, 3)

4.2.2. Gliozna

Područja s patološkim promjenama pokazuju astrocitnu gliozu i aktivaciju mikroglije kao reakciju na gubitak neurona. Što je veći stupanj astroglioze, to je veći stupanj i opseg neurodegeneracije. Pritom u strijatonigralnim i olivopontocerebelarnim strukturama možemo pronaći GFAP (*glial fibrillary acidic protein*) pozitivne astrocite. Aktivacija mikroglije doprinosi neurodegeneraciji. (1)

4.3. Shema stupnjevanja multisustavne atrofije

Uzimajući u obzir sve morfološke i histopatološke promjene koje se pronalaze u oboljelih od MSA, uspostavljena je shema prema kojoj se ocjenjuje stupanj progresije strijatonigralne degeneracije i olivopontocerebelarne atrofije. SND i OPCA podijeljeni su u četiri stupnja od 0 do III. SND III + OPCA I odgovara MSA-P podtipu, a OPCA III + SND I tipični su za MSA-C podtip. (1)

5. ETIOPATOGENEZA

5.1. Proteini α -sinuklein i p25 α

Protein p25 α je fosfoprotein povezan s mijelinizacijom i stabilizacijom mikrotubula, a fiziološki se nalazi u mijelinskim ovojcima vezan s MBP (*myelin basic protein*). Međutim, u bolesnika oboljelih od MSA ovaj protein nalazimo u oligodendrocitima gdje prethodi pojavi α -sinuklein agregata predstavljajući mogući uzrok pojave GCI. Pritom se MBP degradira. Sve ove promjene vode oligodendroglijalnoj disfunkciji i razvoju bolesti. Međutim, abnormalno nakupljanje α -sinukleina odvija se i u citoplazmi i jezgri neurona (NCI i NNI). Zato se pretpostavlja kako bi se razvoj MSA mogao odvijati dvama putevima. Jedan mehanizam predstavljala bi GCI oligodendrogliopatija sa sekundarnom neurodegeneracijom, a drugi α -sinukleinopatija neurona (NNI, NCI). (1)

Kako α -sinuklein dolazi do oligodendrocita i dovodi do poremećene funkcije stanica, još uvijek nije posve jasno. Jedna od pretpostavki sugerira ektopično podrijetlo α -sinukleina te širenje poput prionskog proteina (14), a moguća translokacija iz neurona u oligodendrocite uključivala bi prelazak ovog proteina, koji je u normalnim okolnostima isključivo citoplazmatski protein, u ekstracelularni prostor, gdje je njegova prisutnost uistinu i dokazana u brojnim istraživanjima (Lee, 2008.; Lee i sur., 2010.; Desplats i sur., 2009.; Hansen i sur., 2011.). Daljnja istraživanja trebala bi također uključiti mehanizme agregacije ovih proteina te njihovo uspoređivanje s mehanizmima nastanka agregata ostalih α -sinukleinopatija. (1)

5.2. Protein tau

Protein tau u MSA nalazi se u nefosfoliranom obliku suprotno hiperfosfoliranom tau prisutnom u drugim neurodegenerativnim bolestima. Njegova akumulacija u oligodendrocitima mogla bi biti uzrokovana staničnim stresom ili nedostatkom kontakta aksona i glije (dokazana prisutnost tau proteina u kulturi tkiva u kojoj oligodendrociti nisu imali kontakt s aksonima). Kako GCI sadrže i druge proteine povezane sa staničnim stresom (npr. ubikvitin), teorija oligodendroglijalnog stresa mogla bi također biti ispravna. Učinak tau proteina na razvoj bolesti još je uvijek nerazjašnjen. (1)

5.3. Oksidativni stres i neuroinflamacija

Oksidativni stres predložen je kao jedan od mehanizama povećanog nastanka α -sinuklein agregata te progresije bolesti. Pritom nastali slobodni radikali oštećuju različite dijelove stanice. Međutim, oksidativni stres vjerojatno nije jedini mehanizam odgovoran za agregaciju α -sinukleina. (1)

Neuroinflamacija vjerojatno je bitna u razvoju MSA, što potvrđuju i neka istraživanja koja sugeriraju važnost uloge polimorfizama gena uključenih u mehanizam neuroinflamacije, ali još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno prethodi li ona gubitku stanica neurona ili je pak odgovor na gubitak stanica. Pogrešno smotan α -sinuklein aktivira mikrogliju klasičnim aktivacijskim putem koji uključuje proupalne molekule poput interleukina i faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α). U kliničkim pokusima na životinjama upravo je inhibicija aktivacije mikroglije spriječila razvoj gubitka neurona. (1, 15)

5.4. Genetski utjecaj na razvoj bolesti

Iako se MSA smatra sporadičnom bolesti, neka genetska istraživanja ukazuju na moguće postojanje obiteljskog oblika MSA koji bi odgovarao monogenskom nasljednom obrascu, a Vidal i njegovi suradnici 2010. iznijeli su rezultate istraživanja koji su pokazali veliku učestalost parkinsonizma kod rodbine prvog stupnja bolesnika oboljelih od MSA. (16) Međutim, pozitivna obiteljska anamneza PB nije se pokazala povećanim rizikom obolijevanja od MSA. Učestalije pojavljivanje MSA u određenim obiteljima rijetko je, ali moguće, no u samo je jednoj obitelji dijagnoza MSA patološki potvrđena i dokazana kod više od jednog člana obitelji. (1) Kod jedne njemačke obitelji opisan je i autosomno-dominantan obrazac nasljeđivanja MSA. (17)

U posljednja dva desetljeća otkriveno je nekoliko genskih lokusa povezanih s povećanim rizikom obolijevanja od MSA. Najviše je proučen SNCA lokus na dugom (q) kraku kromosoma 4 koji kodira α -sinuklein, ali dosad nijedna varijanta ovog gena nije pokazala značajnu povezanost s MSA. Nedavna istraživanja pokazuju da bi mutacije gena COQ2, koji kodira enzim važan u biosintezi koenzima Q10, mogle biti povezane s povećanim rizikom obolijevanja od MSA, što vrijedi i za familijalne i sporadične oblike bolesti. (1)

Iako postoje dokazi o povezanosti gena za APOE (apolipoprotein E) s rizikom razvoja nekih drugih bolesti koje pripadaju Parkinson-plus sindromu, nije dokazan njegov utjecaj na nastanak MSA. (18)

Neki od gena koji bi mogli biti vezani s nastankom MSA uključuju SQSTM1, SLC1A4 (*solute carrier family 1A4*), G2019S-LRRK2 (*leucine-rich repeat kinase 2*) i EIF4EBPI (*eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1*). (1, 9, 10) Kako su produkti ovih gena uključeni u mehanizam oksidativnog stresa, ove bi pretpostavke išle u prilog teoriji da je oksidativni stres uključen u etiopatogenezu MSA. Nadalje, polimorfizmi gena uključenih u nastanak neuroinflamacije (npr. geni za interleukin 1A, interleukin 1B, interleukin 8, alfa-1-antikimotripsin i TNF- α) također su pokazali pozitivnu povezanost s obolijevanjem od MSA. (1, 3)

6. KLINIČKA SLIKA

MSA karakteriziraju dvije velike skupine motornih simptoma – parkinsonizam i cerebelarna ataksija. Te su skupine ujedno osnova za podjelu MSA u dva podtipa: MSA-P i MSA-C. 60-82 % bolesnika u vrijeme postavljanja dijagnoze ima dominantno izražen akinetički rigidni parkinsonizam koji ne odgovara na terapiju levodopom (MSA-P), a 10-30 % slučajeva u vrijeme dijagnosticiranja obilježeno je dominantnim cerebelarnim simptomima (MSA-C). Urogenitalni i kardiovaskularni autonomni poremećaji pojavljuju se kao početni simptomi u 5-30 % slučajeva bolesnika oboljelih od MSA. Smatra se da erektilna disfunkcija u muškaraca i dispareunija u žena u većini slučajeva prethode motornim simptomima, ali je učestalost ovih poremećaja velika u dobnoj populaciji koju zahvaća MSA, što onemogućava upotrebu ovih simptoma za rano prepoznavanje i dijagnosticiranje multisustavne atrofije. Ponekad respiratorni stridor može biti rano i jedino kliničko obilježje mjesecima, pa i godinama, prije razvijanja potpune kliničke slike MSA. Epizode nalik moždanom udaru i tranzitornim ishemijskim atakama također mogu biti način na koji se MSA prezentira u ranom stadiju, no takva rana prezentacija rijetko se viđa. (1)

Barem 50 % bolesnika onesposobljeno je ili osuđeno na kretanje u kolicima već u prvih pet godina od nastanka početnih simptoma. Medijan preživljenja iznosi 9,8 godina, ali postoje velike varijacije ovisno o pojedinim slučajevima, pa nekolicina bolesnika preživi i više od 15 godina od trenutka razvoja prvih simptoma. (3, 5)

6.1. Parkinsonizam

87-98 % svih bolesnika s MSA prije ili poslije razvit će parkinsonizam neovisno o kojem je podtipu bolesti riječ. Karakteriziraju ga akinezija, rigidnost i posturalna nestabilnost, ali pojava tremora nije toliko učestala kao u PB te se samo 8 % bolesnika prezentira klasičnim tremorom u mirovanju poput valjanja pilula. Govor je u oba podtipa MSA poremećen, ali u MSA-P je on drhtav i promukao, što je uzrokovano hipokinetičkim i distoničkim poremećajima. Česti padovi tijekom prve godine bolesti mogu ukazivati na MSA, ali je njihova pojava rjeđa nego kod progresivne supranuklearne paralize. (1, 3)

Iako se parkinsonizam kod bolesnika s MSA opisuje kao rezistentan na liječenje L-dopom, i do 83 % bolesnika zapravo pokazuje dobar inicijalan odgovor, ali je taj učinak

prolazan. Samo tri godine nakon postavljanja dijagnoze broj bolesnika koji imaju korist od liječenja dopaminergičkom terapijom izuzetno je smanjen. (1, 21)

6.2. Cerebelarni simptomi

Ataktičan hod na širokoj osnovi razvije 36-64 % svih bolesnika s MSA. Od ostalih cerebelarnih simptoma mogu biti prisutni kinetička ataksija, disdijadohokineza (otežano izvršavanje brzih naizmjeničnih pokreta), ataksična dizartrija (najčešće rastavljanje riječi na slogove s primjetnim pauzama), intencijski tremor i poremećena okulomotorika (nistagmus). (1)

6.3. Autonomni poremećaji

Autonomni poremećaji važna su skupina simptoma koji se pojavljuju u MSA. Seksualni poremećaji česti su kod oboljelih od MSA-a te se smatra da erektilna disfunkcija i dispareunija u velikom broju slučajeva prethode svim ostalim simptomima bolesti. Hitna (urgentna) inkontinencija prisutna je u 73 % slučajeva kao najčešći urinarni simptom, a zatim slijedi nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura koje se pojavljuje u 48 % bolesnika. Stresna inkontinencija pojavljuje se u 57 % žena oboljelih od MSA. Inkontinencije su često pogrešno dijagnosticirane i povezane s uvećanjem prostate i prolapsom maternice, pa velik broj bolesnika biva podvrgnut raznim kirurškim zahvatima s nezadovoljavajućim rezultatima. (1)

Kako bi se dijagnosticirala ortostatska hipotenzija povezana s MSA, mora postojati pad sistoličkog krvnog tlaka za minimalno 30 mmHg ili pad dijastoličkog krvnog tlaka od najmanje 15 mmHg. Također je česta pojava sinkopa vezanih s posturalnim promjenama, a u dodatne karakteristične simptome svrstavaju se i vrtoglavice, mučnina, slabost, palpitacije, drhtanje, glavobolje te bol koji se opisuje kao *coat hanger pain*. Ortostatska hipotenzija prisutna je u velikog broja bolesnika već na samom početku bolesti. Uz nju je često povezana postprandijalna hipotenzija te noćna hipertenzija. (1, 22)

Respiratorni simptomi uključuju stridor, poremećaje disanja povezane sa spavanjem, respiratornu insuficijenciju, nenamjerne uzdahe i dahtanje. Inspiratorni stridor uglavnom se pojavljuje u napredovalim oblicima bolesti te se smatra negativnim prognostičkim znakom. (1)

Gastrointestinalni simptomi prisutni su u 82 % bolesnika s MSA. Jedan od najčešćih kronična je konstipacija koja se pojavljuje u trećine bolesnika. Česta je disfagija koja povećava rizik za nastanak aspiracijske pneumonije, a smatra se da je želučano pražnjenje također poremećeno. (1)

Od ostalih autonomnih simptoma česta je prisutnost anhidroze i hipohidroze te hladnih ruku zbog poremećene cirkulacije. Kod dijela bolesnika uočeni su poremećaji zjenica s teškoćama u akomodaciji oka. (1)

6.4. Piramidni simptomi

Rezultati jednog istraživanja ukazuju na to da se piramidni simptomi češće pojavljuju u MSA-C podtipu bolesti nego u MSA-P. Hiperrefleksija i pozitivan Babinski znak bili su prisutni u određenom dijelu bolesnika. Međutim, izrazito izraženi piramidni simptomi, kao što je značajna piramidna slabost, trebali bi navesti na sumnju u ispravnu dijagnozu MSA te ukazati na potrebu razmatranja diferencijalne dijagnoze. (1, 23)

6.5. Znakovi upozorenja (*red flags*)

Znakovi upozorenja (*red flags*) simptomi su i znakovi koji bi trebali navesti kliničare da posumnjaju na moguću dijagnozu MSA. Uvršteni su u dijagnostičke kriterije tijekom druge konsenzusne konferencije.

Ubrzano kliničko pogoršanje bolesti (*wheelchair sign*) obično podrazumijeva tešku kliničku sliku i ovisnost o drugima unutar 10 godina od postavljanja dijagnoze MSA. Odvija se brže u podtipu MSA-P. (1)

Stalni, ponavljajući padovi tijekom tri godine od trenutka nastanka prvih simptoma obično ukazuju na posturalnu nestabilnost te bacaju sumnju na postojanje MSA kod takvih bolesnika. (1)

Abnormalno držanje u MSA uključuje kamptokormiju, Pisa sindrom, antekolis i kontrakture šaka i/ili stopala pod uvjetom da su odsutni Dupuytrenova kontraktura i artritične deformacije. Kamptokormija je savijanje (fleksija) dijela leđa prema naprijed i može biti pasivno ispravljena. Pisa sindrom podrazumijeva lateralno savijanje trupa koje može uključivati i glavu i vrat. (24) Antekolis pak u bolesnika s MSA označava fleksiju vrata prema naprijed koja otežava govor, vid i hranjenje. (1)

Bulbarna disfunkcija (pretežno disfonija, disfagija, dizartrija) zahvaća 30-50 % slučajeva MSA i obično se razvija tijekom prve tri godine razvoja bolesti. To pomaže razlikovanju MSA od PB kod koje tek mali broj bolesnika ima ove simptome te se oni uglavnom razvijaju tijekom dužeg vremenskog perioda (obično 10 godina). (1)

Trećina bolesnika s MSA ima poremećaj nevoljne emocionalne ekspresije (PNEE; emocionalna inkontinencija) koji se najčešće prezentira neprimjerenim i nekontroliranim plakanjem, a rjeđe je u pitanju nekontroliran smijeh. Iako je emocionalna inkontinencija rijetka u bolesnika oboljelih od PB, pojavljuje se u relativno velikom broju slučajeva oboljelih od progresivne supranuklearne paralize (oko 30 % bolesnika), pa je potreban oprez pri razlikovanju MSA od PSP. (1, 25)

Nevoljni duboki uzdasi te stridor (osobito stridor tijekom noći) također spadaju u ovu skupinu znakova upozorenja.

6.6. Kognitivne sposobnosti

Iako se demencija može pojaviti u bolesnika oboljelih od MSA, s obzirom na to da je ona u kombinaciji s parkinsonizmom i autonomnim poremećajima mnogo češća kod demencije LT, njena prisutnost mogla bi govoriti protiv dijagnoze MSA ili barem sugerirati dodatan oprez pri dijagnosticiranju te potrebu za razmatranjem diferencijalne dijagnoze. Demencija u oboljelih od MSA odlikuje se poremećajima pamćenja i pažnje te poteškoćama vizualno-prostorne percepcije. Moguća je prisutnost ideomotorne apraksije (nemogućnost zamišljanja i reproduciranja jednostavnih svakodnevnih gesti). (1)

Halucinacije u oboljelih od MSA rijetke su te bi njihova prisutnost mogla uputiti na postojanje neke druge bolesti. Međutim, u slučaju da se ipak pojave kod bolesnika s MSA, najvjerojatniji je uzrok njihova nastanka dopaminergička terapija. (1)

6.7. Mentalni poremećaji i poremećaji ponašanja

Velik broj bolesnika s MSA suočava se s anksioznošću i depresijom, a oko 5 % njih potvrdilo je postojanje suicidalnih misli. (26) Postotak slučajeva MSA s depresijom varira ovisno o primijenjenom dijagnostičkom alatu, a vjerojatno se kreće između 40 i 80 %. Kada se osvrnemo na anksioznost, najčešće je prisutna fobična anksioznost i njena je pojava češća nego kod nekih drugih oblika cerebelarnih ataksija. (1)

Dio bolesnika prezentira se agresivnim ponašanjem i neracionalnim strahom. (27)

6.8. Poremećaji sna

Poremećaji sna oboljelih od MSA uključuju:

- poremećaj ponašanja povezan s REM spavanjem (RBD – *REM behavior disorder*)
- kraće i isprekidano spavanje
- prekomjernu pospanost tijekom dana
- sindrom nemirnih nogu
- poteškoće s disanjem koje utječu na spavanje.

Poremećaj ponašanja povezan s REM spavanjem (RBD) karakteriziran je odsutnošću mišićne atonije, a snovi se očituju raznim motoričkim aktivnostima, npr. govorom, udaranjem, vrištanjem i sl. Češće se odvija pred jutro, a nerijetko uzrokuje ozljede bolesnika ili njihovih partnera. Smatra se blagim oblikom ako se pojavljuje jednom mjesečno ili rjeđe, umjerenim ako je to češće od jednom mjesečno, ali rjeđe od jednom tjedno, a teškim oblikom ako se događa češće od jednom tjedno i ako bolesnici imaju ozljede od udaraca i padova. Nema razlika u pojavi ovog poremećaja između MSA-P i MSA-C. Velik broj bolesnika uopće se ne sjeća ovih epizoda pa je u postavljanju sumnje na RBD važna heteroanamneza. Neka istraživanja sugeriraju ranu pojavu ovih simptoma, godinama prije razvoja pune kliničke slike MSA. (1, 28)

Općenito je kvaliteta sna bolesnika s MSA značajno smanjena. Velik broj oboljelih pati od isprekidana sna i poremećaja uspavljivanja (nesanice). (29) Dio bolesnika ima prekomjernu pospanost tijekom dana, ali ona bi mogla biti povezana s postojanjem ostalih poremećaja spavanja. (1)

Sindrom nemirnih nogu (RLS – *restless legs syndrome*) karakterizira potreba pomicanja nogu kako bi se osoba riješila osjećaja neugode u nogama. Pojavljuje se u svim položajima te može ometati uspavljivanje. Ponekad su zahvaćene ruke i trup. (1)

Noćni stridor, novonastalo ili pojačano hrkanje te opstruktivna apneja poteškoće su s disanjem koje utječu na spavanje i pojavljuju se u bolesnika s MSA (1, 30), a noćna iznenadna smrt jedan je od najčešćih uzroka smrti u oboljelih od ove bolesti. Smatra se da bi za ovaj događaj moglo biti odgovorno nastajanje ventrikularnih srčanih aritmija potaknutih progresivnom hipoksemijom. (1)

6.9. Bol

Otpribike polovina bolesnika s MSA tuži se na bol, a obično je riječ o bolovima reumatskog porijekla, senzornim bolovima, bolovima zbog abnormalnog držanja (npr. antekolisa) ili bolovima mješovita porijekla. Ženski spol i diskinezije uzrokovane levodopom predstavljaju rizični čimbenik za nastanak bola. (1, 31)

Coat hanger pain pojam je koji opisuje bolove vrata koji se šire prema okcipitalnom dijelu glave te ramenima, a pojavljuju se kod onog dijela bolesnika koji pate od ortostatske hipotenzije. Ovaj se bol obično pogoršava tijekom jutra te pri toplinama, a nestaje mirnim ležanjem na ravnoj podlozi. (1, 32)

7. DIJAGNOZA

1998. održana je prva konsenzusna konferencija tijekom koje su ustanovljeni novi dijagnostički kriteriji koji su naslijedili Quinnove kriterije iz 1989., a isti su revidirani i pojednostavljeni 2007. tijekom druge takve konferencije. Općenito govoreći, dijagnoza MSA temelji se na anamnezi i kliničkoj slici, a vođena postojanjem konsenzusnih kriterija zahtijeva provođenje određenih pretraga. Važno je napomenuti da nijedan dijagnostički test ne može definitivno potvrditi postojanje MSA. (3)

7.1. Dijagnostički testovi

Testovi autonomne funkcije (AFTs – *autonomic function tests*) provode se kako bi se otkrili simptomi koji narušavaju kvalitetu života i zahtijevaju terapijsku intervenciju. Izvodi se test na nagibnom stolu (*table-tilt test*), a također je važno mjeriti tlak pri stajanju kako bi se utvrdio pad tlaka i postojanje ortostatske hipotenzije (OH). Kao što je spomenuto, pad sistoličkog tlaka za 30 mmHg ili više i/ili pad dijastoličkog tlaka za minimalno 15 mmHg, kriteriji su za utvrđivanje OH. Iako se ovaj test tipično provodi tijekom tri minute, kod nekih je bolesnika korisno produljeno trajanje testa od 10 min jer je utvrđeno da se kod dijela bolesnika pad tlaka pojavljuje nakon isteka početne tri minute. (1, 3, 33)

Potrebno je ispitati funkciju mokraćnog mjehura te detaljno anamnestički istražiti sve simptome. Hitna inkontinencija karakteristična je za MSA. Korisno je ultrazvukom utvrditi postoji li rezidualni volumen u mokraćnom mjehuru, a ako je potrebno, može se pribjeći i kateterizaciji. Videourodinamika pokazat će promjene tipične za MSA. U ranom stadiju prisutna je hiperrefleksija mišića detruzora, često udružena s abnormalnom funkcijom sfinktera. Međutim, napredovanjem bolesti gubi se hiperrefleksija detruzora te pojavljuje atonija mokraćnog mjehura. Elektromiografija sfinktera može pokazati spontanu aktivnost i produljeno trajanje akcijskog potencijala kod bolesnika koji nemaju simptome urogenitalne disfunkcije, ali rezultati ovog testa nedovoljno su specifični za MSA te se slične pojave uočavaju i u mnogim drugim stanjima. (3)

Ispitivanja cerebrospinalnog likvora ne dovode do značajnijih nalaza koji bi bili specifični za MSA, pa je ovu invazivnu pretragu bolje izbjegavati ako je to moguće. (3)

Međutim, u novije vrijeme pojavile su se indicije da bi neki biomarkeri cerebrospinalnog likvora (NF-L, tau protein, DNER i β -NGF) mogli biti koristan prognostički znak te pomoć u razlikovanju MSA od PB. (34, 35)

Nalazi kompjutorizirane tomografije (CT) mogu biti normalni u bolesnika s MSA, ali se u polovine oboljelih ipak pronalazi atrofija moždanog debla i malog mozga, a ponekad, iako jako rijetko, i korteksa velikog mozga. (3)

MR nalazi (T2 slike) mogu otkriti hipointenzitet putamena i hiperintenzitet periputamena (*rim sign*), atrofiju moždanog debla i strukture *pedunculus cerebellaris medius* te znak vrućeg prekrštenog peciva (HCB – *hot cross bun sign*). HCB je hiperintenzitet u ponsu u obliku križa i iako je tipičan za MSA, nije specifičan za ovu bolest. Osjetljivost je ovih pokazatelja oko 80 %. (3, 36) Postoje neke indicije da bi MR nalazi mogli biti dobar pokazatelj razvoja MSA prije pojave bilo kakvih značajnijih simptoma te time pospješiti rano otkrivanje ove bolesti. (37)

Diffusion kurtosis imaging (DKI) može biti koristan u razlikovanju podtipa MSA-C od spinocerebelarnih ataksija i sporadične ataksije odrasle dobi nepoznata uzroka. (38)

Vežanje dopaminergičkog D2-receptora može se utvrditi metodama PET i SPECT i obično je smanjeno u bolesnika oboljelih od MSA. Bolesnici s PB imaju normalno ili povišeno vežanje, pa se ono može koristiti za razlikovanje ove dvije bolesti. (3) U svrhu razlikovanja MSA i PSP moglo bi poslužiti promatranje perfuzije talamusa i malog mozga koristeći SPECT jer su na tim područjima uočene statistički značajne razlike između ove dvije bolesti. (39)

SPECT-om ili PET-om možemo pronaći presinaptičku nigrostrijatalnu dopaminergičku denervaciju, a PET/CT pretraga fluorodeoksiglukozom (FDG) pokazuje hipometabolizam u strijatumu, moždanom deblu i malom mozgu kod bolesnika s MSA. U kombinaciji sa SPM (*statistical parametric mapping*) analizom ima povećanu osjetljivost (do 95 %) te je korisna pri diferencijalnim dijagnozama. (3)

7.2. Dijagnostički kriteriji

Kako su dijagnostički kriteriji dogovoreni na prvoj konsenzusnoj konferenciji bili presloženi za svakodnevnu kliničku upotrebu, bilo je potrebno revidirati te kriterije te ih pojednostavniti, ali i unaprijediti. Rezultati druge konsenzusne konferencije objavljeni su

2008. te se tada doneseni kriteriji koriste i danas diljem svijeta, a razvrstani su u tri sljedeće kategorije:

- kriterije za dijagnozu moguće multisustavne atrofije
- kriterije za dijagnozu vjerojatne multisustavne atrofije
- kriterije za dijagnozu definitivne multisustavne atrofije.

Dijagnoza definitivne MSA postavlja se na osnovi neuropatološkog nalaza. Potrebno je dokazati rasprostranjenost GCI pozitivnih na α -sinuklein u kombinaciji s neurodegenerativnim promjenama strijatonigralnog ili olivopontocerebelarnog tipa. (1)

Vjerojatna MSA definira se kao sporadična, progresivna i s dobi očitovanja prvih simptoma iznad 30 godina, a karakteriziraju je autonomni poremećaji urogenitalnog ili kardiovaskularnog tipa s parkinsonizmom (koji slabo reagira na liječenje levodopom) ili cerebelarnim sindromom (Tablica 2). (1)

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu vjerojatne multisustavne atrofije (1, 40)

<p>SPORADIČNA, PROGRESIVNA TIJEKA, NASTUP PRVIH SIMPTOMA U DOBI > 30 GODINA</p> <p>Uz opisane karakteristike mora postojati:</p>
<p>Autonomni poremećaj koji uključuje urinarnu inkontinenciju (uz erektilnu disfunkciju kod muškaraca) ili ortostatski pad krvnog tlaka unutar tri minute od ustajanja (pad od minimalno 30 mmHg za sistolički i minimalno 15 mmHg za dijastolički tlak)</p>
<p>I JEDAN OD DVA SLJEDEĆA UVJETA:</p>
<p>Parkinsonizam koji slabo reagira na liječenje levodopom (bradikinezija i rigidnost, tremor i posturalna nestabilnost)</p>
<p>ILI</p>
<p>Cerebelarni sindrom (ataksija hoda i cerebelarna dizartrija, ataksija udova ili cerebelarni poremećaj okulomotorike)</p>

Dijagnoza moguće MSA (Tablica 3) postavlja se ako uz parkinsonizam ili cerebelarni sindrom postoji barem jedan pokazatelj koji bi sugerirao moguću disfunkciju autonomnog živčanog sustava. Dodatan uvjet, koji mora biti zadovoljen, postojanje je barem jednog od sljedećih obilježja:

- Babinski znak s hiperrefleksijom ili stridor (mogući MSA-P ili MSA-C)
 - brza progresija parkinsonizma; slab odgovor na liječenje levodopom; posturalna nestabilnost unutar tri godine od početka motornih simptoma; ataksija hoda, cerebelarna dizetrija, ataksija udova ili cerebelarni poremećaj okulomotorike; disfagija unutar pet godina od početka motornih simptoma; atrofiya putamena, strukture *pedunculus cerebellaris medius*, ponsa ili malog mozga dokazana MR-om; hipometabolizam putamena, moždanog debla ili malog mozga dokazan FDG-PET-om (mogući MSA-P)
 - parkinsonizam (bradikinezija i rigidnost); atrofiya putamena, strukture *pedunculus cerebellaris medius* ili ponsa dokazana MR-om; presinaptička nigrostrijatalna dopaminergička denervacija dokazana SPECT-om ili PET-om (mogući MSA-C).
- (1, 40)

Tablica 3. Kriteriji za dijagnozu moguće multisustavne atrofije (1, 40)

<p>SPORADIČNA, PROGRESIVNA TIJEKA, NASTUP PRVIH SIMPTOMA U DOBI > 30 GODINA</p> <p>Uz opisane karakteristike mora postojati:</p>
<p>Barem jedan pokazatelj autonomnog poremećaja (neobjašnjena urinarna urgencija, učestalo ili nepotpuno pražnjenje mokraćnog mjehura, erektilna disfunkcija kod muškaraca ili značajan ortostatski pad krvnog tlaka koji ne zadovoljava uvjete opisane u kriterijima za vjerojatni MSA) + barem jedno dodatno obilježje navedeno popisom u prethodnom tekstu</p> <p style="text-align: center;">I JEDAN OD DVA SLJEDEĆA UVJETA:</p>
<p>Parkinsonizam (bradikinezija i rigidnost, tremor i posturalna nestabilnost)</p>

ILI

Cerebelarni sindrom (ataksija hoda i cerebelarna dizartrija, ataksija udova ili cerebelarni poremećaj okulomotorike)

Znakovi upozorenja (*red flags*) simptomi su i znakovi koji bi trebali navesti kliničare na moguću dijagnozu multisustavne atrofije ili na sumnju u postojanje MSA. Uvršteni su u dijagnostičke kriterije upravo tijekom druge konsenzusne konferencije kako bi liječnicima olakšali odabir bolesnika koji zahtijevaju dodatna promatranja i pretrage. (1) Navedeni su u tablici 4.

Tablica 4. Znakovi upozorenja („red flags“) (1)

OBILJEŽJA KOJA SUGERIRAJU MOGUĆU DIJAGNOZU MSA-A	OBILJEŽJA KOJA SMANJUJU VJEROJATNOST TOČNOSTI DIJAGNOZE MSA-A
Orofacijalna distonija	Tremor u mirovanju poput valjanja pilula
Antekolis	Klinički značajna neuropatija
Kamptokormija i/ili Pisa sindrom	Halucinacije neizazvane lijekovima
Kontrakture šaka ili stopala	Početak simptoma u dobi iznad 75 godina
Uznapredovala disfonija	Pozitivna obiteljska anamneza ataksije ili parkinsonizma
Uznapredovala dizartrija	Lezije bijele tvari karakteristične za multiplu sklerozu
Novonastalo ili pogoršano hrkanje	Demencija

Hladne šake i stopala	
Patološki smijeh ili plač	
Posturalni ili akcijski (kinetički) tremor	
Nevoljno uzdisanje	

Postoje kritičari ovih dijagnostičkih kriterija donesenih 2007. koji ističu kako bi oni trebali biti revidirani na osnovi najnovijih dokaza. Time bi se postavili novi kriteriji koji bi omogućili ranije postavljanje dijagnoze MSA. Kao primjer koji bi podržao zahtjev za promjenu ovih kriterija, često se ističe pozitivna obiteljska anamneza parkinsonizma i ataksija navedena kao obilježje koje smanjuje vjerojatnost točnosti dijagnoze MSA, a koja u svjetlu novih istraživanja zapravo često pozitivno korelira s pojavom MSA. (41)

8. LIJEČENJE

MSA je neizlječiva bolest, što znači da zasad ne postoji nikakva kauzalna terapija, već se liječenje oslanja na simptomatsku terapiju koja nije specifična za MSA. Kako bi njen učinak bio što bolji, potreban je multidisciplinarni pristup liječenju s naglaskom na ulogu neurologa. (1) Slijedi pregled metoda liječenja najčešćih simptoma MSA.

8.1. Liječenje parkinsonizma

Parkinsonizam izražen u bolesnika s MSA uglavnom ne odgovara na liječenje levodopom. Iako dio bolesnika na samom početku ima koristi od ovog liječenja, taj učinak s vremenom nestaje. Terapija se započinje sporom titracijom doze od 100 mg levodope tri puta dnevno do 250 mg četiri puta dnevno u bolesnika koji dobro reagiraju na lijek, a kombinira se s inhibitorima periferne dopa dekarboksilaze. U slučaju nuspojava agonisti dopamina mogli bi biti korisni kod dijela bolesnika, ali njihova upotreba ne smatra se terapijom izbora te bi pristup ovim lijekovima trebao biti individualan i pažljivo razmotren. Potreban je oprez kod ukidanja levodope u bolesnika kod kojih lijek nije bio učinkovit. Naime, kod njih je pokazano da mogu patiti od značajnog pogoršanja simptoma zbog ustezanja lijeka. (1)

Antikolinergici i amantadin uglavnom pokazuju slab učinak. (1)

Doze levodope od 600 mg dnevno ponekad imaju učinak na kamptokormiju, a u njenom liječenju može se koristiti injekcija botulinum toksina u ravni trbušni mišić (*musculus rectus abdominis*). Botulinum toksin učinkovit je u liječenju fokalne distonije, ali se ne preporuča u bolesnika s antekolisom zbog mogućnosti nastanka teške disfagije. (1, 3)

Nefarmakološko liječenje parkinsonizma temelji se na radnoj terapiji, pomagalima pri kretanju, ortozama, udobnim cipelama i adaptaciji doma (kako bi se minimizirala mogućnost pada). Redovna fizioterapija preporuča se kako bi se smanjio rizik nastanka kontraktura te zadržala mobilnost. Potrebno je razmotriti uvođenje govorne terapije kako bi se poboljšala dizartrijska, a ona ponekad ima utjecaja i na disfagiju. (1, 42)

Kada govorimo o neurokirurškim zahvatima, duboka mozgovna stimulacija (DBS – *deep brain stimulation*) mogla bi biti učinkovita kod nekih bolesnika, ali se trenutno ne primjenjuje rutinski. (1, 3)

8.2. Liječenje cerebelarnih simptoma

Za liječenje cerebelarnih simptoma trenutno nije dostupan nijedan lijek. Ponekad se koriste klonazepam (benzodiazepin), gabapentin (antikonvulziv) i buspiron (parcijalni agonist serotoninских receptora) kako bi se uklonili ili smanjili određeni cerebelarni simptomi. Naglasak je na palijativnoj terapiji, a posebno na radnoj i govornoj terapiji te neurorehabilitaciji jer su oni jedina su prava mogućnost ublažavanja cerebelarne ataksije. (1)

8.3. Liječenje poremećaja autonomnog živčanog sustava

8.3.1. Kardiovaskularni autonomni poremećaji

Kako bi se kontrolirali simptomi kardiovaskularnog autonomnog poremećaja (OH), korisno je bolesnike naučiti prepoznati presinkopalne simptome kako bi na vrijeme:

- čučnuli, trup nagnuli prema naprijed i stisnuli mišiće trbuha
- prekrížili noge te stisnuli sve mišiće na nogama, trbuhu i stražnjici
- primili jednom šakom drugu šaku te snažno vukli. (1, 43)

Brze promjene položaja, naprezanje tijekom mokrenja i defekacije, izlaganje visokim temperaturama i intenzivan fizički napor treba izbjegavati, a preporučeno je piti dovoljno vode, povećati unos soli (ako to zdravstveno stanje dopušta) te koristiti kompresivne čarape i abdominalni steznik. U liječenju ortostatske hipotenzije također se primjenjuju fludrokortizon (0,1 do 0,4 mg dnevno), dezmopresin (također smanjuje nokturiju i poboljšava spavanje) i agonisti α -adrenergičkih receptora (midodrin 10 mg *per os* 3 puta dnevno). (1)

Kako noću tekućina iz edematoznih tkiva prelazi u krvne žile, nastaje ekspanzija volumena te noćna hipertenzija. Ona dalje dovodi do natriureze i nokturije, što dodatno pogoršava OH ujutro. Podizanje uzglavlja kreveta pod kutem od 30 stupnjeva, obrok jedan sat prije spavanja, transdermalni nitroglicerinski flasteri i klonidin pomažu u kontroliranju noćne hipertenzije. (1, 44, 45) Jedno istraživanje pokazalo je kako bi za noćnu hipertenziju mogla biti korisna primjena losartana u dozi od 50 mg prije spavanja. (1)

Postprandijalna hipotenzija definira se kao pad sistoličkog tlaka za 20 mmHg ili više tijekom dva sata od konzumiranja obroka. Kako bi se izbjegla, preporuča se potpuni prekid ili smanjenje konzumacije alkohola te izbjegavanje obroka bogatih ugljikohidratima. Oktreotid,

analog somatostatina, mogao bi ublažiti postprandijalnu hipotenziju, ali potrebna su dodatna ispitivanja. (1, 3)

8.3.2. Urogenitalni autonomni poremećaji

Kako su u oboljelih od MSA urinarne infekcije česte te dodatno ugrožavaju bolesnike, važno je brzo prepoznati svaku takvu infekciju te započeti primjenu antibiotika prema antibiogramu. Antimuskarinski lijekovi, poput oksibutinina te tolterodina, pomažu ublažiti urinarnu inkontinenciju koja nastaje zbog hiperrefleksije mišića detruzora. (1)

100 mL rezidualnog volumena u mokraćnom mjehuru granica je za početak liječenja retencije mokraće. Suprapubična kateterizacija smatra se najboljim dugoročnim rješenjem. Također se razmatra upotreba agonista muskarinskih receptora te blokatora alfa-1 adrenergičkih receptora. (1, 46)

Urokirurški kirurški zahvati trebali bi se izbjegavati jer je njihov učinak nezadovoljavajuć i prolazan, a komplikacije su česte. (1, 3)

Sildenafil (PDE-5 – inhibitor fosfodiesteraze tipa 5) pokazao se učinkovitim u liječenju erektilne disfunkcije muškaraca s MSA, ali može pogoršati OH, pa je potreban oprez. Koristi se i injekcija alprostadila (vazodilatacijski prostaglandin) u slučaju neuspjeha oralne terapije sildenafilom, a moguće nuspojave uključuju prijelaz, krvarenja, infekcije i osjećaj pečenja tijekom vaginalne penetracije. Penilne proteze također su opcija kada farmakološko liječenje ne daje zadovoljavajuće rezultate. (1, 47)

Ne postoji preporučeno ni dovoljno ispitano liječenje seksualne disfunkcije kod žena oboljelih od MSA. Međutim, zabilježena je primjena sildenafilu u žena kao pomoć u stimulaciji klitorisa, što bi se potencijalno moglo koristiti. (48)

8.4. Liječenje respiratornih i gastrointestinalnih simptoma

Rano zbrinjavanje respiratornih simptoma i komplikacija važno je kako bi se smanjio morbiditet i mortalitet bolesnika s MSA. Za liječenje stridora uglavnom se koristi jedna od sljedećih opcija:

- operacija larinksa (lateralizacija glasnica, kordektomija, laserska aritenoidektomija)
- aplikacija botulinum toksina u aduktore glasnica

- CPAP (kontinuirani pozitivni tlak zraka) ili BiPAP (dvofazna ventilacija pozitivnim tlakom)
- traheostomija. (1, 49)

Traheostomija vjerojatno ne smanjuje rizik za nastanak iznenadne smrti, a utjecaj primjene CPAP-a na smrtni ishod nije dovoljno poznat. (49) Za ublažavanje poremećaja disanja povezanih sa spavanjem preporuča se spavanje u lateralnom položaju. (1)

Kako bi se spriječio razvoj aspiracijske pneumonije u disfagičnih bolesnika, važno je naučiti pravilnu tehniku gutanja te koristiti ugušćivače tekuće hrane (npr. med ili farmaceutski zgušnjivač) za rijetke i slabo viskozne napitke. (1)

Za liječenje kronične konstipacije (pojavljuje se kod jedne trećine bolesnika) preporuča se tjelovježba, povećan unos vode i vlakana te osmotski laksativi u rezistentnim slučajevima. (1)

8.5. Liječenje poremećaja ponašanja povezanih s REM spavanjem i depresije

Bolesnici s poremećajima ponašanja povezanim s REM spavanjem mogu se liječiti klonazepamom u niskim dozama (0,5-1 mg), ali njegova primjena mora biti ograničena na one koji nemaju stridor i apneje u snu jer on dodatno pogoršava te simptome. Kao dobra zamjena može se koristiti melatonin. (1, 50)

Ne postoje zadovoljavajuća istraživanja koja ispituju farmakološko liječenje depresije u bolesnika s MSA. Međutim, poznato je kako bi se triciklički antidepresivi trebali izbjegavati jer mogu pogoršati OH i retenciju mokraće. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI – *selective serotonin reuptake inhibitor*) mogli bi biti lijekovi izbora te bi se trebala razmotriti njihova primjena. (1)

8.6. Lijekovi s neuroprotektivnim učinkom

Mnoga istraživanja lijekova koji bi modificirali bolest nisu dala zadovoljavajuće rezultate (npr. ispitivanja riluzola i razagilina). Postoje indicije da bi lijekovi skupine SSRI (posebno fluoksetin) mogli imati pozitivan neuroprotektivan učinak, ali potrebna su daljnja istraživanja. Smatrano je da bi hormon rasta mogao imati pozitivan učinak, ali takva istraživanja dosad nisu dala značajne rezultate. (1)

Svi dosad postignuti pretklinički rezultati, koji su pokazivali neuroprotektivan učinak određenih lijekova, uglavnom doživljavaju neuspjeh pri pokušaju reprodukcije istraživanja na ljudima. Nije poznat točan uzrok toga, ali pretpostavlja se da bi djelomičan uzrok tomu mogli biti neuroinflamacija, oksidativni stres i oštećenja mitohondrija. Potrebno je dodatno istražiti i ulogu intravenskih imunoglobulina, koji su u nekim istraživanjima dali pozitivne rezultate zbog svojih protuupalnih učinaka (1), te autoložnih mezenhimalnih matičnih stanica (aMSC – *autologous mesenchymal stem cells*) čija se intratekalna primjena uglavnom pokazala sigurnom, a mogla bi imati važan učinak modifikacije tijeka ove bolesti. (51)

8.7. Zaključak

Mnoga istraživanja terapijskih učinaka lijekova na MSA trenutno su u tijeku, a najveći cilj definitivno bi trebao biti pronalazak učinkovite kurativne terapije. Iako trenutno ne postoje zadovoljavajući rezultati, budućnost bi mogla donijeti nadu za sve bolesnike oboljele od MSA.

9. PROGNOZA

Prognoza MSA prilično je loša. Preživljenje bolesnika obično se kreće između 6 do 10 godina od trenutka pojave prvih simptoma. Medijan preživljenja iznosi 9,8 godina, ali postoje velike varijacije ovisno o pojedinim slučajevima, pa nekolicina bolesnika preživi i više od 15 godina od nastupanja prvih simptoma. Međutim, takvi se slučajevi smatraju rijetkima. (1, 5)

Neki simptomi dodatno pogoršavaju kliničku sliku, smanjuju kvalitetu života oboljelih od MSA te povećavaju rizik dodatnih komplikacija, a time i smrti. Npr. retencija urina povećava rizik razvoja urinarnih infekcija i uroseptičkih komplikacija, a disfagija dovodi do razvoja aspiracijske pneumonije te može zahtijevati postavljanje nazogastrične sonde ili perkutane endoskopske gastrostome. (1)

Većina bolesnika umire od iznenadne smrti (obično noću) te plućnih ili urinarnih infekcija. Paraliza glasnica često se navodi kao moguć uzrok iznenadne smrti zbog izazivanja laringealne opstrukcije i stridora. (1, 52)

Poodmakla dob u vrijeme pojave prvih simptoma te prezentiranje motornih simptoma prije simptoma autonomnih poremećaja pokazali su se kao moguć pokazatelj bržeg razvijanja kliničke slike koje posljedično dovodi do ranije nepokretnosti i ovisnosti o invalidskim kolicima. Neka istraživanja navode ranu uznapredovalu autonomnu disfunkciju (posebno ortostatsku hipotenziju) kao negativan prognostički čimbenik. Parkinsonski oblik bolesti i ženski spol također se dovode u vezu s negativnom prognozom multisustavne atrofije, iako neka istraživanja pokazuju povezanost ženskog spola s dužim ukupnim preživljenjem. (1, 53) Cerebelarni oblik bolesti te kasniji razvoj kardiovaskularnog autonomnog poremećaja ponekad se ističu kao pozitivni prognostički čimbenici. (1, 54-56)

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Srđani Telarović na bezgraničnoj podršci i pomoći te trudu koji je uložila tijekom mog pisanja diplomskog rada. Njene riječi ohrabrenja bile su snažan poticaj i velika motivacija. Hvala joj i na uloženom vremenu, znanju i razumijevanju koje je uvijek bila spremna pokazati.

Zahvaljujem i svojoj obitelji koja mi je od malih nogu bila stalna i čvrsta potpora. Njihovo prihvaćanje, podrška i vjera u mene uvijek su bili izvor volje i motivacije da izdržim i ostvarim svoje ciljeve. Veliko hvala i mom Zvoni na svim neprospavanim satima koje je probdio uz mene tijekom mog učenja i priprema za ispite. Njegova prisutnost i pruženi oslonac bili su neizmjerena i nezamjenjiva snaga bez koje bi ovaj izabrani put bio teži.

Željela bih zahvaliti i svojim prijateljima i kolegama, a posebno Anji, Kristini i Sandri koje su uvijek bile spremne udijeliti savjet i iskreno mišljenje te nesebično pružiti pomoć.

11. LITERATURA

1. Wenning GK, Fanciulli A, editors. Multiple system atrophy. Wien: Springer; 2014. p. 198.
2. Lauren R. Raymond Adams: a life of mind and muscle. New York: Oxford University Press; 2009.
3. Granata R, Wenning GK. Multiple System atrophy. In: Colosimo C, Riley DE, Wenning GK, editors. Handbook of atypical parkinsonism. New York: Cambridge University Press; 2011. p. 27-57.
4. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology*. 1997;49(5):1284-8.
5. O'Dowd S, Healy D, Bradley D. Parkinsonism-Plus Syndromes. In: Hardiman O, Doherty CP, Elamin M, Bede P, editors. Neurodegenerative Disorders [Internet]. 2nd ed. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 181-198. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-23309-3_10
6. Kim H, Jeon B. Young-onset multiple system atrophy: Its rarity and heterogeneity. *Mov Disord*. 2019;34(7):1085-6.
7. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol*. 2004;3(2):93-103.
8. Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, Lees AJ, Houlden H, Revesz T, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2012;38(1):4-24. doi: 10.1111/j.1365-2990.2011.01234.x
9. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: A review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 1997;12(2):133-47.
10. Tsuchiya K, Ozawa E, Haga C, Watabiki S, Ikeda M, Sano M, et al. Constant involvement of the Betz cells and pyramidal tract in multiple system atrophy: a clinicopathological study of seven autopsy cases. *Acta Neuropathol*. 2000;99(6):628-36. doi: 10.1007/s004010051173
11. Wang N, Zhang L, Yang H, Luo X, Fan G. Do multiple system atrophy and Parkinson's disease show distinct patterns of volumetric alterations across hippocampal subfields? An exploratory study. *Eur Radiol*. 2019;29(9):4948-56. doi: 10.1007/s00330-019-06043-9
12. Kovács T, Papp MI, Cairns NJ, Khan MN, Lantos PL. Olfactory bulb in multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2003;18(8):938-42. doi: 10.1002/mds.10466

13. Sima AAF, Caplan M, D'Amato CJ, Pevzner M, Furlong JW. Fulminant multiple system atrophy in a young adult presenting as motor neuron disease. *Neurology*. 1993;43(10):2031-2031. doi: 10.1212/wnl.43.10.2031
14. Koga S, Dickson DW. Recent advances in neuropathology, biomarkers and therapeutic approach of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):175-84.
15. Kaufman E, Hall S, Surova Y, Widner H, Hansson O, Lindqvist D. Proinflammatory Cytokines Are Elevated in Serum of Patients with Multiple System Atrophy. *PLoS ONE*. 2013;8(4):e62354. doi: 10.1371/journal.pone.0062354
16. Vidal J-S, Vidailhet M, Derkinderen P, Tzourio C, Alperovitch A. Familial aggregation in atypical Parkinson's disease: a case control study in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol*. 2010;257(8):1388-93. doi: 10.1007/s00415-010-5638-9
17. Wullner U. Probable multiple system atrophy in a German family. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(6):924-5. doi: 10.1136/jnnp.2003.025155
18. Sabir MS, Blauwendraat C, Ahmed S, Serrano GE, Beach TG, Perkins M, et al. Assessment of APOE in atypical parkinsonism syndromes. *Neurobiol Dis*. 2019;127:142-6. doi: 10.1016/j.nbd.2019.02.016
19. Riboldi GM, Palma J, Cortes E, Iida MA, Sikder T, Henderson B, et al. Early-onset pathologically proven multiple system atrophy with LRRK2 G2019S mutation. *Mov Disord*. 2019;34(7):1080-2. doi: 10.1002/mds.27710
20. Soma H, Yabe I, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H. Associations between multiple system atrophy and polymorphisms of SLC1A4, SQSTM1, and EIF4EBP1 genes. *Mov Disord*. 2008;23(8):1161-7. doi: 10.1002/mds.22046
21. Boesch SM. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(3):300-3. doi: 10.1136/jnnp.72.3.300
22. Asahina M, Vichayanrat E, Low DA, Iodice V, Mathias CJ. Autonomic dysfunction in parkinsonian disorders: assessment and pathophysiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):674-80. doi: 10.1136/jnnp-2012-303135
23. Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba J-P, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: Final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord*. 2010;25(15):2604-12. doi: 10.1002/mds.23192
24. Colosimo C. Pisa syndrome in a patient with multiple system atrophy. *Mov Disord*. 1998;13(3):607-9. doi: 10.1002/mds.870130342
25. Menza MA, Cocchiola J, Golbe LI. Psychiatric Symptoms in Progressive Supranuclear Palsy. *Psychosomatics*. 1995;36(6):550-4. doi: 10.1016/S0033-3182(95)71610-3
26. Benrud-Larson LM, Sandroni P, Schrag A, Low PA. Depressive symptoms and life satisfaction in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2005;20(8):951-7. doi: 10.1002/mds.20450

27. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, Barone P, Avarello TP, Bottacchi E, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO study. *J Neurol*. 2010;257(1):5-14. doi: 10.1007/s00415-009-5255-7
28. Iranzo A, Santamaria J, Rye DB, Valdeoriola F, Marti MJ, Munoz E, et al. Characteristics of idiopathic REM sleep behavior disorder and that associated with MSA and PD. *Neurology*. 2005;65(2):247-52. doi: 10.1212/01.wnl.0000168864.97813.e0
29. Gama RL, Távora DG, Bomfim RC, Silva CE, de Bruin VM, de Bruin PFC. Sleep disturbances and brain MRI morphometry in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy – a comparative study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010;16(4):275-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.01.002
30. Heo SJ, Kim JS, Lee BJ, Park D. Isolated stridor without any other sleeping breathing disorder diagnosed using drug-induced sleep endoscopy in a patient with multiple system atrophy: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19745. doi: 10.1097/MD.00000000000019745
31. Rana AQ, Qureshi AR, Siddiqui O, Sarfraz Z, Rana R, Shtilbans A. Prevalence of pain in atypical parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;266(9):2093-102. doi: 10.1007/s00415-018-9049-7
32. Mathias CJ, Mallipeddi R, Bleasdale-Barr K. Symptoms associated with orthostatic hypotension in pure autonomic failure and multiple system atrophy. *J Neurol*. 1999;246(10):893-8. doi: 10.1007/s004150050479
33. Pavy-Le Traon A, Piedvache A, Perez-Lloret S, Calandra-Buonaura G, Cochen-De Cock V, Colosimo C, et al. New insights into orthostatic hypotension in multiple system atrophy: a European multicentre cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):554-61. doi: 10.1136/jnnp-2014-309999
34. Constantinescu R, Rosengren L, Eriksson B, Blennow K, Axelsson M. Cerebrospinal fluid neurofilament light and tau protein as mortality biomarkers in parkinsonism. *Acta Neurol Scand*. 2019;140(2):147-56. doi: 10.1111/ane.13116
35. Santaella A, Kuiperij HB, van Rumund A, Esselink RAJ, van Gool AJ, Bloem BR, et al. Inflammation biomarker discovery in Parkinson's disease and atypical parkinsonisms. *BMC Neurol*. 2020;20(1):26. doi: 10.1186/s12883-020-1608-8
36. Portet M, Filyridou M, Howlett DC. Hot cross bun sign. *J Neurol*. 2019;266(10):2573-4. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09439-1>
37. Mestre TA, Gupta A, Lang AE. MRI signs of multiple system atrophy preceding the clinical diagnosis: the case for an imaging-supported probable MSA diagnostic category. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(4):443-4. doi: 10.1136/jnnp-2014-309645
38. Ito K, Ohtsuka C, Yoshioka K, Maeda T, Yokosawa S, Mori F, et al. Differentiation Between Multiple System Atrophy and Other Spinocerebellar Degenerations Using Diffusion Kurtosis Imaging. *Acad Radiol*. 2019;26(11):e333-9. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.12.015>

39. Alster P, Niececki M, Kozirowski DM, Cacko A, Charzyńska I, Królicki L, et al. Thalamic and cerebellar hypoperfusion in single photon emission computed tomography may differentiate multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(30):e16603. doi: 10.1097/MD.00000000000016603
40. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
41. Stankovic I, Quinn N, Vignatelli L, Antonini A, Berg D, Coon E, et al. A critique of the second consensus criteria for multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2019;34(7):975-84. doi: 10.1002/mds.27701
42. Pérez-Soriano A, Cámara A, Compta Y. Setting in motion physiotherapy for MSAP. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;67:72-73. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.10.025
43. Adamec I, Habek M. Vodič za pacijente s ortostatskom hipotenzijom [pamphlet]. Zagreb: Klinički bolnički centar Zagreb; 2016.
44. Mazza A, Ravenni R, Antonini A, Casiglia E, Rubello D, Pauletto P. Arterial hypertension, a tricky side of Parkinson's disease: physiopathology and therapeutic features. *Neurol Sci*. 2013;34(5):621-7. doi: 10.1007/s10072-012-1251-2
45. Shibao C, Gamboa A, Abraham R, Raj SR, Diedrich A, Black B, et al. Clonidine for the Treatment of Supine Hypertension and Pressure Natriuresis in Autonomic Failure. *Hypertension*. 2006;47(3):522-6. doi: 10.1161/01.HYP.0000199982.71858.11
46. Ito T, Sakakibara R, Yasuda K, Yamamoto T, Uchiyama T, Liu Z, et al. Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: When does it occur and how do we manage it? *Mov Disord*. 2006;21(6):816-23. doi: 10.1002/mds.20815
47. Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:S224-32. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70820-X
48. Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, et al. Bladder, Bowel, and Sexual Dysfunction in Parkinson's Disease. *Park Dis*. 2011;2011:1-21. doi: 10.4061/2011/924605
49. Cortelli P, Calandra-Buonaura G, Benarroch EE, Giannini G, Iranzo A, Low PA, et al. Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology*. 2019;93(14):630-9. doi: 10.1212/WNL.00000000000008208
50. Boeve B. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med*. 2003;4(4):281-4. doi: 10.1016/s1389-9457(03)00072-8
51. Singer W, Dietz AB, Zeller AD, Gehrking TL, Schmelzer JD, Schmeichel AM, et al. Intrathecal administration of autologous mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Neurology*. 2019;93(1):e77-87. doi: 10.1212/WNL.00000000000007720

52. Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Papatsoris AG, Papapetropoulos N, Mash DC. Causes of death in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(3):327-9. doi: 10.1136/jnnp.2006.103929
53. Coon EA, Nelson RM, Sletten DM, Suarez MD, Ahlskog JE, Benarroch EE, et al. Sex and gender influence symptom manifestation and survival in multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2019;219:49-52. doi: 10.1016/j.autneu.2019.04.002
54. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: A meta-analysis. *Neurology*. 1997;48(2):384-93. doi: 10.1212/wnl.48.2.384
55. Schulz JB, Klockgether T, Petersen D, Jauch M, Muller-Schauenburg W, Spieker S, et al. Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with 123IBZM-SPECT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(9):1047-56. doi: 10.1136/jnnp.57.9.1047
56. Petrovic IN, Ling H, Asi Y, Ahmed Z, Kukkle PL, Hazrati L-N, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: A diagnostic catch. *Mov Disord*. 2012;27(9):1186-90. doi: 10.1002/mds.25115

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17. 9. 1994. u Imotskom. Tamo sam završila Osnovnu školu *Stjepan Radić* i Prirodoslovno-matematičku gimnaziju dr. Mate Ujevića. Tijekom osnovnoškolskog i gimnazijskog obrazovanja sudjelovala sam na brojnim županijskim, regionalnim i državnim natjecanjima. Maturirala sam 2013. godine kada sam i upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.