

AUTONOMNI ŽIVČANI SUSTAV

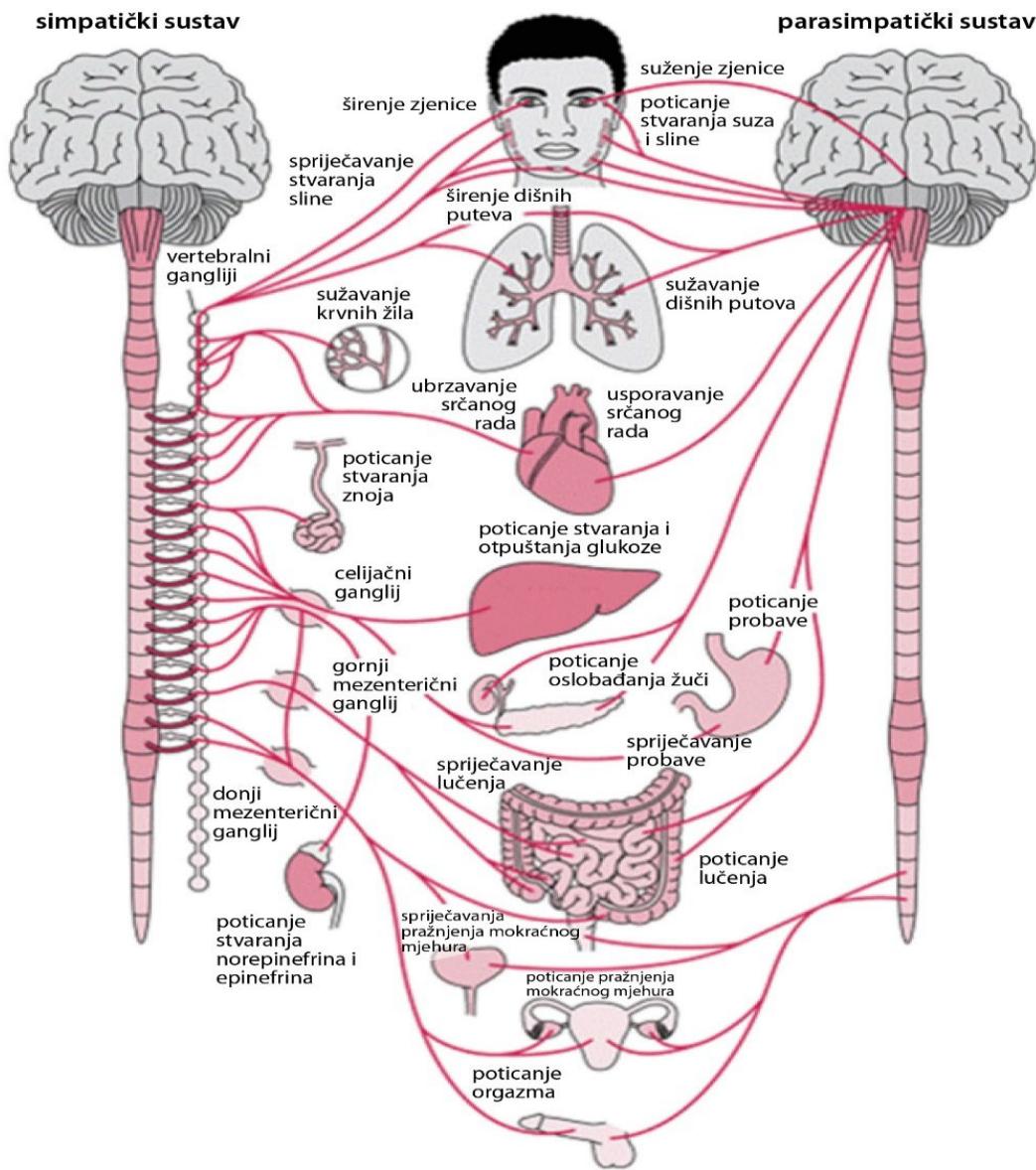
Anatomija, fiziologija, testovi, specifični i genetski poremećaji

1.1 Anatomija autonomnog živčanog sustava¹

Živčani sustav čovjeka dijeli se na dva velika dijela: **središnji živčani sustav** koji čine možak i kralježnična moždina, te **periferni živčani sustav** koji čini prostrana mreža spinalnih i perifernih živaca koji su spojeni s mozgom i kralježničnom moždinom. Oba sustava funkcioniraju zajedno na način da živci iz perifernog sustava ulaze i postaju dio središnjeg živčanog sustava i obrnuto. Središnji živčani sustav **djeluje kao kontrolno središte** koji sadržava **središte za osjetne podatke, motoričke podatke, te za ujedinjavanje podataka**. Periferni **živčani sustav** se dijeli na somatski živčani sustav i autonomni živčani sustav.

- **Somatski živčani sustav** se odnosi na vrstu živčanih vlakana kojima uspostavljamo svojevoljnu kontrolu nad kretanjem kostiju, zglobova i skeletnih mišića.
- **Autonomni živčani sustav** je dio perifernog živčanog sustava. Radi se o sustavu koji kontrolira procese u našem tijelu koji se odvijaju **automatski, van naše volje i refleksno**. On živčanim vlaknima opskrbljuje unutarnje organe, krvne žile, mišiće, crijeva, jetru, bubrege, mokraćni mjehur, spolne organe, pluća, zjenice, srce, žljezde znojnica i slinovnice, te probavne žljezde.

Autonomni živčani sustav (AŽS) čine: **simpatički i parasimpatički sustav**. Poremećaji autonomnog živčanog sustava uzrokuju autonomnu slabost funkcije i mogu utjecati na bilo koji sustav tijela. Autonomni živčani sustav prima podatke iz dijelova središnjeg živčanog sustava (SŽS) koji obrađuju i ujedinjavaju podražaje iz tijela i vanjskog okruženja. Ti dijelovi uključuju hipotalamus, jezgru solitarnog trakta, retikularnu formaciju, amigdalu, hipokampus i olfaktorni korteks. Svaki simpatički i parasimpatički sustav sastoje se od 2 skupa živčanih tijela: **Preganglijski**: ovaj skup se nalazi u SŽS-u s vezama s drugim skupom u ganglijama izvan SŽS-a. **Postganglijski**: ovaj skup ima eferentna vlakna koja idu od ganglija do izvršnih organa (Slika 1).



Slika 1. Funkcije autonomnog živčanog sustava¹

Simpatički sustav

Simpatički i parasimpatički sustav se sastoje od dva tipa živčanih stanica; preganglijskih koje se nalaze unutar SŽS-a i povezane su s drugim stanicama unutar ganglija smještenih izvan SŽS-a. Eferentna vlakna iz ganglia (postganglijska vlakna) vode impulse do izvršnih organa. Tijela preganglijskih stanica simpatičkog sustava smještana su u intermediolateralnom rogu kralježnične moždine između T1 i L2 ili L3. Simpatički gangliji su smješteni uz kralježnicu i sastoje se od vertebralnih (simpatički lanac) i paravertebralnih ganglija, uključujući gornje cervikalne, celijačne, gornje mezenterične i aortorenalne ganglike. Duga vlakna izlaze iz ganglia

prema izvršnim organima, uključujući glatka mišićna vlakna krvnih žila, unutarnjih organa, pluća, oglavine (piloerektorski mišići) i zjenica, srca, te žljezda s unutarnjim lučenjem.

Parasimpatični sustav

Tijela preganglijskih stanica parasimpatičkog sustava nalaze se u moždanom deblu i sakralnom dijelu kralježnične moždine. Preganglijska vlakna izlaze iz moždanog debla uz 3,7,9 i 10 moždani živac; vagus sadrži oko 75% parasimpatičkih vlakana. Parasimpatički su gangliji smješteni unutar izvršnih organa, a postganglijska vlakna su duga od 1 do 2 mm. Na taj način, parasimpatički sustav dovodi do specifičnog, lokaliziranog odgovora u izvršnim organima, uključujući krvne žile vrata, glave i grudnotrušnih organa, žljezde s unutarnjim lučenjem, glatke mišiće unutarnjih organa i žljezda (npr. jetru, slezenu, mokraćni mjehur, spolne organe) i mišiće oka.

1.2 Fiziologija autonomnog živčanog sustava¹

AŽS kontrolira krvni tlak, srčani ritam, tjelesnu temperaturu, težinu, preradu hrane, metabolizam, ravnotežu tekućine i elektrolita, znojenje, mokrenje, defekaciju, seksualnu aktivnost i razne druge procese. Mnoge organe inervira ili parasimpatički ili simpatički živčani sustav, premda mogu primati impulse i od jednog i od drugog sustava; ponekad je djelovanje obrnuto (npr. simpatikus ubrzava, a parasimpatikus usporava rad srca).

Ssimpatički živčani sustav je katabolički i aktivira se kao odgovor na obranu organizma. Stoga, simpatikus ubrzava srčani ritam i kontraktilnost mišića, uzrokuje bronhodilataciju, glikogenolizu u jetri i oslobođanje glukoze, pojačava snagu mišića, uzrokuje znojenje dlanova. Ejakulacija je također pod utjecajem simpatikusa. Parasimpatikus djeluje anabolički. Stimulira sekreciju i motilitet probavnog sustava, usporava srčani ritam, snižava krvni tlak. Erekcija je također pod utjecajem parasimpatikusa.

Dva glavna neurotransmitera u AŽS-u su **acetilkolin i noradrenalin**. Vlakna koja izlučuju acetilkolin nazivaju se kolinergička i uključuju sva preganglijska vlakna i sva postganglijska parasimpatička vlakna. Vlakna koja izlučuju noradrenalin nazivaju se adrenergičkim i uključuju većinu postganglijskih simpatičkih vlakana, osim onih za inervaciju piloerekcije, znojnih žljezda i krvnih žila koja su kolinergička. Međutim, znojne žljezde na dlanovima i obrazima također pokazuju učinak na adrenergičku stimulaciju. Postoje različite podvrste adrenergičkih i kolinergičkih receptora.

1. Adrenergički receptori

Adrenergički receptori se dijele na alfa i beta receptore. Svaki od ovih razreda je dalje podijeljen u podskupine – alfa 1 i 2 i beta 1 i 2.

a. Alfa receptori

Alfa receptori su receptori vezani za G-protein. Alfa-1 receptori djeluju preko G-proteina podskupine G_z i fosfolipaze C za povećanje razine citosolnog kalcija. Ovo vodi do uglavnom ekscitacijskih učinaka – kao što je kontrakcija glatkih mišića. Alfa-1 receptori su rašireni u perifernom krvožilnom stablu i stimulacija uzrokuje vazokonstrikciju, povećan sistemski krvožilni otpor i preusmjeravanje krvotoka s periferije prema vitalnim organima. Unutar AŽS-a, alfa-2 receptori su uglavnom presinaptički. Oni djeluju preko G-bjelančevine podskupina G_i, inhibirajući adenil ciklazu, smanjujući citosolni ciklički AMP i kalcij. Oni također mogu imati izravno djelovanje – aktivirati kalijeve kanale i uzrokovati hiperpolarizaciju membrane. Učinci ovih

odgovora su minimalno smanjenje simpatičkog odgovora. Alfa-2 receptori su također prisutni u dijelovima SŽS-a – osobito locus coeruleus na dnu četvrte moždane klijetke. Čini se da je njihova funkcija povezana s talamusom, retikulospinalnim traktom i vazomotornim centrom – aktivacija uzrokuje analgeziju, pospanost i arterijsku hipotenziju.

b. Beta receptori

Beta receptori su G-protein povezani receptori. Beta stimulacija dovodi do povećane aktivnosti adenil ciklaze koja zauzvrat povećava intracelularni ciklički AMP. Postoje dvije glavne podskupine beta receptora – beta-1 i beta-2. Tradicionalno učenje nam govori da su beta-1 receptori "srčani", dok su beta-2 receptori rasprostranjeniji. Ovo je vjerojatno pretjerano pojednostavljenje, obje vrste beta receptora mogu se naći u srcu i na mnogim drugim mjestima. Populacija beta receptora je prilično "tekuća" po prirodi - receptori se mogu smanjiti ili povećati u smislu broja i funkcije. Dobar primjer ovoga može se vidjeti kod zatajenja srca, gdje se u srčanom mišiću opaža smanjena gustoća receptora. Klinički, beta-1 stimulacija dovodi do povećanog broja otkucaja srca i pozitivne inotropije. Stimulira se oslobođanje renina iz juktaglomerularnog aparata što dovodi do aktivacije osi renin/angiotenzin/aldosteron. Beta-2 stimulacija kontrolira vazodilataciju, opuštanje glatkih mišića bronhija i maternice i određeni stupanj pozitivne inotropije i kronotropije.

2. Acetilkolinski receptori

Acetilkolinski receptori su nazvani prema agonistu na koji su reagirali u ranim eksperimentima. Oni koji su aktivirani nikotinom nazvani su "nikotinskim" receptorma, dok su oni koji su reagirali na muskarin nazvani "muskarinskim". Nikotinski receptori su ionski kanali koji, kada su stimulirani acetilkolinom, omogućuju protok kationa u stanicu uzrokujući depolarizaciju. Nalaze se u svim autonomnim ganglijama. Acetilkolinski receptori na motornoj završnoj ploči neuromišićnog spoja su nikotinski, ali se njihova struktura malo razlikuje od onih u AŽS-u. Muskarinski receptori posreduju u većini učinaka uzrokovanih parasympatičkim postganglijskim vlaknima. Poput adrenergičkih receptora, oni su G-protein povezani receptori koji su dalje podijeljeni po strukturi i lokaciji u podtipove M1 – M5. M1 receptori nalaze se na parijetalnim stanicama želuca i potiču lučenje kiseline. M2 receptori se nalaze u srcu i imaju negativno kronotropno djelovanje. M3 receptori potiču kontrakciju glatkih mišića u crijevima i potiču lučenje suza. M4 receptori uzrokuju oslobođanje adrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde kao odgovor na simpatičku stimulaciju, a smatra se da receptori M5 imaju učinke na SŽS.

2.1 Uzroci poremećaja autonomnog živčanog sustava

Poremećaji koji uzrokuju autonomno slabljenje funkcije mogu potjecati iz perifernog ili središnjeg živčanog sustava i mogu biti primarni ili sekundarni u odnosu na druge poremećaje.²

Najčešći uzroci autonomne nedostatnosti su:

- šećerna bolest (najčešći uzrok)
- periferne neuropatije
- starenje
- Parkinsonova bolest

Ostali uzroci:

- autoimuna autonomna neuropatija
- višestruka sustavna atrofija
- čisti autonomni poremećaj
- poremećaji leđne moždine
- određeni lijekovi
- poremećaji neuromišićne spojnica (npr. botulizam , Lambert-Eatonov sindrom)
- određene virusne infekcije, možda uključujući COVID-19
- ozljeda živaca u vratu, uključujući i onu zbog operacijskog zahvata u području vrata

Autonomna nedostatnost koja se javlja kod COVID-19 obično se razvija nakon oporavka od dišnih i drugih akutnih sustavnih simptoma COVID-a. Uobičajena je pojava sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS), koju karakteriziraju nenormalni autonomni odgovori (npr. vrtoglavica) u uspravnom položaju (ortostatska netolerancija). Nije poznato je li mehanizam virusni ili imunološki posredovan.

3.1 Klinička procjena poremećaja autonomnog živčanog sustava

Anamneza: simptomi koji ukazuju na oštećenje autonomnog živčanog sustava su ortostatska hipotenzija, nepodnošenje topline, smetnje sfinktera. Erektilna disfunkcija je jedan od najranijih simptoma oštećenja. Nespecifični simptomi su suhoća usta i očiju.

Fizikalni pregled: u normalno hidriranog bolesnika, smanjenje sistoličkog tlaka za >20 mmHg, te dijastoličkog >10 mmHg prilikom naglog ustajanja upućuje na oštećenje AŽS-a. Izostanak fiziološke sinusne aritmije i neubrzavanje srčane frekvencije prilikom ustajanja također ukazuje na oštećenje AŽS-a. Mioza i umjerena ptoza (Hornerov sindrom) ukazuju na oštećenje simpatikusa. Proširene zjenice koje ne reagiraju na svjetlost (Adieove zjenice) su znak oštećenja parasimpatikusa. Patološki genitourinarni i rektalni refleksi mogu ukazati na poremećaj AŽS-a. Pretrage uključuju refleks kremastera (normalno, stezanje glutealnih mišića dovodi do povlačenja testisa), refleks stiskanja anusa (normalno, stezanje perianalne kože dovodi do kontrakcije analnog sfinktera), te bulbokavernozni refleks (normalno, stiskanje glansa penisa ili dražice, tj. klitorisa dovodi do kontrakcije analnog sfinktera).

Laboratorijske pretrage: pri sumnji na poremećaj AŽS-a nužno je učiniti krvožilnomotorne, kardiovagalne i adrenergičke testove kako bi se procijenila težina i raspodjela autonomnog poremećaja.

Kvantitativni sudomotorni aksonsko-refleksni test procjenjuje potpunost postganglijskih neurona koristeći ionoforezu. Test može odrediti smanjeno, odsutno ili trajno (nakon prekida stimulacije) znojenje. Termoregulacijski test znojenja procjenjuje preganglijska i postganglijska vlakna.

Kardiovagalni test procjenjuje odgovor srčanog ritma na duboko disanje i Valsalvin manevr. U slučaju da je AŽS očuvan, srčani ritam se mijenja ovisno o navedenim manevrima; omjer najdužeg i najkraćeg R-R intervala (Valsalvin omjer) treba biti ≥ 1.4 .

Adrenergički test procjenjuje promjenu pulsa i arterijskog tlaka kad se bolesnik iz okomitog položaja nagnе (zajedno s pokretnim stolom postavi u kosi položaj pod određenim kutom) i kod Valsalvina manevra. Kod oba testa, obrazac odgovora je pokazatelj adrenergičke funkcije.

Razina norepinefrina u plazmi mogu se mjeriti bolesnicima koji leže na leđima, a zatim nakon što stoje > 5 minuta. Normalno, razina se povećava nakon stajanja. Ako bolesnici imaju autonomnu insuficijenciju, razine se možda neće povećavati stajanjem i mogu biti niske u ležećem položaju, osobito kod postganglijskih poremećaja (npr. autonomna neuropatija, čisto autonomno zatajenje).

3.2 Testiranje autonomnog živačnog sustava

Testiranje autonomnog živačnog sustava pomaže otkriti radi li AŽS kako bi trebao. To uključuje disanje, rad srca, tjelesnu temperaturu i probavu. Ako postoje problemi s funkcijom AŽS-a, to je poznato kao autonomna neuropatija. Najčešći uzroci autonomne neuropatije uključuju šećernu bolest, autoimune bolesti, neke vrste lijekova i određene infekcije, kao što je HIV/AIDS. Testiranje autonomnog živčanog sustava može pokazati koji je dio AŽS-a zahvaćen i koliko je ozbiljno zahvaćen. To može pomoći da se primjeni najučinkovitije liječenje. Simptomi se razlikuju ovisno o tome koji je dio živčanog sustava zahvaćen. **Želučani i gastrointestinalni simptomi uključuju:** zatvor, proljev, mučnina i povraćanje. **Simptomi mokraćnog mjehura i mokraće uključuju:** poteškoće s mokrenjem, curenje mokraće, mokrenje češće nego inače. **Simptomi srca i pluća uključuju:** ubrzani rad srca, kratkoču daha uz aktivnost ili tjelovježbu, vrtoglavicu, nesvjesticu, slabost. **Ostali simptomi uključuju:** prekomjerno ili nedovoljno znojenje. **Seksualni problem:** erektilna disfunkcija kod muškaraca, suhoća vagine kod žena.

Postoje različite vrste testova za ispitivanje AŽS-a. Ovisno o simptomima, može se provesti jedan ili više slijedećih testova:

3.2.1 Test dubokog disanja i Valsalvin manevar. Ovi testovi mijere broj otkucaja srca i krvni tlak kod određene vrste disanja³. Za oba testa, postavljaju se elektrode na prsa i malu manžetu za krvni tlak na prst. Elektrode i manžeta će bilježiti otkucaje srca i krvni tlak. Valsavinim postupkom mjerimo promjenu krvnog tlaka i srčane frekvencije tijekom forsiranog ekspirija. Manevar se izvodi najčešće s ekspiratornim tlakom od 40 mmHg i trajanjem od 15 sekunda. Hemodinamski odgovor na iznenadni prolazni porast intratorakalnog i intraabdominalnog tlaka se u zdravim pojedinaca može podijeliti u četiri faze. U prvoj fazi postoji privremeni porast krvnog tlaka i pad srčane frekvencije zbog kompresije aorte i potiskivanja krvi u perifernu cirkulaciju. Na početku druge faze nastupa pad krvnog tlaka zbog smanjenog venskog priljeva da bi zatim nastupio rast krvnog tlaka pred kraj druge faze kao posljedica kompenzatornog povišenja srčane frekvencije, povišenog tonusa simpatikusa i porasta perifernog otpora. U trećoj fazi dolazi do pada krvnog tlaka uz porast srčane frekvencije, koji nastupaju istodobno s prekidom izdisanja. U četvrtoj fazi dolazi do ponovnog porasta krvnog tlaka iznad ishodišnih vrijednosti zbog rezidualne vazokonstrikcije, uz sada normalan venski priljev u srce.⁴ Valsalvin indeks je odnos najviše srčane naspram najniže izmjerene srčane frekvencije tijekom testa i odraz je parasimpatičke funkcije. Kretanje vrijednosti krvnog tlaka tijekom ispitivanja odraz je simpatičke funkcije. Respiratorna sinusna artimija je posredovana vagalnim živcem, odnosno parasimpatički je odgovor. Test dubokog disanja se izvodi kroz šest respiratornih ciklusa (inspirij i ekspirij traju po pet sekunda) u minuti. Za kvalitetu

rezultata ključno je da ispitanik duboko i ravnomjerno diše. Razlika najvećih tahikardija u inspiriju i bradikardija u ekspiriju pokazatelj je aktivnosti parasympatikusa. Maksimalnu promjenu srčane frekvencije u pojedinaca s autonomnom neuropatijom bilježimo pri nižim respiratornim frekvencijama. Zabilježeno je kako se izraženost respiratorne sinusne aritmije smanjuje s životnom dobi, što nameće korištenje jedinstvenih normativnih vrijednosti koji će onemogućiti lažno pozitivne nalaze u starijih, te lažno negativne rezultate u mlađih ispitanika^{3,4}

3.2.2 Test nagibnog stola (Tilt table test). Ovaj test mjeri krvni tlak i broj otkucaja srca dok se mijenja držanje i položaj.⁵ Tijekom testa leži se ravno na pokretnom stolu koji ima oslonac za noge. Meke sigurnosne trake se postavljaju preko tijela. Na prsa se stavljuju elektrode, a manžete za krvni tlak na jednu od ruku i prst. Intravenski put se također može staviti u ruku ili šaku za ubrizgavanje lijeka ili tekućine ako je potrebno. Preporučuje se pred-tilt fazu u ležećem položaju biti od najmanje 5 minuta kada nema venskog puta i najmanje 20 minuta kada je venski put postavljen. Preporučuje se tilt kut od 60 do 70 stupnjeva, pasivna faza od najmanje 20 i najviše 45 minuta, nitroglicerin se preporučuje u fiksnoj dozi od 300-400 mcg sublingvinalno u uspravnom položaju. Infuzija isoproterenola od 1-3 mcg/min s postupnim ubrzavanjem s namjerom da se prosječna frekvencija srca povisi za 20-25%. Indikacije: tilt test je indiciran u slučaju nerazjašnjene sinkope u okolnostima visokog rizika (npr. pojava ili moguci rizik od tjelesne ozljede zbog zanimanja) ili kod ponavljajućih sinkopa u odsutnosti srčane bolesti i kod prisutnosti strukturalne bolesti srca nakon što je isključena kardiogena sinkopa, kada je klinički važno pokazati osjetljivost bolesnika na refleksnu sinkopu, kada treba razmotriti razlikovanja refleksne sinkope od sinkope uslijed ortostatske hipotenzije, kada treba razmotriti razlikovanja sinkope s naglim pokretima od epilepsije, kod bolesnika s učestalim, nerazjašnjениm padovim, kod bolesnika s učestalim sinkopama i psihijatrijskom bolešcu⁵. Kontraindikacije za testiranje na nagibnom stolu uključuju slijedeće: koma, bolesnik koji ne može stajati, prijelomi donjih udova, izražena anemija nedavni moždani udar, nedavni srčani udar, teška proksimalna moždana ili koronarna arterijska bolest, kritična mitralna ili aortalna stenoza, opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke, hipotenzivni šok, tahiaritmije, teška metabolička acidoza, neravnoteža elektrolita, završni stadij zatajenja bubrega, teško zatajenje srca. Test nagibnog stola se ne preporučuje radi procjene liječenja, test nagibnog stola s isoproterenolom je kontraindiciran kod bolesnika s ishemiskom bolešcu srca.⁵ Dijagnostički kriteriji: u bolesnika bez strukturalne bolesti srca izazivanjem refleksne hipotenzije/bradikardije s izazivanjem sinkope ili progresivne ortostatske hipotenzije (s ili bez simptoma) je dijagnostički pozitivan za refleksnu sinkopu i ortostatsku hipotenziju. U bolesnika s strukturalnom bolešcu srca izazivanje refleksne hipotenzije/bradikardije bez sinkope može biti pozitivan dijagnostički znak za refleksnu sinkopu. U bolesnika s strukturalnom bolešcu srca, aritmije i drugi uzroci sinkope trebaju biti isključeni prije nego se pozitivan test nagibnog stola smatra dijagnostički. Izazivanje gubitka svijesti u odsutnosti hipotenzije i/ili bradikardije treba se smatrati dijagnostičkim znakom za psihogenu pseudosinkopu⁵(slika 2).

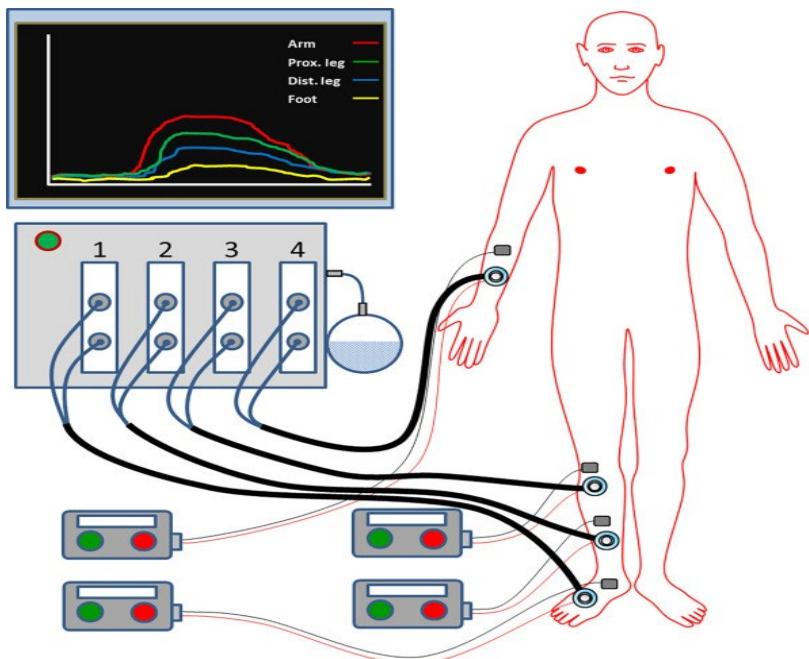
Slika 2. Test nagibnog stola



Testom nagibnog stola moguće je i ispitivanje postojanja vazovagalne reakcije tako da nakon 10 minuta provedenih u uspravnom položaju primjenjujemo na ispitaniku provocirajući čimbenik (bolni podražaj ili farmakološka provokacija) i motrimo hemodinamički odgovor u idućih pet minuta. Test nagibnog stola se koristi u dijagnostici posturalne tahikardije, ortostatske hipotenzije, te refleksne sinkope.

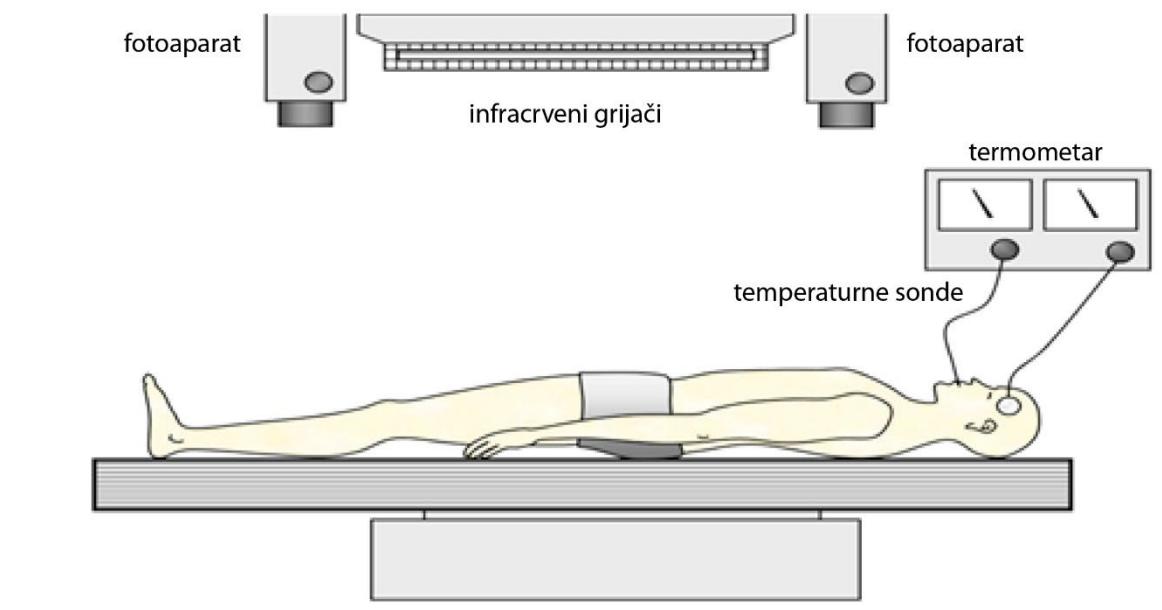
3.2.3 Kvantitativni test sudomotornih aksonskih refleksa (Quantitative sudomotor axon reflex test **QSART**). Ovaj test mjeri funkciju živaca koji kontroliraju znojenje⁶. Tijekom testa liječnik postavlja elektrode na stopalo, ruku i nogu. Elektrode sadržavaju tvar koja potiče znojenje. Kroz elektrode se šalje blaga električna struja. Kod toga se može osjetiti toplina, trnci. Računalo analizira kako živci i žljezde znojnice reagiraju na električnu struju. Test traje oko 45 minuta do sat vremena.⁷ Kvantitativni test sudomotornog aksonalnog refleksa je metoda ispitivanja postganglijske sudomotorne funkcije na određenom području kože. Žljezde znojnice u koži inervirane su postganglijskim simpatičkim vlaknima i aktivirane acetilkolinom, te se stoga ispitivanje vrši iontoporezom s 10% acetilkolina kako bi ih se stimuliralo. Sudomotorni odgovor se u zdravih pojedinaca javlja s odgodom od jedne do dvije minute neovisno o spolu ispitanika, povećavajući se do najvećeg odgovora otprilike pet minuta od početku stimulacije. Sudomotorni odgovor se bilježi i mjeri se kretanje njegove dinamike u vremenu, intenzitet, trajanje i latencija, te se svi podaci prerađuju i analiziraju uz pomoć odgovarajućeg softvera (slika 3).^{6,7,8}

Slika 3. Kvantitativni test sudomotornih aksonskih refleksa



3.2.4 Termoregulacijski test znojenja (TTZ)

Termoregulacijski test znojenja koristi se za procjenu integriteta središnjih i perifernih simpatičkih sudomotornih puteva od SŽS-a do kožnih znojnih žlijezda.⁹ Osnovna tjelesna temperatura se povisuje povećanjem sobne temperature okoline što zauzvrat povisuje temperaturu krvi i kože. Stupanj i opseg proizvodnje znoja se zatim vizualizira indikatorskom bojom. TTZ se provodi u prostoriji ili komori s kontroliranom temperaturom i vlagom (slika 4).



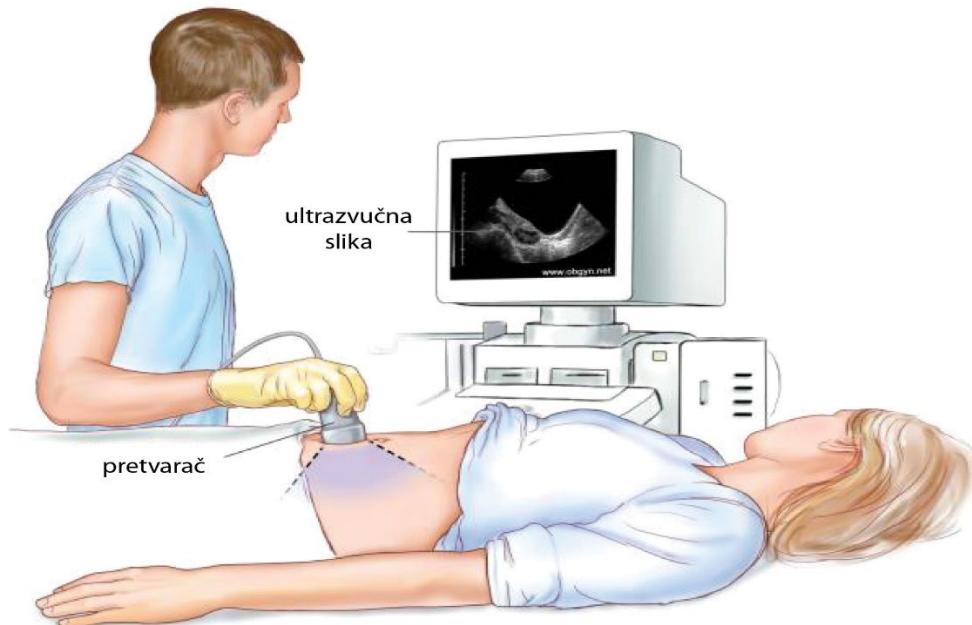
Slika 4. Termoregulacijski test znojenja

Temperatura se podešava na 45-50 °C uz relativnu vlažnost zraka od 35-40%. Ispitanik leži na leđima na stolu i prekriven je indikatorom koji mijenja boju u prisutnosti vlage. Znoj proizvodi promjenu lokalnog pH što rezultira promjenom boje indikatorske boje i označavanjem mesta proizvodnje znoja (znoj ima pH od 4,5-5,5 pri niskim stopama znojenja od 15-100 nL/žljezdi na sat). Dva uobičajena pokazatelja uključuju alizarin crveni prah (alizarin crveni, kukuruzni škrob, natrijev karbonat, 1:2:1) i jod kukuruzni škrob. Sonde za temperaturu kože i usne šupljine postavljene su za mjerjenje temperature. Srednja temperatura kože održava se između 38,5 – 39,5 °C pomoću infracrvenih grijaca iznad glave. Oralna temperatura mora porasti za najmanje 1,0°C iznad početne temperature ili na 38°C. Najjače znojenje postiže se za 30-65 minuta. Vrijeme zagrijavanja ne smije biti dulje od 70 minuta kako bi se izbjeglo smanjenje ukupne proizvodnje znoja i hipertermija. Znojenje uzrokuje promjenu boje indikatora (od žute do tamnocrvene za alizarin crvenu i od smeđe do ljubičaste s jodom). Snimaju se digitalne fotografije i učini se karta gustoće znoja na standardnim anatomskim crtežima. Podaci su izraženi kao TST% što je izmjereno područje anhidroze podijeljeno s površinom anatomske figure, pomnoženo sa 100. Test obično traje 40-65 minuta⁹.

3.2.5 Ultrazvuk mokraćnog mjehura

Ultrazvuk je važan alat za procjenu stijenke mokraćnog mjehura, zadebljanja stijenke, trabekulaciju (zadebljanje mišićnog sloja i gubitak elastičnosti), mase i divertikula, te procjenu volumena prije i poslije mokrenja¹⁰. Mogu se prikazati i veziko-ureterični spojevi, kamenac mokraćnog mjehura i strana tijela. Koristi se puni mokraćni mjehur kao zvučni prozor za procjenu prostate u muškaraca i ginekoloških struktura u žena. Opsežni ožiljci na zdjelicima ili prekomjerni crijevni plinovi otežat će ultrazvučni pregled mokraćnog mjehura. Ako mjehur nije dovoljno proširen, patološke promjene mogu biti skrivene naborima. Bolesnik na pretragu dolazi s punim mjehurom, a 2 sata prije pretrage bolesnik treba isprazniti mjehur.¹⁰ Slijedećih sat vremena trebaju popiti najmanje 1 litru vode. Prije pretrage se ne mokri. Ultrazvučna pretraga mokraćnog mjehura najčešće nalazi trabekulacije, divertikulum, kamence, ureterokelu, adenokarcinom, karcinom prijelaznih stanica. Izvođenje postupka: prije postupka objasni se bolesniku način pretrage i traži se bolesnikovo odobrenje. Potrebno je osigurati privatnost bolesnika. Prije pretrage dezinficirati ruke. Bolesnik se postavlja u položaj na leđima s podignutom glavom, otkrije se donji dio trbuha bolesnika. Na glavu ultrazvučne sonde stavљa se ultrazvučni gel, potraži se stidna kost bolesnika i zatim se tri prsta iznad postavi ultrazvučna sonda u područje mokraćnog mjehura. Kada se dobije 3 dosljedna očitanja i jasnou sliku putem skenera snime se fotografije skeniranja uz ispis. Na kraju postupka glava sonde se treba obrisati od gela i očistiti krpom (maramicom). Potrebno je ukloniti preostali gel s bolesnikova trbuha pomoću maramica čime se pretraga završava. Nakon pretrage objasne se bolesniku rezultati pretrage. Ako mjehur sadrži ostatak mokraće ispod 200 ml, potrebno je podučiti bolesnika tehnicu pražnjenja mjehura. Ako je ostatak mokraće veći od 200 ml, treba ponoviti pretragu za 7 dana. Ako nakon ponovljene pretrage i dalje ostane iznad 200 ml zaostale mokraće u mjehuru potrebna je urološka dijagnostička obrada (Slika 5)

Slika 5. Ultrazvučna pretraga mokraćnog mjehura



3.3 Pripreme za testiranje autonomnog živčanog sustava

Liječnik daje posebne upute o tome kako se pripremiti, ali mnogi autonomni testovi zahtijevaju sljedeće pripreme: ne jesti, niti piti ništa s kofeinom osam sati prije testa. Održavati dobru hidrataciju uz napiske bez kofeina dan prije testa. Ne piti alkohol 12 sati prije testa. Ne pušiti tri sata prije testa. Liječnik će također obavijestiti treba li prestati uzimati određene lijekove prije testa.

3.4 Rizici testiranja autonomnog živčanog sustava

Tijekom testa nagibnog stola može doći do gubitka svijesti. Ako se to dogodi, odmah se stol vraća u normalan položaj. Tijekom i nakon testa nagibnog stola, može se osjetiti mučnina ili povraćanje i slabost. Slabost može trajati nekoliko sati, ali ostali simptomi obično brzo nestaju. Nema poznatih rizika kod drugih testova.

3.5 Rezultati testiranja

Ako bilo koji od rezultata autonomnog testa nije normalan, liječnik može preporučiti lijekove i/ili promjene načina života za liječenje bolesti koja uzrokuje tegobe. Liječnik također može preporučiti strategije liječenja koje će pomoći u smanjenju ili uklanjanju tegoba. Ako je uzrok autonomne neuropatije nepoznat, možda će trebati više testova za postavljanje dijagnoze.

4. Specifični poremećaji autonomnog živačnog sustava

4.1 Autonomna neuropatija

Autonomna neuropatija nastaje kada su oštećeni živci koji kontroliraju nevoljne tjelesne funkcije. Može utjecati na krvni tlak, kontrolu temperature, probavu, funkciju mokraćnog mjehura, pa čak i seksualnu funkciju. Oštećenje živaca ometa poruke koje se šalju između mozga i drugih organa i područja autonomnog živčanog sustava, kao što su srce, krvne žile i žljezde znojnica.¹¹ Dok je šećerna bolest najčešći uzrok autonomne neuropatije, druga zdravstvena stanja - čak i infekcija - mogu biti uzrok. Neki lijekovi također mogu uzrokovati oštećenje živaca.

Simptomi i liječenje razlikuju se ovisno o tome koji su živci oštećeni. **Simptomi:** vrtoglavica i nesvjestica pri stajanju uzrokovani naglim padom krvnog tlaka. **Poteškoće s mokrenjem:** poteškoće pri započinjanju mokrenja, inkontinencija, poteškoće s osjetom punog mjehura i nemogućnost potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura, što može dovesti do infekcija mokraćnog sustava. **Seksualne poteškoće:** poteškoće s postizanjem ili održavanjem erekcije (erektilna disfunkcija) ili poteškoće s ejakulacijom kod muškaraca. Kod žena tegobe uključuju suhoću rodnice, nizak libido i poteškoće s postizanjem orgazma. **Poteškoće s probavom hrane:** osjećaj sitosti nakon nekoliko zalogaja hrane, gubitak apetita, proljev, zatvor, nadutost u trbuhi, mučnina, povraćanje, otežano gutanje i žgaravica. **Nemogućnost prepoznavanja niskog šećera u krvi (hipoglikemija),** jer signali upozorenja, kao što je drhtanje, ne postoje. **Nenormalnost znojenja:** previše ili premalo znojenja, koje utječu na sposobnost regulacije tjelesne temperature.

Spora reakcija zjenica: što otežava prilagodbu s svjetla na tamno i dobar vid tijekom vožnje noću. **Netolerancija na tjelovježbu,** koja se može pojaviti ako broj otkucaja srca ostane isti umjesto da se prilagodi razini aktivnosti. Treba potražiti liječničku pomoć ako se pojavi bilo koji od znakova i simptoma autonomne neuropatije, osobito ako se radi o šećernoj bolesti koja je loše kontrolirana. Ako se radi o šećernoj bolesti tipa 2, Američko udruženje za šećernu bolest preporučuje godišnji probir autonomne neuropatije s početkom kada se postavi dijagnoza. Za osobe s šećernom bolešću tipa 1, druga savjetuje godišnji probir koji počinje pet godina nakon postavljenje dijagnoze. **Uzroci.** Mnoga zdravstvena stanja mogu uzrokovati autonomnu neuropatiju. Također može biti nuspojava liječenja drugih bolesti, poput zločudne. Neki uobičajeni uzroci autonomne neuropatije uključuju: šećernu bolest, osobito kada je loše kontrolirana i najčešći je uzrok autonomne neuropatije. Šećerna bolest može postupno uzrokovati oštećenje živaca u cijelom tijelu. Abnormalno nakupljanje proteina u organizmu (amiloidoza), što utječe na organe i živčani sustav. Autoimune bolesti, u kojima imunološki sustav napada i ošteće dijelove tijela, uključujući živce. Primjeri uključuju Sjogrenov sindrom, sistemski eritematozni lupus, reumatoidni artritis i celijakiju. Guillain-Barreov sindrom je autoimuna bolest koja se događa brzo i može utjecati na AŽS. Nenormalan napad imunološkog sustava koji se javlja kao posljedica nekih zločudnih bolesti (paraneoplastični sindrom) je još jedan mogući uzrok. Određeni lijekovi, uključujući neke lijekove koji se koriste u liječenju zločudne bolesti (kemoterapija). Neki virusi i bakterije, kao što je HIV i oni koji uzrokuju botulizam i lajmsku bolest. Određeni nasljedni poremećaji također mogu uzrokovati autonomnu neuropatiju¹¹.

Liječenje najčešće nije moguće. U liječenju se može primjeniti dodatna sol u prehrani ili Fludrokortizon (Astonin H) ili slični lijekovi koji pomažu tijelu da zadrži sol i tekućinu, betablokatori, srčani električni predvodnik, spavanje na povišenom položaju, nošenje

kompresijskih čarapa, dnevni program njege crijeva, mali, česti obroci. Lijekovi kod urinarne inkontinencije, neurogenog mjehura, problema s erekcijom. Autonomna neuropatija može sakriti znakove upozorenja srčanog udara. Umjesto bola u prsima, kod autonome neuropatijske tijekom srčanog udara može se javiti iznenadni umor, znojenje, kratkoća daha, mučnina i povraćanje. Kod liječenja treba spriječiti ili kontrolirati povezane poremećaje kako bi se smanjio rizik od neuropatijske. Na primjer, osobe s šećernom bolesti trebale bi pomno kontrolirati razinu šećera u krvi.¹¹ **Prevencija:** dok se određene nasljedne bolesti koje dovode do razvoja autonomne neuropatijske ne mogu spriječiti, može se usporiti pojava ili napredovanje simptoma vodeći računa o zdravlju općenito. Treba slijediti savjete liječnika o zdravom životu kako bi se kontrolirala bolest i stanje, kontrolirati šećer u krvi kod šećerne bolesti, izbjegavati alkohol i pušenje, liječiti autoimunu bolest, liječiti visoki krvni tlak, održavati tjelesnu težinu, vježbati redovito¹¹.

4.2 Disautonomija

Disautonomija se odnosi na poremećaj funkcije autonomnog živčanog sustava koji općenito uključuje poremećaj simpatičkih ili parasimpatičkih sastavnica AŽS-a, ali se može pojaviti i disautonomija koja uključuje pretjerano ili prereaktivno djelovanje AŽS-a. Disautonomija može biti lokalna, kao kod refleksne simpatičke distrofije ili generalizirana, kao kod čistog autonomnog zatajenja. Može biti akutna i reverzibilna, kao kod Guillain-Barreovog sindroma ili kronična i progresivna.¹² Nekoliko uobičajenih stanja kao što su šećerna bolest i alkoholizam mogu uzrokovati disautonomiju. Disautonomija se također može pojaviti kao primarno stanje ili u vezi s degenerativnim neurološkim bolestima kao što je Parkinsonova bolest. Ostale bolesti s generaliziranom, primarnom disautonomijom uključuju višestruku sustavnu atrofiju i obiteljsku disautonomiju.¹³ Obilježja generalizirane disautonomije zbog zatajenja simpatikusa su impotencija (kod muškaraca) i pad krvnog tlaka tijekom stajanja (ortostatska hipotenzija). Prekomjerna aktivnost simpatikusa može se ispoljiti kao povišeni krvni tlak ili ubrzani puls. Obično ne postoji lijek za disautonomiju. Sekundarni oblici mogu se poboljšati liječenjem osnovne bolesti. U mnogim slučajevima liječenje primarne disautonomije je simptomatsko i potporno. Mjere za suzbijanje ortostatske hipotenzije uključuju podizanje uzglavlja kreveta, voden bolus (brza infuzija koja se daje intravenozno), dijetu s visokim udjelom soli i lijekove kao što su fludrokortizon i midodrin. Izgledi za osobe s disautonomijom ovise o određenoj dijagnostičkoj kategoriji. Osobe s kroničnom, progresivnom, generaliziranom disautonomijom u okruženju degeneracije središnjeg živčanog sustava imaju općenito lošu dugoročnu prognozu. Smrt može nastupiti od upale pluća, akutnog respiratornog zatajenja ili iznenadnog srčanoplućnog zastoja.^{12,13}

4.3 Autonomna disrefleksija (AD)

Autonomna disrefleksija je nenormalna, pretjerana reakcija autonomnog živčanog sustava na stimulaciju. Najčešći uzrok autonomne disrefleksije (AD) je ozljeda leđne moždine.¹⁴ Živčani sustav osoba s AD pretjerano reagira na podražaje koji ne smetaju zdravim ljudima.

Patofiziološki mehanizam: podražaj, kao što je prošireno crijevo ili mokraćni mjehur koji se javlja ispod razine ozljede leđne moždine šalje aferentni signal u leđnu moždinu. Impulsi iz štetnog podražaja ne mogu se uzdići pored ležije leđne moždine i mogu aktivirati masivni simpatički refleks uzrokujući raširenu vazokonstrikciju krvnih žila ispod razine ozljede što

rezultira arterijskom hipertenzijom i drugim znakovima simpatičke stimulacije. Dva vazomotorna refleksa moždanog debla javljaju se za snižavanje krvnog tlaka: povećana parasimpatička stimulacija srca koja rezultira bradikardijom ili "relativnim" usporavanjem otkucaja srca. Pojačani inhibicijski učinak simpatikusa iz vazomotornih centara iznad ozljede leđne moždine, što rezultira obilnim znojenjem i vazodilatacijom kože iznad razine ozljede jer impulsi ne mogu proći ispod razine ozljede i ne mogu proširiti splanhničko područje kako bi se primila dodatna krv koja cirkulira zbog povećanog perifernog otpora. Kako ozljeda leđne moždine odvaja parasimpatikus (kraniosakralni dio AŽS-a) od simpatičke grane (torakolumbalni lanac), zahvaćena je negativna povratna sprega. Tijelo nije u stanju obnoviti autonomnu ravnotežu kada mu se pojavi štetni podražaj ispod razine ozljede pa će krvni tlak nastaviti rasti sve dok se podražaj ne ukloni. Ostali uzroci uključuju¹⁵: Guillain-Barréov sindrom, teške ozljede mozga, subarahnoidalno krvarenje, uporaba opojnih sredstava kao što su kokain i amfetamini. Simptomi mogu uključivati bilo što od slijedećeg: tjeskoba ili zabrinutost, problemi s mokraćnim mjehurom ili crijevima, zamagljen vid, proširene zjenice, omaglica, vrtoglavica ili nesvjestica, tresavica, crvena koža iznad razine ozljede leđne moždine, jako znojenje, visoki krvni tlak, nepravilan rad srca- spor ili ubrzan puls, grčevi mišića, posebno čeljusti, začepljenost nosa, pulsirajuća glavobolja, a ponekad nema tegoba, čak i uz porast krvnog tlaka. U postavljanju dijagnoze koriste se pretrage krvi i urina, CT ili MRI, EKG, lumbalna punkcija, testiranje na nagibnom stolu, toksikološki probir. U diferencijalnoj dijagnozi dolaze u obzir: karcinoidni sindrom (tumori tankog crijeva, debelog crijeva, slijepog crijeva i bronha), neuroleptički maligni sindrom (ukočenost mišića, visoka temperatura i pospanosti), feokromocitom (tumor nadbubrežne žlijezde), serotoninski sindrom, prekomjerna aktivnost štitnjače. Autonomna disrefleksija je opasna po život, stoga je važno brzo pronaći i liječiti problem. Bolesnik s simptomima AD treba sjesti i podigniti glavu, skinite usku odjeću¹⁶. Pravilno liječenje ovisi o uzroku. Ako lijekovi ili opojna sredstva uzrokuju simptome isti se moraju prekinuti uzimati. Provjeriti prohodnost mokraćnog katetera i znakove zatvora¹⁷. Ako usporavanje otkucaja srca uzrokuje AD, mogu se koristiti antikolinergici. Vrlo visok krvni tlak treba liječiti brzo, ali pažljivo, jer krvni tlak može naglo pasti. Srčani električni predvodnik može biti potreban za nestabilan srčani ritam. Prognoza ovisi o uzroku. Osobe s AD zbog lijeka obično se oporave kada se taj lijek prestane davati. Kada je AD uzrokovan drugim čimbenicima, oporavak ovisi o tome koliko se uspješno bolest može liječiti¹⁸. Komplikacije se mogu pojaviti zbog nuspojava lijekova koji se koriste za liječenje¹⁹. Dugotrajni visoki krvni tlak može uzrokovati krvarenje u očima, moždani udar ili smrt. U sprječavanju nastanka AD, treba izbjegavati lijekove koji uzrokuju ovo stanje ili ga pogoršavaju. Kod bolesnika s ozljedom leđne moždine, slijedeće također može pomoći u sprječavanju AD: nedopustiti da se mokraćni mjehur previše napuni, kod bolova uzimati analgetik, vježbati pravilnu njegu crijeva, provoditi pravilnu njegu kože kako bi se priječila pojava kožne infekcije, sprječiti infekcije mokraćnog mjehura.

4.4 Autoimuna autonomna ganglionopatija (AAG) je stanje u kojem imunološki sustav tijela pogrešno napada i oštećuje određene dijelove autonomnog živčanog sustava. AAG se može podijeliti u dva različita tipa na temelju prisutnosti specifičnih protutijela. AAG je često posljedica α-3 podjedinice, protutijela na receptore acetilkolina, a titar je paralelan s ozbiljnošću disautonomije.²⁰ AAG se može povezati s drugim protutijelima, posebno s protutijelima na voltažne kalcijske ili kalijeve kanale. Simptomi autoimune autonomne ganglionopatije mogu

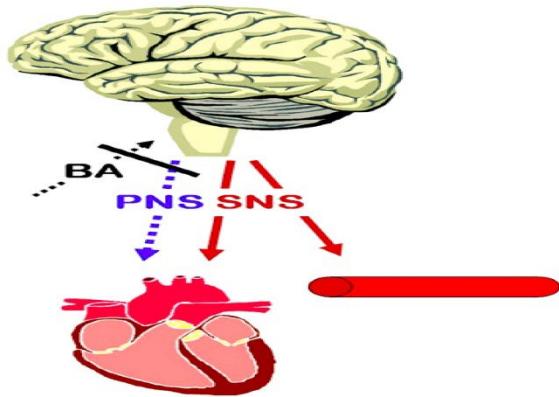
uključivati: tešku ortostatsku hipotenziju koja traje tjednima i duže, nesvjesticu, zatvor i gastrointestinalni poremećaj, zadržavanje mokraće, proširene i ukočene zjenice, suha usta i oči. Neki bolesnici s AAG imaju simptome nalik POTS-u. Uzrok autoimune autonomne ganglionopatije nije u potpunosti otkriven. Prepostavlja se autoimuna komponenta, jer vlastiti imunološki sustav tijela oštećuje receptore u autonomnim ganglijama. U jedne do dvije trećine oboljelih osoba, ovo stanje je povezano s visokim titrom protutijela na ganglionski acetilkolinski receptor (g-AchR protutijela). Oko 60% slučajeva uslijedi nakon infekcije ili neke druge bolesti. Liječenje autoimune autonomne ganglionopatije usmjereno je na ublažavanje tegoba. Budući da je AAG tako rijedak, ne postoji standardno liječenje. U liječenju se često koriste plazmafereza, intravenski imunoglobulini, kortikosteroidi ili imunosupresivni lijekovi (rituksimab). Nekim bolesnicima s AAG-om potrebita je kombinacija navedenog liječenja.²⁰

4.5 Poremećaj barorefleksa

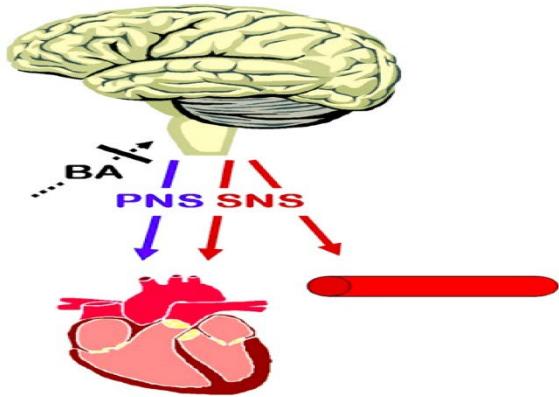
Barorefleksi imaju ključnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka. Promjene krvnog tlaka izazivaju promjene u rastezanju karotidnih i aortnih baroreceptora. Promijenjeno rastezanje baroreceptora prenosi se na jezgre moždanog debla preko glosofaringealnog i vagusnog živca. Primarne aferentne relejne stanice u moždanom deblu su nuclei tractus solitarii (NTS). U moždanom deblu obavijesti iz baroreceptora su pridružene drugim aferentnim i kortikalnim obavijestima. Eferentna parasimpatička i simpatička aktivnost se prilagođavaju kako bi se uravnotežila promjena sistemskog krvnog tlaka. Dakle, barorefleks ublažava prekomjerne promjene krvnog tlaka. Ovaj mehanizam služi za održavanje krvotoka u organima, posebno u mozgu. Štoviše, sustav krvnih žila je zaštićen od velikih, moguće štetnih nestabilnosti krvnog tlaka.²¹ Novije studije ukazuju da su barorefleksi mehanizmi također uključeni u dugotrajnu kontrolu krvnog tlaka. Doista, kronično rasterećenje karotidnih baroreceptora potaknuto podvezivanjem zajedničke karotidne arterije iznad karotidnog sinusa može izazvati neurogenu arterijsku hipertenziju tijekom 7 dana. Nadalje, obostrana električna stimulacija karotidnih sinusa uzrokuje trajnu arterijsku hipotenziju kod pasa tijekom 7 dana. Gotovo potpuni gubitak funkcije aferentnog barorefleksa uzrokuje poremećaj barorefleksa. U ovom stanju "mozak ne zna za sistemski krvni tlak i radi što god želi." U većine bolesnika s poremećajem barorefleksa, čini se da je aferentno oštećenje povezana s oštećenjem eferentnih neurona u vagusnom živcu. Oštećenje rezultira djelomičnom ili potpunom parasimpatičkom denervacijom srca („neselektivno zatajenje barorefleksa“). U manjeg broja bolesnika, eferentni parasimpatički neuroni srca su netaknuti („selektivni zatajenje barorefleksa“). Selektivno i neselektivno zatajenje barorefleksa mogu se razlikovati u kliničkoj slici (slika 6).

Slika 6. Selektivno i neselektivno zatajenje barorefleksa

neselektivno zatajenje barorefleksa



selektivno zatajenje barorefleksa



BA= aferentni barorefleks

SNS= simpatički sustav

PNS=parasimpatički sustav

U većine bolesnika, anamneza ukazuje na mehanizam koji je doveo do obostranog prekida aferentnog puta barorefleksa. Čest uzrok poremećaja barorefleksa je opsežna operacija vrata i zračenje zločudne bolesti vrata, koji mogu oštetiti baroreceptore ili neurone aferentnog puta barorefleksa. U nekim bolesnika, obostrani gubitak je rezultat ponovljene ozljede na vratu. Poremećaj barorefleksa također je opisan u bolesnika s sindromom obiteljskog paraganglioma. Obostrano oštećenje n.tractus solitarii, rijedak je uzrok poremećaja barorefleksa. U rijetkim slučajevima poremećaj barorefleksa bio je sekundaran kod paraneoplastičnog encefalomijelitisa. U određenog broja bolesnika s tipičnim znakovima i simptomima poremećaja barorefleksa nije se mogao utvrditi uzrok.²¹

Postoji veliki broj literature o funkciji barorefleksa kod različitih životinjskih vrsta i ljudi. Međutim, broj bolesnika s poremećajem barorefleksa opisan u literaturi relativno je mali. Čini se da je oštećenje barorefleksne funkcije uobičajeno nakon zračenja kod karcinom grkljana i nakon jednostrane karotidne endarterektomije Mali broj prijavljenih slučajeva može ukazivati da je

zatajenje barorefleksa rijetko stanje. Možda je vjerojatnost obostranog oštećenja aferentnih barorefleksnih struktura mala. Moguće objašnjenje za mali broj prijavljenih slučajeva je da mnogi slučajevi poremećaja barorefleksa ostaju neotkriveni.

Većina bolesnika kojima je dijagnosticiran poremećaj barorefleksa šalje se na bolničku procjenu teškog oblika arterijske hipertenzije. Međutim, u većine bolesnika arterijska hipertenzija nije uzrokovana zatajenjem barorefleksa. U diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti uzroke arterijske hipertenzije, kao što su renovaskularna arterijska hipertenzija ili feokromocitom. Hipertenzivne epizode obično su popraćene tahikardijom. Većina bolesnika imaju osjećaj topline ili crvenila, lupanje srca, glavobolju i pojačano znojenje. Hipertenzivne epizode pokreću čimbenici kao što su psihološki stres, tjelovježba i bol. Manji broj bolesnika ima epizode arterijske hipotenzije i bradikardije. Hipotenzivne epizode mogu se primijetiti kod bolesnika u mirovanju. Teška ortostatska hipotenzija nije tipičan simptom zatajenja barorefleksa. Ortostatska hipotenzija može se primijetiti u bolesnika s poremećajem barorefleksa kod kojih je smanjen volumen krvi ili koji se liječe simpatolitičkim lijekovima. Feokromocitom, napad panike, generalizirani anksiozni poremećaj, hipertireoza, odvikavanje od alkohola i zlouporaba lijekova mogu uzrokovati simptome koji nalikuju poremećaju barorefleksa. Određene droge, poput amfetamina i kokaina, ponekad mogu oponašati poremećaj barorefleksa.²¹

Početak poremećaja barorefleksa može biti vrlo nagli ili postupniji. Nagli početak simptoma obično se javlja u bolesnika s zatajenjem barorefleksa koji se može pripisati operaciji na vratu. Dolazak do ispravne dijagnoze u ovoj skupini bolesnika je jednostavan. Poremećaj barorefleksa s postupnjim početkom kao posljedicom terapije zračenjem ili neuronske degeneracije teže se dijagnosticira. Čini se da je stupanj arterijske hipertenzije različit tijekom akutne i kronične faze bolesti. Nakon akutnog prekida unosa aferentnog barorefleksa, krvni tlak je posebno visok. U kroničnoj fazi prosječni krvni tlak ima sklonost snižavanju. Ipak, krvni tlak ostaje vrlo nestabilan. Sličan vremenski učinak uočen je u životinjskim modelima poremećaja barorefleksa. Zbog gubitka funkcije barorefleksa, bolesnici s poremećenom funkcijom barorefleksa izrazito su preosjetljivi na vazoaktivne lijekove. Standardne doze antihipertenziva mogu uzrokovati veliki pad krvnog tlaka. Presorni agensi (norepinefrin, efedrin, izoproterenol, dobutamin, indometacin, salicilati, antidepresivi, kontraceptivi, imunosupresivi, biološki lijekovi), koji mogu biti sadržani u lijekovima bez recepta ili dodacima prehrani (kava, energetski napici, arnica, gospina trava) mogu povisiti krvni tlak na opasno visoke razine. Bolesnici s zatajenjem barorefleksa izrazito su osjetljivi na volumen krvi. Gubitak volumena pogoršava hipotenzivne epizode. Povećanje volumena ima suprotan učinak. Većina važnih kliničkih značajki zatajenja barorefleksa može se razjasniti pažljivom anamnezom i fizikalnim pregledom. U bolesnika s zatajenjem barorefleksa ortostatska hipotenzija nije tipičan nalaz. Neki bolesnici s zatajenjem barorefleksa imaju porast krvnog tlaka pri stajanju. Nasuprot tome, bolesnici s disfunkcijom eferentnog luka barorefleksa (tj. autonomnim zatajenjem) doživljavaju izraženu ortostatsku hipotenziju u nedostatku odgovarajućeg povećanja otkucaja srca. Hipotenzija nestaje u ležećem položaju. Jednostavnii kardiovaskularni autonomni testovi, kao što je određivanje respiratorne sinusne aritmije, Valsalvin manevr, test hladnog pritiska (the cold pressor test) -porast krvnog tlaka tijekom 1 do 2 minute uranjanja jedne ruke u ledenu vodu. Simpatički eferenti putovi za krvne žila i srce su netaknuti u bolesnika s poremećajem barorefleksa, te ovi bolesnici pokazuju normalan ili čak

pojačan presorski odgovor na testiranje hladnog pritiska. Nasuprot tome, ovi odgovori su oslabljeni u bolesnika s autonomnim zatajenjem. Respiratorna sinusna aritmija se smanjuje kod neselektivnog zatajenja barorefleksa jer su parasimpatički eferentni putovi za srce oštećeni. Nasuprot tome, respiratorna sinusna aritmija može se zadržati u selektivnom zatajenju barorefleksa. Dvadesetčetverosatno mjerjenje krvnog tlaka može biti korisno za procjenu promjena krvnog tlaka²¹.

Barorefleksno testiranje treba razmotriti u bolesnika s tipičnim znakovima i simptomima zatajenja barorefleksa nakon što su isključeni češći uzroci. Funkciju barorefleksa može se procijeniti farmakološkim metodama. Tijekom ispitivanja barorefleksa, krvni tlak i otkucaji srca moraju se kontinuirano pratiti. Dijagnostička abnormalnost je odsutnost ili značajno smanjenje bradikardnog odgovora na lijekove koji izazivaju porast krvnog tlaka ili tahikardičnog odgovora na vazodilatatore. Zdrave osobe smanjit će broj otkucaja srca za 7 do 21/min. kao odgovor na dozu fenilefrina koja podiže sistolički krvni tlak za 20 mm Hg i povećat će broj otkucaja srca za 9 do 28 otkucaja u minuti kao odgovor na dozu nitroprusida koja snižava krvni tlak za 20 mm Hg. Nasuprot tome, bolesnici s zatajenjem barorefleksa nisu promijenili broj otkucaja srca za >4 otkucaja u minuti niti jednim manevrom. Gubitak funkcije barorefleksa u ovih bolesnika povezan je s 10- 20-strukom preosjetljivošću na vazoaktivne lijekove. Zato se barorefleksno testiranje treba provesti počevši od niskih doza fenilefrina (12,5 µg) i nitroprusida (0,1 µg/kg). Doze treba povećati kako bi se postigla promjena sistoličkog krvnog tlaka od najmanje 20 do 25 mm Hg. Testiranje simpatičke aktivnosti potrebno je učiniti u specijaliziranoj ustanovi. Nenormalni barorefleksni testovi sami po sebi nisu dovoljni za dijagnosticiranje zatajenja barorefleksa. U bolesnika s autonomnim zatajenjem može se primijetiti i odsutnost promjena brzine otkucaja srca tijekom ispitivanja barorefleksa. Određivanje odgovora norepinefrina na klonidin može biti korisno za razlikovanje zatajenja barorefleksa od feokromocitoma. Određivanje osjetljivosti na depresorski odgovor izazvan klonidinom može biti korisno za potvrdu simpatički posredovane arterijske hipertenzije i za izbor liječenja²¹.

Prvi korak u liječenju bolesnika s poremećenom funkcijom barorefleksa je izobrazba bolesnika, članova obitelji i obiteljskog liječnika. Bolesnici i članovi obitelji moraju biti osposobljeni za mjerjenje krvnog tlaka. Osobito je važno prenijeti obavijesti da mnogi lijekovi koji ne izazivaju promjene krvnog tlaka u zdravim osobama mogu imati dramatičan učinak u bolesnika s nedostatkom barorefleksa, npr. bolesnik koji je doživio arterijsku hipotenziju opasnu po život nakon primjene standardne doze sublingvalnog nitroglicerina. Stoga je potrebno izbjegavati vazodilatacijske lijekove kao što su blokatori kalcijevih kanala u bolesnika s zatajenjem barorefleksa. Promjene u ravnoteži natrija mogu pomaknuti prosječni krvni tlak na više ili niže vrijednosti u bolesnika s zatajenjem barorefleksa. Stoga se antihipertenzivna terapija diureticima ne može preporučiti većini bolesnika. Jedan od glavnih ciljeva u liječenju bolesnika s nedostatkom barorefleksa je spriječiti epizode izražene arterijske hipertenzije. Klonidin i α-metil-DOPA smanjuju simpatičku aktivnost u SŽS-u i na periferiji, uz blagi sedativni učinak, čime se ublažavaju tegobe skokova krvnog tlaka. Kod nekih bolesnika s poremećajem barorefleksa klonidin ili α-metil-DOPA mogu uzrokovati nepodnošljive nuspojave, kao što je pogoršanje depresije. U ovih bolesnika uspješno su korišteni periferno djelujući simpatolitički agensi, kao što su gvanetidin i guanadrel. Nažalost, ovi lijekovi više nisu dostupni u mnogim zemljama. Možda bi se blokatori α-adrenoreceptora i β-

adrenoreceptora mogli koristiti u bolesnika koji ne podnose središnje simpatikolitike. Budući da je arterijska hipertenzija u bolesnika s poremećajem barorefleksa često uzrokovana poremećajem kortikalnih signala, benzodiazepini izazivaju smanjenje krvnog tlaka i mogu se koristiti u odabranih bolesnika. Benzodiazepini su osobito korisni u akutnoj fazi zatajenja barorefleksa. Posebno, bolesnici s selektivnim zatajenjem barorefleksa imaju hipotenzivne epizode. Ponekad se arterijska hipotenzija akutno pogoršava antihipertenzivnim liječenjem. Međutim, dugoročno, prevencija arterijske hipertenzije može ublažiti gubitak volumena kroz bubrege. Stoga učinkovita kontrola arterijske hipertenzije može poboljšati arterijsku hipotenziju. Bolesnicima koji imaju arterijsku hipotenziju na kroničnom antihipertenzivnom liječenju preporučuje se povećan unos soli u prehrani. U nekih bolesnika potrebno je farmakološko liječenje arterijske hipotenzije. Zbog dugotrajnog djelovanja, fludrokortizon je dobar izbor za liječenje arterijske hipotenzije u ovih bolesnika. U nekoliko bolesnika s malignom vagotonijom hipotenzivne epizode mogu biti popraćene bradikardijom i asistolom opasnom po život. Kod ovih rijetkih bolesnika može biti potrebna implantacija srčanog električnog stimulatora.

4.6 Holmes-Adie sindrom (HAS)

Holmes Adie sindrom (HAS) je izvorno opisao Holmes 1931. Izvijestio je povezanost abnormalnosti zjenica i gubitak dubokih tetivnih refleksa. Koristio je izraz "tonična zjenica" za opisivanje zjenične nenormalnosti, karakterizirane izostankom ili djelomičnim gubitkom svjetlosnog refleksa, usporenim toničnim odgovor na konvergenciju. Adie je 1931. prepoznao nepotpune oblike poremećaja- tonička zjenica u prisutnosti normalnih refleksa²². Ove slučajevе je smatrao blažim oblicima istog poremećaja. Sindrom je opisan kao dobroćudno stanje koje nije povezano s drugim bolestima.

Holmes-Adie sindrom je neurološki poremećaj koji zahvaća zjenicu oka i autonomni živčani sustav. Karakterizira ga jedno oko sa zjenicom koja je veća od normalnog i koja se polagano sužava na jakom svjetlu (tonična zjenica)(slika 7), uz odsutnost dubokih tetivnih refleksa, obično u Ahilovoj tetivi.²³

Slika 7. Holmes Adie sindrom (nejednaka veličina zjenica)



Smatra se da je HAS rezultat neurotrofične virusne infekcije koja uzrokuje upalu i oštećenje neurona u cilijarnom gangliju, području mozga koje kontrolira pokrete očiju i gangliju dorzalnog korijena- području leđne moždine uključene u odgovor autonomnog živčanog sustava. HAS počinje postupno na jednom oku, a često napreduje

i zahvaća drugo oko. Isprva može uzrokovati samo gubitak dubokih tetivnih refleksa na jednoj strani tijela, ali onda napreduje na drugu stranu. Simptomi poremećaja oka i refleksa možda se neće pojaviti u isto vrijeme. Osobe s HAS-om također se mogu pretjerano znojiti, ponekad samo s jedne strane tijela. Kombinacija ova 3 simptoma - abnormalna veličina zjenice, gubitak dubokih tetivnih refleksa i pretjerano znojenje - obično se naziva Rossov sindrom, iako će neki liječnici i dalje dijagnosticirati stanje kao varijantu HAS-a. Neki pojedinci će također imati srčanožilne poremećaje. Simptomi HAS-a mogu se pojaviti sami ili u kombinaciji s drugim bolestima, poput Sjogrenovog sindroma ili migrene. Najčešće se viđa kod mladih žena. Rijetko je to nasljeđuje.

Liječnici mogu propisati naočale za čitanje kako bi poboljšali oštećenje vida u zahvaćenom oku, a pilokarpin kapi koje se primjenjuju 3 puta dnevno za sužavanje proširene zjenice. Torakalna simpatektomija se primjenjuje kod prekomjernog znojenja.²⁴ Holmes-Adie sindrom nije opasan po život niti onesposobljava. Gubitak dubokih tetivnih refleksa je trajan. Neki simptomi poremećaja mogu napredovati.

4.7. Sinkopa

Sinkopa je prolazan gubitak svijesti zbog prolazne, sveukupne hipoperfuzije mozga koja se očituje brzim početkom i kratkim trajanjem, te spontanim i potpunim oporavkom.

Zastupljenost sinkope u općoj populaciji ovisi o dobi ispitivane populacije. U mlađoj dobnoj skupini (17-26 godina) ona iznosi 25%, u dobi između 49 i 59 godina 19%, a u dobnoj skupini starijih od 70 godina do 23%. Postoji velika zastupljenost prve sinkope u dobi od 10 do 30 godina, i kasnije, u dobi iznad 70 godina. Zastupljenost pojedinih uzroka sinkope je različita i najviše ovisi o kliničkim okolnostima u kojima se bolesnik obraduje. Prema dostupnim podacima refleksna sinkopa je najčešći uzrok sinkope, posebno u mlađih bolesnika. Drugi najčešći uzrok su kardiovaskularne bolesti, a treći ortostatska sinkopa. Broj bolesnika s kardiovaskularnom sinkopom i ortostatskom sinkopom je različit ovisno o dobi, a najveći je u bolesnika starijih od 70 godina.²⁵

Neki oblici sinkope mogu imati prodromalno razdoblje u kojem različiti simptomi (svjetlucanje pred očima, mučnina, znojenje, slabost, poremećaji vida) upozoravaju na prijeteću sinkopu. Međutim, gubitak svijesti često se pojavljuje bez upozorenja. Tipična sinkopa je kratkotrajna. Kod refleksne sinkope kompletan gubitak svijesti ne traje dulje od 20 sekundi. Vrlo rijetko sinkopa može trajati više od nekoliko minuta. U takvima slučajevima diferencijalna dijagnoza između sinkope i drugih gubitaka svijesti je otežana. Oporavak od sinkope je obično praćen gotovo izravnom uspostavom primjerenog ponašanja i orijentacije. Retrogradna amnezija je češća nego se prije mislilo naročito kod starijih osoba. Izraz „presinkopa“ se često koristi za opisivanje stanja koje je slično prodromima sinkope, ali nije praćeno gubitkom svijesti. Pri tome nije do kraja jasno jesu li za nastanak presinkope odgovorni isti mehanizmi kao i za sinkopu. Prolazan gubitak svijesti dijeli se na traumatske i netraumatske oblike. Potres mozga obično izaziva gubitak svijesti. S obzirom da je u tom slučaju jasna prisutnost ozljede, rizik od dijagnostičke zamjene je ograničen. Netraumatski prolazan gubitak svijesti dijeli se na sinkopu, epileptičke napadaje, psihogenu pseudosinkopu i rijetke miješane uzroke. Postoji nekoliko poremećaja koji mogu biti slični sinkopi. Kod nekih se svijest zaista gubi, ali je mehanizam

drugaciji od sveukupne moždane hipoperfuzije. Kod drugih pak postoji samo dojam da je bolesnik izgubio svijest. U tim slučajevima diferencijalna dijagnoza prema sinkopi je najčešće jasna, ali koji puta može biti otežana zbog nedostatka anamneze, dvojbenih kliničkih znakova ili nedosljednosti u definiciji sinkope. Stanja koja se pogrešno dijagnosticiraju kao sinkopa su poremećaji s djelomičnim ili poptunim gubitkom svijesti, ali bez sveukupne moždane hipoperfuzije: epilepsija, hipoglikemija, hipoksija, hiperventilacija s hipokapnijom, trovanja, tranzitorna ishemijska ataka vertebrobazilarnog krvotoka. b. poremećaji bez gubitka svijesti: katapleksija, funkcionalna pseudosinkopa, tranzitorna ishemijska ataka karotidnog krvotoka, padovi.

Iznenadan prestanak moždanog krvotoka kroz 6-8 sekunda pokazao se dovoljnim da prouzroči potpuni gubitak svijesti. Iskustvo s tilt-testom pokazuje da smanjivanje sistoličkog tlaka na 60 mm Hg ili niže izaziva sinkopu. Sistemski krvni tlak odreden je srčanim minutnim volumenom i perifernim vaskularnim otporom. Stoga naglo smanjenje srčanog minutnog volumena ili perifernog vaskularnog otpora, ili oboje mogu prouzročiti sinkopu, čak iako se njihovi doprinosi u tome znatno razlikuju. Nizak ili nedostatan periferni otpor može se dogoditi zbog neodgovarajuće refleksne aktivnosti koja izaziva vazodilataciju i bradikardiju, a očituje se kao vazodepresorna, miješana ili kardioinhibitorna refleksna sinkopa. Drugi uzroci niskog ili nedostatnog vaskularnog perifernog otpora su funkcionalna i strukturalna oštecenja autonomnog živčanog sustava izazvanog lijekovima, te primarnim ili sekundarnim zatajenjem autonomnog živčanog sustava. Kod zatajenja autonomnog živčanog sustava, simpatički vazomotorni putevi su nesposobni povećati periferni vaskularni otpor u odgovoru na uspravni položaj. Gravitacijsko opterećenje u kombinaciji s vazomotornim zatajenjem, rezultira nakupljanjem venske krvi ispod ošita što smanjuje venski povrat i posljedično srčani minutni volumen. Uzroci prolazno niskog srčanog minutnog volumena su trostrukti. Prvi je refleks koji izaziva bradikardiju, poznat kao kardioinhibitorni tip refleksne sinkope. Drugi su kardiovaskularni uzroci, zbog aritmije i strukturalne bolesti srca, uključujući plucnu emboliju i/ili hipertenziju. Treci uzrok je nedostatan venski povrat zbog gubitka volumena ili venskog nakupljanja²⁵.

Prema patofiziološkom mehanizmu nastanka sinkope se dijele na:

Refleksna sinkopa

Vazovagalna

Situacijska

Sinkopa karotidnog sinusa

Atipični oblici (bez jasnih okidača i/ili s atipičnom slikom)

Sinkopa zbog ortostatske hipotenzije

Primarno autonomno zatajenje

Sekundarno autonomno zatajenje

Ortostatska hipotenzija izazvana lijekovima

Gubitak volumena

Kardijalna sinkopa (kardiovaskularna)

Artimije kao primarni uzrok

Strukturalne bolesti

Početna obrada bolesnika s kratkotrajnim prolaznim gubitkom svijesti uključuje anamnezu, fizikalni pregled, mjerjenje krvnog tlaka i standardni 12-kanalni EKG. Ovisno o ovim nalazima mogu se učiniti i dodatne pretrage: masaža karotidnog sinusa u bolesnika starijih od 40 godina, ultrazvuk srca u bolesnika s anamnezom strukturalne bolesti srca ili sumnjom na strukturalnu bolest srca, elektrokardiografsko monitoriranje kod sumnje na aritmiju kao uzroku sinkope, test ortostaze (RR ležeći i potom stojeći, ili tilt test) kada se sinkopa dogodi tijekom stajanja ili se sumnja na refleksni mehanizam sinkope. Drugi manje specifični testovi, kao neurološka obrada ili laboratorijski testovi, potrebno je učiniti samo u slučajevima kada se sumnja na nesinkopalni gubitak svijesti. Početna obrada sinkope treba odgovoriti na slijedeća pitanja:

1. je li se sinkopa dogodila?
2. da li je utvrđen uzrok sinkope?
3. ima li podataka koji upućuju na visok rizik od srčanožilnih dogadaja ili smrti?

Klinička obilježja koja upućuju na dijagnozu nakon početne obrade. **Neuralno posredovana sinkopa**: odsutnost bolesti srca, ponavljajuća sinkopa, sinkopa nakon neočekivanog neugodnog zvuka, mirisa ili bola, sinkopa kod dugotrajnog stajanja ili kod stajanja u zagušljivim i vrlo toplim prostorima, mučnina, povraćanje povezani sa sinkopom, sinkopa za vrijeme ili nakon jela, sinkopa prilikom okretanja glave ili pritiska na karotidni sinus, sinkopa nakon napora. **Sinkopa zbog ortostatske hipotenzije**: nakon ustajanja, vremenska povezanost s početkom uzimanja ili promjenama u dozi vazodepresivnih lijekova koji izazivaju hipotenziju, dugotrajno stajanje, osobito u zagušljivim i vrlo toplim prostorima, prisutnost autonomne neuropatije ili Parkinsonizma, stajanje nakon napora. **Kardiovaskularna sinkopa**: prisutnost strukturalne bolesti srca, obiteljska anamneza nerazjašnjene iznenadne smrti ili kanalopatije, tijekom opterećenja ili ležanja, abnormalni EKG, iznenadni početak palpitacije koja je odmah praćena sinkopom, EKG kriteriji koji upucuju na aritmogenu sinkopu, bifascikularni blok (blok lijeve ili desne grane kombiniran s prednjim ili stražnjim lijevim fascikularnim blokom), intraventrikulske smetnje provodenja (QRS =120 ms), AV blok II stupnja, asimptomatska sinusna bradicardija (<50/min), sinusatrijski blok ili sinusne pause 3 s u odsutnosti lijekova s negativnim kronotropnim djelovanjem, ventrikulska tahikardija, preekscitacijski QRS kompleks, produljeni ili kratki QT interval, rana repolarizacija, slika bloka desne grane sa ST elevacijom V1-V3 , negativni T valovi u desnim prekordijalnim odvodima, Q-zupci koji upucuju na preboljeli infarkt miokarda.

4.7.1 Dijagnostički testovi

Dijagnostički testovi za sinkopu su različiti. Neki od njih su jednostavnii mogu se izvesti uz bolesnički krevet (masaža karotidnog sinusa, mjerjenje krvnog tlaka, EKG), a neki zahtijevaju posebnu opremu i osposobljavanje (elektrofiziološko ispitivanje srca, implantabilni „loop“ rekorder). Masaža karotidnog sinusa: dijagnoza sinkope karotidnog sinusa utvrđuje se masažom karotidnog sinusa i isključivanjem drugih uzroka sinkope. Masaža karotidnog sinusa izvodi se u ležećem položaju s glavom lagano okrenutom prema natrag, kroz razdoblje od 5-10 sekundi. Pritom se nježnim pokretima prstiju masira područje koje se nalazi ispod kuta mandibule i ispred sternokleidomastoidinog mišića, gdje se jasno može napipati pulzacija karotidne arterije. Najprije se masira desni karotidni sinus, a potom, ako je nalaz uredan, lijevi karotidni sinus. Indikacije: u

bolesnika >40 godina sa sinkopom nepoznatog uzroka nakon početne obrade. Masažu karotidnog sinusa treba izbjegavati u bolesnika s ranijom tranzitornom ishemijskom atakom ili moždanim udarom unutar 3 mjeseca i u bolesnika sa šumom karotidnih arterija (osim ako Dopplerom nije iskljucena značajna stenoza). Dijagnostički kriteriji: test je pozitivan ako se izazove sinkopa u prisutnosti asistolije dulje od 3 s i/ili pad sistoličkog krvnog tlaka >50 mmHg. Test aktivnog stajanja: bolesnici s ortostatskom hipotenzijom imaju narušenu sposobnost održavanja arterijskog krvnog tlaka u stojećem položaju. Dijagnoza ortostatske sinkope postavlja se na osnovi dokazane ortostatske hipotenzije, koja je povezana s presinkopom ili sinkopom. U tu se svrhu izvodi test „aktivnog stajanja“, koji se sastoji od mjerjenja arterijskog tlaka nakon pet minuta ležanja i nakon tri minute u stojećem položaju. Indikacije: mjerjenje krvnog tlaka u ležećem položaju i za vrijeme aktivnog stajanja kroz 3 minute indicirano je kao početna obrada kod sumnje na ortostatsku hipotenziju, kontinuirano neinvazivno mjerjenje krvnog tlaka može pomoći u dvojbenim slučajevima. Dijagnostički kriteriji: test je pozitivan ako postoji simptomatski pad sistoličkog tlaka u odnosu na osnovnu vrijednost za =20 mmHg ili dijastoličkog tlaka za =10 mmHg ili pad tlaka na <90 mmHg i test bi se trebao smatrati pozitivnim ako postoji asimptomatski pad sistoličkog tlaka u odnosu na osnovnu vrijednost za =20 mmHg ili dijastoličkog tlaka za =10 mmHg ili pad tlaka na <90 mmHg. Tilt test omogućava izazivanje sinkope posredovane živcanim refleksima u laboratorijskim uvjetima. Nakupljanje krvi i smanjenje venskog povrata zbog ortostatskog stresa i nekretanja izazivaju refleks. Konačni učinak je arterijska hipotenzija i obično istovremeno usporenenje srčanog ritma, a povezani su s oštećenom sposobnošću vazokonstriktora koja se očituje isključivanjem simpatikusa i pretjeranom aktivnošću vagusa. Tilt test je najčešće pozitivan kod refleksne sinkope izazvane produženim stajanjem. Međutim ovaj test može biti pozitivan i u bolesnika s drugim oblicima refleksne sinkope i u bolesnika s sindromom bolesnog sinusnog čvora²⁵

Elektrokardiografsko monitoriranje je metoda kojom se dijagnosticiraju intermitentni poremećaji srčanog ritma. Danas je dostupno više sustava za elektrokardiografsko monitoriranje. To su: ambulantno monitoriranje (Holter), monitoriranje u bolnici (telemetrija), vanjski ili implantabilni „loop“ rekorder i udaljeno, kućno monitoriranje. Ambulantno monitoriranje je najjednostavnije i najpristupačnije te se može koristiti, ovisno tipu, od 24 sata do 7 dana. Vanjski „loop“rekorder ima „loop“memoriju koja stalno snima i briše EKG, ali je potrebna aktivacija uređaja prilikom prodroma ili retrogradno nakon pojave simptoma. Implantabilni „loop“rekorder ugrađuje se supkutano uz lokalnu anesteziju, a s obzirom na životni vijek baterije može se koristiti do 36 mjeseci.

Dijagnostička djelotvornost elektrofiziološkog ispitivanja u određivanju uzroka sinkope najviše ovisi o stupnju sumnje na određenu nenormalnost, te o protokolu ispitivanja. Pozitivni rezultati u razjašnjenju sinkope dobivaju se uglavnom u bolesnika sa strukturalnom bolešću srca. Specifičnost i osjetljivost elektrofiziološkog ispitivanja nije velika. Zadnjih nekoliko godina razvoj uvjerljivijih neinvazivnih metoda (produljeno monitoriranje) smanjio je važnost elektrofiziološkog ispitivanja kao dijagnostičke metode. Elektrofiziološko ispitivanje nije indicirano u bolesnika s teško oštećenom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke srca jer takvi bolesnici imaju indikaciju za ugradnju kardioverter defibrilatora bez obzira na mehanizam

sinkope. Treba istaknuti da normalan nalaz elektrofiziološkog ispitivanja ne isključuje artimiju kao mogući uzrok nerazjašnjene sinkope.²⁵

Ehokardiografija (ultrazvuk srca) je ključna tehnika u dijagnozi strukturalne bolesti srca jer daje podatke o strukturalnom i funkcionalnom hemodinamskom stanju srca. Ehokardiografija igra važnu ulogu u određivanju rizika na osnovi ejekcijske frakcije lijeve klijetke. Međutim, u prisutnosti strukturalne bolesti srca trebaju se primijeniti i drugi testovi za obradu uzroka sinkope. Bez dodatnih testova ehokardiografija može ustanoviti uzrok sinkope samo kod malog broja bolesnika (kod aortne stenoze, tamponade, miksoma atrija).

Test opterećenja. Sinkopa izazvana opterećenjem je rijetka. Test opterećenja treba se primijeniti u bolesnika koji su doživjeli sinkopu tijekom ili neposredno nakon opterećenja. Sinkopa koja se javlja tijekom opterećenja može nastati zbog srčanih uzroka ili što je veoma rijetko, zbog pretjerane refleksne vazodilatacije, dok je sinkopa koja nastupi nakon opterećenja gotovo uvijek uzrokovana refleksnim mehanizmom.

Neurološka obrada: cerebrovaskularna bolest je rijetko uzrok sinkope. Izuzetak je sindrom «krađe» krvi koji nastaje zbog okluzije ili značajnog suženja arterije subklavije. U tom slučaju arterijska opskrba ugrožene ruke odvija se retrogradno preko druge arterije subklavije i istostrane vertebralne arterije. Posljedica takvog krvotoka je smanjena perfuzija mozga koja se kod većih tjelesnih aktivnosti ruku može još više smanjiti i izavati sinkopu. Tranzitorna ishemična ataka povezana s karotidnim arterijama ne uzrokuje prolazni gubitak svijesti. Tranzitorna ishemična ataka vertebrobazilarnog sustava može uzrokovati gubitak svijesti, ali tada uvijek postoje žarišni neurološki poremećaji (slabost udova, ataksija pri hodu, klijenut očnih živaca, orofaringealna disfunkcija). Epilepsija može izazvati prolazni gubitak svijesti. U tom slučaju bolesnici ne reagiraju, padnu, imaju toničko-klonične grčeve, a nakon oporavka amneziju.

Psihijatrijska obrada indicirana je u bolesnika u kojih se sumnja da su prolazni gubici svijesti uzrokovani psihogenom pseudosinkopom. Tilt test, ili još bolje istodobno snimanje EEG-a i video monitoriranja, može se primjeniti u dijagnostici prolaznog gubitka svijesti koji je nalik na sinkopu (pseudosinkopu) ili epilepsiju.

4.7 2. Liječenje sinkope

Osnovni ciljevi u liječenju bolesnika sa sinkopom su produljiti život, ograničiti tjelesne ozljede i spriječiti ponavljanje sinkope. Važnost ciljeva ovise o uzroku sinkope. Tako u bolesnika sa sinkopom kojoj je uzrok ventrikulska tahikardija jasno prevladava rizik od smrti, dok je u bolesnika s refleksnom sinkopom cilj liječenja je spriječavanje ponovnih napadaja i/ili ograničavanje ozljeda. Poznavanje uzroka sinkope ima ključnu ulogu u izboru liječenja.

Liječenje vazovagalne sinkope sastoji se u izobrazbi bolesnika kako izbjegavati čimbenike koji pospješuju sinkopu, te da u slučaju upozoravajućih simptoma zauzmu ležeći položaj. Tilt-testom mogu se razlučiti bolesnici s izrazitom kardioinhibitornom sastavnicom ovog refleksa. U slučaju duže asistolije srca i popratne sinkope treba razmotriti opravdanost ugradnje trajnog elektrostimulatora srca. Liječenje situacijskih sinkopa sastoji se također u izbjegavanju uzročnih čimbenika (sporije dizanje u uspravni položaj, izbjegavati veće količine alkohola, hladnih

napitaka i većih zalogaja hrane), a kod sinkope izazvane kašljem liječiti osnovnu bolest i ublažavati napadaje kašla. Liječenje bolesnika sa sinkopom karotidnog sinusa provodi se ugradnjom trajnog elektrostimulatora srca.²⁵

Početno lijecenje ortostatske hipotenzije sastoji se od savjetovanja i izobrazbe bolesnika o čimbenicima koji mogu otežati ili izazvati hipotenziju kod zauzimanja uspravnog položaja. U tom smislu preporučuje se izbjegavati naglo ustajanje, osobito ujutro nakon buđenja, zatim dugotrajno stajanje, te naprezanje kod obavljanja velike i male nužde. Isto tako je važno da se bolesnik ne izlaže visokim temperaturama (kupanje u vrućoj vodi, sauna-opasnost od dehidracije i vazodilatacije), ne uzimati velike obroke hrane - osobito ugljikohidrata (postprandijalna hipotenzija) ili alkoholnih pića, te izbjegavati teški tjelesni napor. Lijekovi predstavljaju važan čimbenik u nastanku ortostastke hipotenzije jer mnogi stariji bolesnici koji imaju arterijsku hipertenziju, koronarnu bolest srca ili hipertrofiju prostate, uzimaju lijekove koji izravno ili neizravno smanjuju krvni tlak. U takvim slučajevima lijekove treba isključiti ili smanjiti njihovu dozu do praga podnošljivosti. Od ostalih mjera preporučuje se da bolesnici dnevno uzimaju najmanje 8 g soli i 2-2.5 litre tekućine, jer se na taj način povećava cirkulacijski volume i izrazito poboljšava održavanje uspravnog položaja. Osim toga preporučuju se vježbe trbušnih mišića i mišića nogu, te uporabu odjevnih predmeta za njihovu potporu. U bolesnika s autonomnim poremećajem može se davati fludrokortizon (Astonin H) čije glavno djelovanje se sastoji u povećanju intravaskularne i ekstracelularne tekućine, ili midrodin (Gutron) koji djelovanjem na alfa-adrenoreceptore uzrokuju konstrikciju perifernih arterija i vena.²⁵

Glavni ciljevi u liječenju aritmija su spriječiti povrat simptoma, poboljšati kvalitetu života i produljiti život spriječavanjem iznenadne srčane smrti. Elektrostimulacija srca je terapija izbora za liječenje sinkope koje su uzrokovane bradiaritmijama. U bolesnika koji istovremeno imaju nisku ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula, zatajivanje srca i produljeni QRS kompleks, treba razmotriti ugradnju biventrikulskog elektrostimulatora srca s ili bez kardioverter defibrilatora. U bolesnika s kružnom AV nodalnom tahikardijom, kružnom atrioventrikulskom tahikardijom, ili tipičnom undulacijom atrija, prvi izbor liječenja je kateterska ablacija. U bolesnika s sinkopom koja je povezana s fibrilacijom atrija ili atipičnom udulacijom atrija iz lijevog atrija, odluka o ablaciiji treba biti individualna. Sinkopa koju uzrokuje ventrikulska tahikardija u sklopu strukturalne bolesti srca uglavnom se liječi ugradnjom kardioverter defibrilatora radi spriječavanja iznenadne srčane smrti. Katetersku ablaciju ili lijekove treba razmotriti u bolesnika u kojih je sinkopa uzrokovana ventrikulskom tahikardijom u sklopu normalnog srca ili bolesti srca s umjerenom srčanom disfunkcijom.²⁵

S obzirom na prognozu koja je povezana sa sinkopom, potrebno je razmotriti dva važna čimbenika: rizik od smrti i po život opasnih događaja, te rizik od povrata sinkope i tjelesne ozljede. Strukturalna bolest srca i električna bolest srca su najznačajniji čimbenici rizika za iznenadnu srčanu smrt i ukupnu smrtnost u bolesnika s sinkopom. U usporedbi s općom populacijom ortostatska hipotenzija ima dva puta veći rizik od smrti zbog težine pridruženih bolesti. Mladi bolesnici s refleksnom sinkopom bez strukturalne bolesti srca i bez primarne električne bolesti imaju vrlo dobru prognozu. Rizik od tjelesne ozljede postoji kod svake sinkope, neovisno o njezinom mehanizmu i prisutnosti strukturalne bolesti srca. Prijelomi i

nesreće prometnim vozilima dokumentiran je u 6% bolesnika, a manje ozljede, kao što su razderotine i modrice, u 26% bolesnika. Najviša zastupljenost ozljeda zbog sinkope (43%) zapažena je u starijih bolesnika sa sindromom karotidnog sinusa. Povratne sinkope imaju ozbiljan utjecaj na kvalitetu života. Psihičke tegobe zbog sinkope može se usporediti s onim kod kroničnih bolesti kao što su kronični artritis, depresija i zadnja faza bubrežne bolesti. U dnevnom životu sinkopa smanjuje pokretljivost, obavljanje uobičajenih vještina, vožnju automobila i povećava depresiju, bol i osjećaj nelagodnosti²⁵

4.8 Ortostatska arterijska hipotenzija

Ortostatska arterijska hipotenzija²⁶ definira se kao pad sistoličkog krvnog tlaka od najmanje 20 mmHg (najmanje 30 mmHg u bolesnika s arterijskim hipertenzijom) i/ili pad dijastoličkog krvnog tlaka od najmanje 10 mmHg unutar 3 minute stajanja. Ortostatska hipotenzija je pad krvnog tlaka koji nastaje pri prelasku iz ležećeg položaja u stojeći (uspravni) položaj. Riječ "ortostaza" znači ustati, pa se stanje definira kao nizak krvni tlak (arterijska hipotenzija) koji se javlja pri ustajanju. Prilikom ustajanja, gravitacija pomiče krv iz gornjeg dijela tijela u donje udove. Kao rezultat toga, dolazi do privremenog smanjenja količine krvi u gornjem dijelu tijela koju srce može pumpati (srčani volumen), što smanjuje krvni tlak. Normalno, tijelo se brzo suprotstavlja sili gravitacije i održava stabilan krvni tlak i protok krvi. Kod većine ljudi ovaj prolazni pad krvnog tlaka prolazi nezapaženo. Međutim, ova prolazna ortostatska hipotenzija može uzrokovati vrtoglavicu koja može rezultirati padovima i ozljedama, osobito u starijih osoba. Tijelo ima poteškoća s postizanjem stabilnog krvnog tlaka kod osoba s ortostatskom hipotenzijom, što rezultira produženim padom krvnog tlaka koji se javlja unutar nekoliko minuta nakon prelaska iz ležećeg u stojeći položaj. Velika većina ljudi s ortostatskom hipotenzijom ne osjeća simptome povezane s tim stanjem; može se slučajno otkriti tijekom rutinskog medicinskog testiranja. Kada se pojave znakovi i simptomi ortostatske hipotenzije, obično su rezultat smanjenja protoka krvi (hipoperfuzije) u tkivima, osobito mozgu. Pogođene osobe mogu imati umor, zbuđenost, vrtoglavicu, zamagljen vid ili nesvjestice (sinkopa). Rjeđe, oboljele osobe mogu osjetiti bol u mišićima u vratu i ramenima (poznatu kao "bol od vješalice"), bol u donjem dijelu leđa ili slabost. Tijekom epizode ortostatske hipotenzije, simptomi se često pojačavaju tjelesnom aktivnošću, visokim temperaturama, jedenjem velikih obroka ili stajanjem tijekom duljeg vremenskog razdoblja. U osoba s ortostatskom hipotenzijom, hipoperfuzija u drugim organima pridonosi povećanom riziku od po život opasnih zdravstvenih problema, uključujući srčani udar ili zatajenje srca, abnormalnost srčanog ritma (fibrilacija atrija), moždani udar ili kronično zatajenje bubrega. Osim toga, pogodene osobe mogu se ozlijediti od padova tijekom epizoda nesvjestice. Ortostatska hipotenzija je uobičajeno stanje koje pogađa oko 6 posto populacije. Ovo stanje je osobito često kod starijih osoba, a pogađa najmanje 10 do 30 posto ljudi u ovoj skupini. Ortostatska hipotenzija ima dva oblika koja proizlaze iz dva glavna uzroka. Neurogeni oblik uzrokovani je problemima s autonomnim živčanim sustavom, koji kontrolira nevoljne tjelesne funkcije, uključujući krvni tlak. Obično kada netko ustane, procesi regulirani autonomnim živčanim sustavom ubrzavaju rad srca i sužavaju krvne žile, što povećava krvni tlak i protok krvi u tijelu kako bi se kompenzirao učinak gravitacije na kretanje krvi.

Poremećaji koji utječu na autonomni živčani sustav mogu narušiti prilagodbu krvnog tlaka, što dovodi do ortostatske hipotenzije. Ovi poremećaji često imaju jaku genetsku komponentu i mogu utjecati na više članova obitelji. Neurogena ortostatska hipotenzija često se javlja zajedno s poremećajima živčanog sustava kao što su Parkinsonova bolest, demencija s Lewyjevim tjelešćima, višestruka sustavna atrofija, čisto autonomno zatajenje, šećerna bolest, Guillain-Barréov sindrom, nedostatak dopamin beta-hidroksilaze ili infekcije koje uzrokuju poremećaje u funkciji živaca (neuropatija).

Neneurogeni oblik ortostatske hipotenzije često je uzrokovan okolišnim ili zdravstvenim čimbenicima koji narušavaju tjelesne mehanizme za stabilizaciju krvnog tlaka nakon stajanja. Ti čimbenici uključuju bolesti srca, nizak volumen krvi (hipovolemija), konzumiranje alkohola ili stariju životnu dob. Određeni lijekovi također mogu doprinijeti neneurogenoj ortostatskoj hipotenziji, kao što su antipsihotici ili antidepresivi, lijekovi koji liječe visoki krvni tlak širenjem krvnih žila (vazodilatatori) ili lijekovi koji pomažu u uklanjanju vode i soli iz tijela (diuretici).

Neneurogeni oblik ortostatske hipotenzije je češći od neurogenog oblika, ali u oko 40 posto ljudi s ortostatskom hipotenzijom temeljni uzrok je nepoznat (idiopatski). Ortostatska hipotenzija je složeno stanje i obično se ne nasljeđuje. Kada se ortostatska hipotenzija pojavi kao dio genetskog sindroma, ova značajka slijedi obrazac nasljeđivanja sindroma. Primarna ortostatska hipotenzija rijetka je vrsta ortostatske hipotenzije. To nije bolest sama po sebi, već stanje uzrokovano s nekoliko poremećaja koji zahvaćaju određeni dio autonomnog živčanog sustava, kao što su višestruka sustavna atrofija, Parkinsonova bolest ranog početka, čisti autonomni poremećaj, nedostatak dopamin beta-hidroksilaze, obiteljska disautonomija. Uobičajeni simptomi mogu uključivati vrtoglavicu, omaglicu, opću slabost, slabost u nogama, mučninu, zamagljen vid, umor i glavobolje. Dodatni simptomi mogu uključivati bol u prsima, bol u glavi i vratu (često zahvaća vrat i ramena), pad kognitivnog funkcioniranja kao što su poteškoće s koncentracijom, privremeni gubitak svijesti ili „zamračenje“. Neki ljudi s primarnom ortostatskom hipotenzijom također mogu imati visoki krvni tlak kada leže.

Liječenje ortostatske arterijske²⁷ hipotenzije obuhvaća nefarmakološke i farmakološke mjere. Općenito, najbolje je započeti s nefarmakološkim liječenjem i nastaviti s liječenjem lijekovima tek kada nefarmakološke mjere ne daju rezultate. Napominjemo da su mjere kao što su povećanje volumena uz povećanu količinu soli i tekućine, umjereno vježbanje i trening nagiba relativno sigurne, ali njihova učinkovitost nije dokazana kontroliranim ispitivanjima.

Svakodnevno provjeravati krvni tlak i puls, po mogućnosti stojeći i ležeći, te ga bilježiti. Također provjeriti krvni tlak kada su prisutne tegobe. Ako je moguće, izbacite lijekove koji snižavaju krvni tlak (obično lijekove za krvni tlak ili srce), uz prethodni savjet s liječnikom.. Ponekad je korisno uzimati lijekove za snižavanje krvnog tlaka navečer, kao i koristiti one koji djeluju duže nego brzo djelujuće. Uzimanje dodatne količine soli – ukupno oko 10 g/dan. Drugi način da se dobije dodatna sol je korištenje napitaka koji sadrže sol (npr. „Jamnica“-prirodna mineralna voda). Ako se jave poteškoće s disanjem ili pretjerano oticanje gležnjeva, treba koristiti manje od 10 g soli dnevno. Dvije jake šalice kave ujutro mogu biti korisne. Kompresijski odjevni predmeti koji uključuju trbušnu učinkovitiji su od kompresijskih čarapa jer se većina ortostatskog nakupljanja krvi događa u trbušu. Spavati s uzglavljenim kreveta

podignutim za oko 15-20 stupnjeva. Ovaj manevar povećava volumen krvi i, nakon nekoliko dana, pomaže. Također je od pomoći jer može smanjiti hipertenziju u ležećem položaju (ponekad je krvni tlak previsok ako ležite ravno, a prenizak kada stojite). Tijekom dana ostati budan, bez ležanja u krevetu. Rekondicioniranje može biti od pomoći osobama koje su dulje vrijeme bile slabo pokretne, te su većinu vremena provodili u krevetu. Jesti česte male obroke. Izbjegavati naglo stajanje nakon jela. Izbjegavajti naprezanje kod stolice (jer to može sniziti krvni tlak). Izbjegavati vruće tuševe ili pretjeranu vrućinu, te koristiti klima uređaje tijekom ljeta. Ujutro postupno ustajati, odvojiti 5 minuta za ustajanje uz izvođenje izometrijskih vježbi prije kretanja. Pijenje vode tijekom 5 minuta može spriječiti nesvjesticu. To se ne smije činiti često jer može dovesti do trovanja vodom. Trening nagiba također uključuje neke učinkovite tjelesne protumjere kao što su križanje nogu s napinjanjem donjeg dijela tijela, čučnjevi i napinjanje ruku.

Najkorisniji lijekovi u farmakološkom liječenju su fludrokortizon (Astonin H) i Midodrine (Gutron), uz redovitu kontrolu krvnog tlaka. **Fludrokortizon (Astonin H)** tjera više soli u krvotok, 0,1 mg je dnevna početna doza. Krvni tlak raste postupno tijekom nekoliko dana s najvećim učinkom nakon 1-2 tjedna. Doze se prilagođavaju u tjednom ili dvotjednom razdoblju. Kao nuspojava javlja se hipokalijemija u 50%, a hipomagneziemija u 5% bolesnika, glavobolja i oticanje gležnjeva. Fludrokortizon se ne smije primjenjivati u osoba s kongestivnim zatajenjem srca. Fludrokortizon ne djeluje kod ortostatske arterijske hipotenzije u sindromu kroničnog umora. **Indometacin** blokira učinke prostaglandina na snižavanje krvnog tlaka. Dobar učinak potvrđen je u sustavnom pregledu. Rijetko se koristi zbog želučanih tegoba i utjecaja na bubrežnu funkciju. **Venlafaksin** (antidepresiv koji povisuje krvni tlak kao nuspojavu). Gotovo nikad nije korišten. **Inderal i drugi beta-blokatori** (male doze se koriste za sindrom pozicijsko-ortostatske tahikardije (POTS), započeti Inderal s 10 mg/d, povećati na 30-60 mg/d tijekom 2-3 tjedna. Ostali korisni lijekovi su **nadolol (Corgard)** (10 mg dnevno), **pindolol (Visken)** (2.5-5 mg 2-3 puta dnevno) i **atenolol** (25mg dnevno). Nekoliko kontroliranih studija nije pokazalo da su ti lijekovi učinkoviti u prevenciji sinkope. **Midodrine (ProAmatine)**- alfa-1 adrenergički agonist. Uzrokuje povišeni krvni tlak, vazokonstrikciju, proširenje zjenica. Druge uobičajene nuspojave su svrbež. Uobičajene doze su 2.5 mg za doručak i ručak ili tri puta dnevno. Doze se brzo povećavaju dok se ne pojavi odgovor ili se postigne doza od 30 mg/dan. Razine midodrina dostižu vrhunac oko 1-2 sata nakon primjene, a poluživot je oko 3-4 sata. Midodrin ne prolazi krvnomoždanu barijeru i nema učinak na SŽS. U teoriji, midodrine bi mogao djelovati na ortostatsku arterijsku hipotenziju kod MSA, ali ne i kod parkinsonizma. Većina bolesnika koji uzimaju midodrine također uzimaju fludrokortizon. Pokazalo se da je midodrin koristan u kontroliranim ispitivanjima, ali meta-analiza više studija (2012) ukazuje da nije osobito koristan. **Eritropoetin**. Ovo sredstvo se koristi ako postoji i anemija i druge mjere nisu uspjele. Koriste se doze od 25 do 75 U/kg parenteralno. Relativno se često koristi. **Metilfenidat** (Concerta) 5-10 mg oralno 3 puta dnevno uz obrok. **Amfetamin** - nuspojave mogu uključivati agitaciju, tremor, nesanicu, arterijsku hipertenziju u ležećem položaju, uz moguću pojavu ovisnosti. **Efedrin** 12.5-25 mg oralno tri puta dnevno. Nuspojave mogu uključivati tahikardiju, tremor i arterijsku hipertenziju u ležećem položaju. Rijetko se koristi. **Fluoksetin** (Prosac) 10-20 mg dnevno. Nuspojave mogu uključivati mučninu i anoreksiju. **Paroksetin** (Seroxat), također je pokazao da smanjuje učestalost sinkopa nakon 2 godine. **Fenobarbital** (Phenobarbiton) može

poboljšati POTS. Lijek se gotovo nikad ne koristi zbog pospanosti kao nuspojave. **Desmopresin** (Minirin) je analog vazopresina i koristi se kao sprej za nos. Nizak natrij u krvi moguća je nuspojava. Rijetko se koristi. **Piridostigmin** (Mestinon) je lijek u liječenju mijastenije gravis, a predložen kao koristan za ortostatsku arterijsku hipotenziju. Logan i Witham (2012) ukazali su da je sveukupno pogoršao posturalni pad krvnog tlaka. **Yohimbine** je alfa-2 blokator, koji se uglavnom koristi za liječenje erektilne disfunkcije, ali također može biti koristan za podizanje krvnog tlaka . **3.4 L-threo-dihidroksifenilserin** (Doxidopa, Northera), umjetna aminokiselina, može biti od pomoći u određenim situacijama uključujući nedostatak dopamin beta-hidroksilaze i post-prandijalnu arterijsku hipotenziju različitih uzroka. **L-DOPS** je prekursor norepinefrina i epinefrina. L-DOPS se također koristio u istraživačke svrhe kod bolesnika otpornih na druge lijekove. L-DOPS se može kombinirati s perifernim inhibitorom dopamin dekarboksilaze kao što je karbidopa za povećanje razine lijeka u SŽS-u.

4.9 Posturalna ortostatska tahikardija (POTS)

Sindrom posturalne ortostatske tahikardije (POTS) oblik je disautonomije za koji se procjenjuje da pogađa između 1.000.000 i 3.000.000 Amerikanaca, te milijune drugih diljem svijeta. POTS je oblik ortostatske netolerancije koja je povezana s prisutnošću prekomjerne tahikardije i mnogim drugim simptomima pri ustajanju.

Termin "POTS" uveo je 1993. tim istraživača s klinike Mayo, predvođen neurologom dr. Philipom Lowom. Međutim, POTS nije nova bolest; poznat je pod drugim imenima kroz povijest, kao što su DaCostin sindrom, Soldier's Heart, sindrom prolapsa mitralnog zalisika, neurocirkulatorna astenija, kronična ortostatska netolerancija, ortostatska tahikardija i sindrom posturalne tahikardije. U prošlosti se vjerovalo da je tegobe uzrokovala anksioznost. Međutim, suvremeni istraživači su utvrdili da POTS nije uzrokovana anksioznosću. Uzrokuje ga poremećaj autonomnog živčanog sustava.

POTS može zahvatiti bilo koju dob, spol ili rasu, ali najčešće se javlja kod žena u reproduktivnoj dobi (između 15 i 50 godina). Mogu se javiti kod djece i osoba muškog spola, ali otprilike 80% bolesnika su žene. Istraživači POTS-a klasificirali su različite načine. Dr. Blair Grubb opisao je POTS kao "primarni" ili "sekundarni". "Primarni" se odnosi na POTS bez drugog poznatog medicinskog stanja (također poznatog kao "idiopatski" POTS). "Sekundarni" se odnosi na POTS s prisutnošću drugog medicinskog stanja za koje je poznato da uzrokuje ili doprinosi simptomima POTS-a. Dr. Julian Stewart opisao je POTS "visokog protoka" i "niskog protoka", na temelju protoka krvi donjim udovima. Drugi istraživači opisali su POTS na temelju nekih od njegovih istaknutijih karakteristika: hipovolemični POTS, koji je povezan s niskim volumenom krvi; djelomični disautonomni ili neuropatski POTS koji je povezan s djelomičnom autonomnom neuropatijom; hiperandrenergični POTS koji je povezan s povišenim razinama norepinefrina. To nisu različita medicinska stanja i mnogi bolesnici s POTS-om imaju dvije ili tri prisutne različite karakteristike. Na primjer, jedan bolesnik može imati neuropatiju, nizak volumen krvi i povišeni noradrenalin.²⁸

POTS je heterogena skupina poremećaja s sličnim kliničkim manifestacijama. POTS sam po sebi nije bolest; to je jednostavno skup simptoma koji se često viđaju zajedno. Međutim, otkrivanje što uzrokuje simptome POTS-a kod svakog bolesnika može biti vrlo teško, a u mnogim slučajevima neće se dokazati temeljni uzrok. Kada se ne može točno odrediti temeljni uzrok POTS-a, može se ga nazvati primarnim ili idiopatskim POTS-om. Dok istraživači još uvijek rade na otkrivanju temeljnih uzroka i patologije POTS-a, postoji nekoliko temeljnih bolesti i stanja za koje se zna da uzrokuju ili su povezane s POTS-om ili simptomima sličnim POTS-u. Te bolesti su: amiloidoza, autoimune bolesti kao što su autoimuna autonomna ganglionopatija, Sjogrenov sindrom, lupus, sarkoidoza, antifosfolipidni sindrom, Arnold-Charijeva malformacija, šećerna bolest, Ehlers Danlosov sindrom - poremećaj proteina kolagena koji može dovesti do hipermobilnosti zglobova i pucanja krvnih žila i krvarenja, genetski poremećaji/abnormalnosti, infekcije kao što su infektivna mononukleoza, lajmska bolest, ekstrapulmonalna mikoplazma pneumonija i hepatitis C, multipla skleroza, mitohondrijske bolesti, poremećaji aktivacije mastocita, paraneoplastični sindrom - tumori pluća, jajnika, dojke i gušterače, toksičnost kod alkoholizma, kemoterapije i trovanja teškim metalima, ozljede, trudnoća ili operacija, cijepljenje, nedostaci vitamina/anemija. Dok se neki tjelesni simptomi POTS-a preklapaju s simptomima tjeskobe, kao što su tahikardija i palpitacije, POTS nije uzrokovani tjeskobom. Bolesnicima s POTS-om često se pogrešno dijagnosticira da imaju anksiozni ili panični poremećaj. Istraživanja su pokazala da bolesnici s POTS-om slično ili čak manje vjerljivo pate od anksioznosti ili paničnog poremećaja u odnosu na opću populaciju.²⁸

Dok se dijagnostički kriteriji usredotočuju na nenormalno povećanje otkucanja srca nakon stajanja, POTS se obično manifestira simptomima mnogo složenijim od jednostavnog povećanja broja otkucanja srca. Prilično je uobičajeno da bolesnici s POTS-om imaju pad krvnog tlaka nakon stajanja, ali neki bolesnici s POTS-om nemaju promjenu ili čak imaju porast krvnog tlaka nakon stajanja. Bolesnici s POTS-om često imaju hipovolemiju i visoke razine norepinefrina u plazmi dok stoje, što odražava povećanu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava. Približno 50% bolesnika s POTS-om ima neuropatiju tankih vlakana. Mnogi bolesnici s POTS-om također osjećaju umor, glavobolju, vrtoglavicu, lutanje srca, nepodnošenje vježbanja, mučninu, smanjenu koncentraciju, drhtanje, nesvjesticu, hladnoću u udovima, bol u prsima i nedostatak zraka. Bolesnici mogu razviti crvenkasto-ljubičastu boju na nogama nakon stajanja. Promjena boje kože nestaje nakon povratka u ležeći položaj. Neki bolesnici imaju prilično blage simptome i mogu nastaviti s normalnim radom, školom, društvenim i rekreacijskim aktivnostima. Za druge, simptomi mogu biti toliko ozbiljni da normalne životne aktivnosti, poput kupanja, kućanskih poslova, jedenja, uspravnog sjedenja, hodanja ili stajanja mogu biti značajno ograničene. Otpriklike 25% bolesnika s POTS-om je onesposobljeno i nesposobno za rad. Istraživači su otkrili da je kvaliteta života bolesnika s POTS-om usporediva s bolesnicima na dijalizi zbog zatajenja bubrega.

Trenutni dijagnostički kriterij za POTS je povećanje otkucanja srca za 30 otkucaja u minuti ili više, ili preko 120 otkucaja u minuti, unutar prvih 10 minuta stajanja, u odsutnosti ortostatske hipotenzije. Kod djece i adolescenata, nedavno je usvojen novi standard koji uzima u obzir povećanja od 40 otkucaja u minuti ili više. POTS se često dijagnosticira testom nagibnog stola, ali ako takvo testiranje nije dostupno, POTS se može dijagnosticirati mjeranjem otkucaja srca i

krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju u intervalima od 2, 5 i 10 minuta. U postavljanju dijagnoze mogu se provesti detaljniji testove za procjenu autonomnog živčanog sustava, kao što je kvantitativni test sudomotornih aksonskih refleksa (QSART), termoregulacijski test znojenja (TST), biopsija kože radi neuropatije tankih valakan.

Svaki bolesnik je drugačiji, stoga je važno konzultirati se s liječnikom koji ima iskustva u liječenju autonomnih poremećaja. Najčešći oblik liječenja za POTS uključuju povećanje unosa tekućine na 2-3 litre dnevno, povećanje potrošnje soli na 3 do 10 g dnevno, nošenje kompresijskih čarapa, ležanje s podignutim uzglavljem, vježbe u ležećem položaju, zdrava prehrana, izbjegavanje tvari i situacija koje pogoršavaju ortostatske simptome i konačno, davanje lijekova za poboljšanje simptoma. Za liječenje POTS-a koriste se mnogi različiti lijekovi, kao što su fludrokortizon, beta blokatori, midodrin, klonidin, piridostigmin, benzodiazepini, SSRI, SNRI, eritropoetin i oktretoid. Ako se može otkriti temeljni uzrok simptoma POTS-a, vrlo je važno i liječenje temeljnog uzroka.²⁸

Trenutačno ne postoji lijek za POTS, no istraživači vjeruju da će neki bolesnici tijekom vremena imati poboljšanje. Detaljne dugoročne studije praćenja tijeka POTS-a su rijetke, ali Dysautonomia International radi s istraživačima kako bi počeli prikupljati dugoročne podatke o praćenju. Uz pravilnu prilagodbu načina života, tjelovježbu, dijetu i medicinske tretmane, mnogi bolesnici imaju poboljšanje kvalitete života. Ako se temeljni uzrok može otkriti i ako se taj uzrok može liječiti, simptomi POTS-a mogu se povući. Iako je prognoza dobra za većinu bolesnika, istraživači su primijetili da kod nekih bolesnika tijekom vremena dolazi do pogoršanja. Najduža studija praćenja koja je do sada provedena dolazi s klinike Mayo. Klinika Mayo je provela istraživanje svojih pedijatrijskih bolesnika s POTS-om u razdoblju od 2003. do 2010. Od onih koji su odgovorili na anketu, 18,2% je imalo potpuno povlačenje simptoma POTS-a, dok je 52,8% imalo trajne, ali poboljšane simptome. Muški bolesnici imali su dvostruko veću vjerojatnost za oporavak. Prosječno vrijeme do postavljanja dijagnoze je oko 5 godina.²⁸

4.10. Čisto autonomno zatajivanje

Čisto autonomno zatajenje (PAF-pure autonomic failure) je neurodegenerativna bolest autonomnog živčanog sustava. PAF obično utječe samo na periferni autonomni živčani sustav, što znači da obično ne zahvaća mozak i leđnu moždinu.

Uzrok PAF-a nije poznat. Simptomi su uzrokovani abnormalnim nakupljanjem proteina, zvanim Lewyeva tjelešca, u stanicama autonomnih živaca. Lewyjeva tjelešca ograničavaju proizvodnju i oslobađanje norepinefrina iz živčanih stanica, što zauzvrat uzrokuje hipotenziju.²⁹

Simptomi čistog autonomnog zatajenja mogu uključivati: nagli pad krvnog tlaka kada osoba ustane (ortostatska hipotenzija), omaglicu, vrtoglavicu, zamagljen vid, umor, lutanje srca, tjeskoba, visoki krvni tlak u ležećem položaju, nenormalno znojenje. Ostali simptomi PAF-a mogu uključivati suha usta, proljev ili zatvor, bol u vratu, promjene u mokrenju, oslabljen osjećaj mirisa i erektilnu disfunkciju kod muškaraca. Simptomi počinju u srednjoj dobi i s vremenom se

polako pogoršavaju. Ponekad PAF dovodi do drugih stanja kao što su Parkinsonova bolest, demencija s Lewyjevim tijelešcima ili višestruke sustavne atrofije.

Dijagnoza PAF-a temelji se na simptomima, kliničkom pregledu i temeljитom neurološkom pregledu. Testiranje može uključivati testiranje nagibnog stola, 24-satno praćenje krvnog tlaka, testiranje hiperventilacije i test krvi na norepinefrin.

Diferencijalne dijagnoze uključuju jatrogene (uključujući kardiovaskularne, urološke i psihotropne lijekove) ili izlječive (dehidracija, venska insuficijencija, anemija) uzroke ortostatske hipotenzije, nedostatak dopamin beta-hidroksilaze, primarnu ili sekundarnu perifernu polineuropatiju (uključujući šećernu bolest, amiloidozu, bubrežnu disfunkciju, Guillain-Barréov sindrom) ili neurodegenerativnu bolest autonomnog živčanog sustava-Parkinsonova bolest. Progresija PAF-a je spora, što ga razlikuje od akutnih ili subakutnih pandisautonomija.

Liječenje je usmjereni na suzbijanje simptoma. Mogućnosti uključuju promjene načina života i lijekove. Lijekovi odobreni od FDA (Uprava za hranu i lijekove) su: Midodrine HCl (Amatine), Droxidopa (Northera).

5. Genetski poremećaji

5.1 Autosomno dominantna leukodistrofija s autonomnim poremećajem (ADLD)

Autosomno dominantna leukodistrofija s autonomnom bolešću (ADLD) jedan je od skupine genetskih poremećaja koji se nazivaju leukodistrofije. Leukodistrofije su karakterizirane nenormalnostima bijele tvari živčanog sustava (mijelina). Mijelin izolira i štiti živčana vlakna te potiče brzi prijenos živčanih impulsa.

Točna prevalencija ADLD-a nije poznata. Najmanje 70 oboljelih osoba opisano je u znanstvenoj literaturi, iako je vjerojatno da je ovo stanje nedovoljno dijagnosticirano.

ADLD je uzrokovan mutacijama u genu LMNB1. Ovaj gen daje upute za stvaranje lamin B1 proteina. Lamin B1 je bitna potporna komponenta nuklearne ovojnica i igra važnu ulogu u određivanju oblika jezgre unutar stanica. Gotovo svi slučajevi ADLD-a rezultat su nenormalne dodatne kopije (duplicacije) LMNB1 gena³⁰. LMNB1 gen daje upute za stvaranje lamin B1 proteina. Lamin B1 je strukturni protein koji se naziva protein srednjeg filamenta. Srednji filamenti osiguravaju stabilnost stanicama. Ovaj protein se nalazi u nuklearnoj lamini, mrežastom sloju međufilamenata i drugih proteina koji je pričvršćen na unutarnju membranu nuklearne ovojnice. Kao dio nuklearne ovojnica, lamin B1 pomaže regulirati kretanje molekula u i iz jezgre. Protein također igra ulogu u kopiranju (replikaciji) DNA u pripremi za diobu stanice i aktivnosti (ekspresiji) mnogih gena uključenjem u organizaciju kromosoma unutar jezgre. Kao rezultat ovog dupliciranja, proizvodi se više lamina B1 nego normalno. Dok se lamin B1 nalazi u stanicama u cijelom tijelu, čini se da su stanice u mozgu posebno osjetljive na promjene u laminu B1. Čini se da su posebno pogodjeni oligodendrociti, koji pomažu u oblaganju živčanih stanica mijelinom. Povećane razine lamina B1 dovode do smanjene ekspresije gena koji igraju različite uloge u stanici, uključujući proizvodnju mijelina. Dodatno, povećanje količine lamina B1 dovodi do stvrđnjavanja nuklearne ovojnice. Ove promjene uzrokuju probleme s funkcijom stanica i dovode do smanjene proizvodnje i održavanja mijelina tijekom vremena. Gubitak mijelina

(demijelinizacija) događa se u mozgu i leđnoj moždini kod osoba s ADLD-om, često godinama prije nego što se razviju problemi s kretanjem. Demijelinizacija leđne moždine vjerovatno doprinosi ranim znakovima i simptomima ADLD-a, uključujući probleme s kontrolom mokraćnog mjehura i ortostatskom hipotenzijom. Problemi s kretanjem vjerovatno su posljedica demijelinizacije u malom mozgu i kortikospinalnim putevima. Ovo stanje se nasljeđuje autosomno dominantno, što znači da je jedna kopija promijenjenog gena u svakoj stanici dovoljna da izazove poremećaj. U većini slučajeva, bolesna osoba ima jednog roditelja s ovim stanjem³¹.

Osobe s ADLD-om razviju znakove i simptome tog stanja u odrasloj dobi, obično u četrdesetima ili pedesetima. Prvi znakovi stanja često uključuju probleme s autonomnim živčanim sustavom. Ti problemi uključuju poteškoće s radom crijeva i mokraćnog mjehura, ortostatsku hipotenziju i erektilnu disfunkciju kod muškaraca. Rijetko, bolesnici doživljavaju nemogućnost znojenja (anhidroza), što može dovesti do opasno visoke tjelesne temperature. U ADLD-u se poteškoće u kretanju često razvijaju nakon problema s autonomnim živčanim sustavom. Pogodene osobe mogu imati ukočenost mišića (spastičnost) ili intencijski tremor. Bolesnici s ADLD-om često imaju poteškoća s koordinacijom pokreta (ataksija), uključujući pokrete koji uključuju procjenu udaljenosti ili razmjera (dizmetrija), kao što je podizanje udaljenog predmeta i brzo izmjenjive pokrete (disdijadohokineza), uključujući pljeskanje rukama ili stupanje. Ovi problemi s kretanjem obično prvo zahvaćaju noge, ali kako se stanje pogoršava, zahvaćaju se ruke i na kraju lice. Kod nekih osoba s ADLD-om simptomi se pogoršavaju tijekom epizoda groznice, infekcije ili izlaganja toplini. Zbog poteškoća u hodu i nesigurnog hoda, mnogim oboljelim osobama treba pomoći štapa, hodalice ili invalidskih kolica. Inteligencija je obično nepromijenjena; međutim, osobe koje imaju ADLD dulje vrijeme mogu imati pad intelektualne funkcije. ADLD se polako pogoršava, a oboljele osobe obično prezive 10 do 20 godina nakon pojave simptoma.

5.2. Sindrom znojenja uzrokovan hladnoćom

Sindrom znojenja izazvanog hladnoćom je rijetko stanje; njegova prevalencija je nepoznata. Stanje je prvi put otkriveno u populaciji Sardinije, ali je od tada prijavljeno u regijama širom svijeta. Oko 90 posto slučajeva sindroma znojenja izazvanog hladnoćom i Crisponijevog sindroma rezultat je mutacija gena CRLF1. Ovi slučajevi su označeni kao CISS1. Preostalih 10 posto slučajeva uzrokovano je mutacijama gena CLCF1 i označeno je kao CISS2. Bjelančevine proizvedeni iz gena CRLF1 i CLCF1 rade zajedno kao dio signalnog puta koji je uključen u normalan razvoj živčanog sustava. Čini se da je ovaj put osobito važan za razvoj i održavanje motornih neurona. Studije ukazuju da ovaj put također ima ulogu u u simpatičkom živčanom sustavu, posebno u regulaciji znojenja kao odgovor na promjene temperature i druge čimbenike. Čini se da bjelančevine proizvedene iz gena CRLF1 i CLCF1 su važne za normalan razvoj i sazrijevanje živčanih stanica koje kontroliraju aktivnost znojnih žlijezda. Osim toga, geni CRLF1 i CLCF1 vjerovatno imaju funkcije izvan živčanog sustava, uključujući uloge u tjelesnom upalnom odgovoru i razvoju kostiju. Međutim, malo se zna o njihovoj uključenosti u te procese. Mutacije u genu CRLF1 ili CLCF1 ometaju normalan razvoj nekoliko tjelesnih sustava, uključujući živčani sustav. Uloga ovih gena u razvoju simpatičkog živčanog sustava može pomoći u objašnjenju nenormalnog znojenja koje je karakteristično za ovo stanje, uključujući

neobične obrasce znojenja i povezane probleme s regulacijom tjelesne temperature. Uključenost ovih gena u razvoj motornih neurona i razvoj kostiju određuju pojavu karakterističnih crta lica, slabost mišića lica i nenormalnosti skeleta. Međutim, malo se zna o tome kako su mutacije gena CRLF1 ili CLCF1 u osnovi ovih drugih obilježja sindroma znojenja izazvanog hladnoćom³².

Sindrom znojenja izazvanog hladnoćom nasljeđuje se autosomno recesivno, što znači da obje kopije gena CRLF1 ili CLCF1 u svakoj stanici imaju mutacije. Svaki od roditelja bolesnika s autosomno recesivnim stanjem nosi po jednu kopiju mutiranog gena, ali obično ne pokazuju znakove i simptome tog stanja.³³

Sindrom znojenja izazvanog hladnoćom karakteriziraju problemi s regulacijom tjelesne temperature i druge nenormalnosti koje utječu na mnoge dijelove tijela. U dojenačkoj dobi, značajke ovog stanja često su poznate kao Crisponi sindrom. Istraživači su u početku mislili da su sindrom hladnoćom izazvanog znojenja i Crisponijev sindrom odvojeni poremećaji, no danas se uvriježilo mišljenje da predstavljaju isto stanje u različito vrijeme tijekom života. Dojenčad s Crisponijevim sindromom imaju neobične crte lica, uključujući ravan nosni most (slika 8)

Slika 8. Crisponijev sindrom



podignute nozdrve, dug prostor između nosa i gornje usne (philtrum) (slika 9)

Slika 9. Crisponijev sindrom



visoki lučni krov usta (nepce), malu bradu (mikronatiju) (slika 10)

Slika 10. Crisponijev sindrom



i nisko postavljene uši. Mišići u donjem dijelu lica su slabi, što dovodi do ozbiljnih poteškoća s hranjenjem, prekomjernog slinjenja i problema s disanjem. Ostale tjelesne abnormalnosti povezane s Crisponijevim sindromom uključuju ljuskavi osip na koži, nemogućnost potpunog ispružanja laktova, preklapanje prstiju i čvrsto stisnutih šaka, te malformacije stopala i nožnih prstiju (slika 11).

Slika 11. Crisponijev sindrom



Pogođena dojenčad se lako prestraše i često napnu mišice lica u izraz nalik grimasi (slika 12)

Slika 12. Crisponijev sindrom



Do šest mjeseci starosti, dojenčad s Crisponijevim sindromom razvijaju neobjašnjivu visoku temperaturu koja povećava rizik od epileptičnih napadaja i iznenadne smrti.

Mnogi zdravstveni problemi povezani s Crisponijevim sindromom s vremenom se popravljaju, a oboljele osobe koje prežive razdoblje novorođenčeta razvijaju druge značajke sindroma znojenja izazvanog hladnoćom u ranom djetinjstvu. Unutar prvog desetljeća života oboljele osobe počinju imati epizode obilnog znojenja (hiperhidroze) i drhtavice koje zahvaćaju lice, trup i ruke.

Prekomjerno znojenje obično je izazvano izlaganjem temperaturama ispod ili oko 18 do 20 stupnjeva Celzijusa, ali također može biti izazvano uznemirenošću ili jedenjem slatke hrane.

Paradoksalno, pogodjeni osobe obično se ne znoje u toplijim uvjetima, umjesto toga postaju crveni i pregrijani u vrućim okruženjima. Adolescenti s sindromom znojenja izazvanog hladnoćom obično razvijaju nenormalnu zakrivljenost kralježnice-skoliozu i kifozu. Iako dojenčad može razviti visoku tjelesnu temperaturu opasnu po život, oboljele osobe koje prežive djetinjstvo imaju normalan životni vijek.

5.3 Kongetinalni središnji hipoventilacijski sindrom (CCHS)

CCHS (Congenital central hypoventilation syndrome) je relativno rijedak poremećaj. Dok se ne provede velika probirna studija u rasno/etnički raznolikoj skupini, prevalencija CCHS-a će ostati nedovoljno procijenjena. Istraživači u Francuskoj su predložili incidenciju od 1:200 000 živorodenih, a istraživači u Japanu su predložili incidenciju od 1:148 000 živorodenih. Međutim, ako se uzmu u obzir ove predložene incidencije u odnosu na rođenje u svijetu u 50 godina od prvog opisa CCHS (1970.g.), trebalo bi dijagnosticirati 33 000-45 000 osoba s neonatalnim početkom CCHS ili LO-CCHS, što je u oštrot suprotnosti s procijenjenih 3000 osoba otkrivenih od 1970. Posljedično, tisuće nedijagnosticiranih osoba s neonatalnim početkom CCHS i LO-CCHS su ili umrli bez CCHS dijagnoze ili je njihova hipoventilacija toliko blaga da ih tek treba otkriti. Istraživači vjeruju da neki slučajevi sindroma iznenadne smrti dojenčadi (Sudden infant death syndrome- SIDS) ili iznenadne neobjasnivive smrti u djece mogu biti uzrokovani nedijagnosticiranim CCHS-om^{34,35}.

Mutacije u genu PHOX2B uzrokuju CCHS. PHOX2B gen daje upute za stvaranje bjelančevine koja je važna tijekom razvoja prije rođenja. PHOX2B bjelančevina pomaže u stvaranju živčanih stanica i regulira proces u kojem neuroni sazrijevaju za obavljanje specifičnih funkcija.

Bjelančevina je aktivna u neuralnom grebenu. Stanice neuralnog grebena migriraju i tvore dijelove autonomnog živčanog sustava, mnoga tkiva na licu i lubanji te druge vrste tkiva i stanica. Vjeruje se da mutacije gena PHOX2B koje uzrokuju CCHS ometaju ulogu bjelančevine PHOX2B u podržavanju stvaranja i razdiobe neurona, posebno u autonomnom živčanom sustavu. Kao rezultat toga, tjelesne funkcije koje kontrolira ovaj sustav, uključujući regulaciju disanja, otkucanje srca, krvnog tlaka i tjelesne temperature, oštećene su u CCHS-u.

Ovo stanje se nasljeđuje autosomno dominantno, što znači da je jedna kopija promijenjenog gena u svakoj stanici dovoljna da izazove poremećaj. Više od 90 posto slučajeva CCHS rezultat je novih mutacija u genu PHOX2B. Ovi se slučajevi javljaju u osoba bez povijesti poremećaja u njihovoj obitelji. Povremeno oboljela osoba naslijedi mutaciju od jednog pogodjenog roditelja. Broj takvih slučajeva raste jer je bolje liječenje omogućilo da više oboljelih osoba doživi odraslu dob i zasnuje obitelji. Otprilike 5 do 10 posto oboljelih osoba naslijedi promijenjeni gen od roditelja koji nije zahvaćen i ima mutaciju gena PHOX2B samo u svojim spermijima ili jajnim

stanicama. Taj se fenomen naziva mozaicizam. Roditelj s mozaicizmom za mutaciju gena PHOX2B možda neće pokazivati nikakve znakove CCHS.

Kongenitalni središnji hipoventilacijski sindrom je poremećaj koji utječe na normalno disanje. Osobe s ovim poremećajem plitko dišu (hipoventiliraju), osobito tijekom spavanja, što rezultira nedostatkom kisika i nakupljanjem ugljičnog dioksida u krvi. Obično bi autonomni živčani sustav reagirao na takvu neravnotežu stimulirajući dublje disanje ili buđenje. Ova reakcija živčanog sustava je poremećena u osoba s CCHS. Ovi bolesnici koriste pri disanju mehaničku ventilaciju ili uređaj koji stimulira normalan obrazac disanja (dijafragmálni pacemaker). Dio bolesnika trebaju ovu podršku 24 sata dnevno, dok je drugima potrebna samo noću (slika 13).

Slika 13. Mehanička potpora disanju bolesnika s CCHS.



Simptomi CCHS obično postaju

vidljivi ubrzo nakon rođenja kada oboljela dojenčad hipoventiliraju nakon što zaspu. Kod ove dojenčadi nedostatak kisika u krvi često uzrokuje plavkasti izgled kože ili usana (cijanozu). U nekim blažim slučajevima, CCHS može postati vidljiv tek kasnije u životu. Osim problema s disanjem, osobe s CCHS-om mogu imati poteškoća s regulacijom otkucaja srca i krvnog tlaka, na primjer, kao odgovor na tjelovježbu ili promjene u položaju tijela. Također imaju smanjeni osjet za bol, nisku tjelesnu temperaturu i povremene epizode jakog znojenja. Oko 20 posto bolesnika s CCHS ima nenormalnosti u živcima koji kontroliraju probavni trakt (Hirschsprungova bolest), što rezultira teškim zatvorom, crijevnom blokadom i povećanjem debelog crijeva (neki istraživači kombinaciju CCHS i Hirschsprungove bolesti nazivaju Haddadovim sindromom.) Dio bolesnika razvijaju poteškoće u učenju ili druge neurološke probleme. Bolesnici s CCHS također su pod povećanim rizikom od razvoja određenih tumora živčanog sustava (neuroblastom, ganglioneurom i ganglioneuroblastom). Osim toga, bolesnici s CCHS obično imaju očne nenormalnosti, uključujući smanjenu reakciju zjenica na svjetlost. Osobe s CCHS-om, osobito djeca, mogu imati karakterističan izgled s kratkim, širokim, pomalo spljoštenim licem koje se često opisuje kao "kutijasto".

Dijagnoza CCHS-a ovisi o anamnističkim podacima o nedovoljnem disanju ili hipoventilaciji koja se događa tijekom spavanja, osobito u određenim fazama sna. Poteškoće s disanjem tijekom spavanja mogu biti uzrokovane drugim medicinskim stanjima pa je potrebno nekoliko dijagnostičkih testova kako bi se potvrdio ili isključio CCHS. Procjena spavanja se koristi za istraživanje nepravilnosti disanja - to uključuju spavanje djeteta pri čemu se bilježe različita mjerena, poput brzine disanja, otkucaja srca, razine ugljičnog dioksida i kisika. Dijagnoza

CCHS obično se potvrđuje krvnim testom za provjeru mutacije na genu PHOX2B. Budući da se mutacija ponekad može naslijediti, savjetuje se da se bliski srodnici također testiraju uz genetsko savjetovanje ako je mutacija prisutna.

Trenutačno ne postoji lijek za CCHS, ali simptomi se mogu kontrolirati. Kako CCHS može utjecati na brojne sustave u tijelu, bit će potrebno suradnja nekoliko medicinskih timova. Djecu s CCHS-om treba nadzirati specijalizirani centar s iskustvom u liječenju CCHS-om. Podrška za ventilaciju koristi se za pomoć pri disanju i gotovo je neophodna za preživljavanje. U dojenčadi i male djece to može zahtijevati traheotomiju, iako korištenje maske ili nosnih katetera-neinvazivna ventilacija- može biti dostatno za poticanje disanja tijekom spavanja. Druga mogućnost ventilacijskoj potpori, koja bi možda bila prikladnija za neku djecu, je stimulacija ošita električnim implantatom-stimuliranje n.phrenicus i omogućavanje kontrakcije ošita kada se to normalno ne dogodi. Djeca s Hirschsprungovom bolešću uz CCHS trebat će operaciju za uklanjanje zahvaćenog dijela crijeva.

U CCHS-u, očekivani životni vijek i opseg bilo koje intelektualne teškoće ovise o težini poremećaja, vremenu postavljanja dijagnoze i uspješnosti liječenja. Trebale bi biti moguće normalne svakodnevne aktivnosti, iako je plivanje i igru u blizini vode najbolje izbjegavati. Kako djeca s CCHS rastu, važno je da razumiju rizike od uzimanja alkohola i nedopuštenih droga radi utjecaja na autonomni živčani sustavi i povećanju rizika od poteškoća s disanjem. Iako je CCHS doživotno stanje, komplikacije se mogu izbjegići ranom dijagnozom i specijalističkim liječenjem. Očekivano trajanje života djece s CCHS-om uvelike se produžilo s tehnološkim napretkom, posebno u respiratornoj podršci, a većina će odrasti do odrasle dobi, uz gotovo normalan radni i obiteljski život.

5.4. Nedostatak dopamin beta hidroksilaze

Nedostatak dopamin β-hidroksilaze vrlo je rijedak poremećaj. Manje od 20 oboljelih osoba, svi zapadnoeuropskog podrijetla, opisano je u znanstvenoj literaturi.

Mutacije u DBH genu uzrokuju nedostatak dopamin β-hidroksilaze. DBH gen daje upute za proizvodnju enzima dopamin β-hidroksilaze. Ovaj enzim pretvara dopamin u norepinefrin, a oba su kemijski glasnici (neurotransmiteri) koji prenose signale između živčanih stanica. Mutacije DBH gena rezultiraju proizvodnjom nefunkcionalnog enzima dopamin β-hidroksilaze. Ljudi kojima nedostaje funkcionalna dopamin β-hidroksilaza ne mogu pretvoriti dopamin u norepinefrin, što dovodi do manjka norepinefrina u tijelu. Nedostatak norepinefrina uzrokuje poteškoće s regulacijom krvnog tlaka i druge probleme autonomnog živčanog sustava koji se vide u nedostatku dopamin β-hidroksilaze.³⁶

Ovo stanje se nasljeđuje autosomno recesivno, što znači da obje kopije gena u svakoj stanicici imaju mutacije. Svaki od roditelja bolesnika s autosomno recesivnim stanjem nosi po jednu kopiju mutiranog gena, ali obično ne pokazuju znakove i simptome tog stanja.

Nedostatak dopamin beta (β)-hidroksilaze je stanje koje utječe na autonomni živčani sustav. Problemi povezani s ovim poremećajem mogu se prvi put pojaviti u dojenačkoj dobi. Rani znakovi i simptomi mogu uključivati epizode povraćanja, dehidraciju, sniženje krvnog tlaka,

poteškoće u održavanju tjelesne temperature i nizak šećer u krvi. Osobe s nedostatkom dopamin β -hidroksilaze obično doživljavaju oštar pad krvnog tlaka nakon stajanja (ortostatska hipotenzija), što može uzrokovati vrtoglavicu, zamagljen vid ili nesvjesticu. Ovaj nagli pad krvnog tlaka obično je jači kada se ujutro ustaje iz kreveta, za vrućeg vremena i kako osoba stari. Osobe s nedostatkom dopamin β -hidroksilaze doživljavaju izraženi umor tijekom vježbanja (nepodnošenje vježbanja) zbog svojih problema s održavanjem normalnog krvnog tlaka. Ostale značajke nedostatka dopamin β -hidroksilaze uključuju spuštene kapke (ptoza) (slika 14).

Slika 14. Nedostatak dopamine beta hidroksilaze (ptoza kapka)



začepljenost nosa i nemogućnost stajanja tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Oboljeli muškarci također mogu doživjeti retrogradnu ejakulaciju (ispuštanje sjemena unatrag u mokračni mjehur). Manje uobičajene značajke uključuju neobično velik raspon pokreta zglobova (hipermobilnost) i slabost mišića.

Kliničko istraživanje aktivnosti autonomnog živčanog sustava ukazuje na čisto i izolirano zatajenje simpatikusa s normalnom kolinergičkom funkcijom. Ortostatska arterijska hipotenzija je izražena, a krvni tlak se ne povećava kako se očekuje tijekom uobičajenih testova kao što su Valsalvin manevr (faza IV), izometrijsko držanje ruke ili izlaganje hladnoći. Kada se provede farmakološko ispitivanje, neki odgovori jasno ukazuju na preosjetljivost adrenergičkih srčanih i krvоžilnih receptora. Test s tiraminom potvrđuje zatajenje simpatikusa jer izostaje presorski odgovora na tiramin ili značajno i naizgled paradoksalno povišenje krvnog tlaka s klonidinom. Budući da se ključni enzim koji katalizira pretvorbu dopamina u noradrenalin, D β H, ne može otkriti u 4% populacije s normalnom koncentracijom kateholamina, definitivna dijagnoza nedostatka D β H je dokazana kada se izmjere razine kateholamina i metabolita u plazmi. U bolesnika s nedostatkom D β H, razine noradrenalina i adrenalina u krvotoku se ne mogu otkriti, dok su razine dopamina povišene. Metaboliti noradrenalina su odsutni u plazmi, urinu i cerebro-spinalnoj tekućini. Tipična reakcija na intradermalni histamin zajedno s normalnom senzornom funkcijom suzenja, normalnim okusom i mirisom, normalnim refleksima intaktne rožnice i dubokih tetiva te izostankom potvrđenog podrijetla od Askenazi Židova dopuštaju isključenje obiteljske disautonomije. Odsutnost mentalne retardacije ili hipopigmentacije čini dvojbu prema Menkesovoj bolesti (Menkesova bolest ili Menkesov sindrom je recessivni poremećaj na X-kromosomu kod kojeg se javlja nedostatak bakra. Bolest obično nastupa tijekom novorođenačke dobi, s prevalencijom od jednog oboljelog na 100.000 do 250.000 novorođenčadi. Znakovi i simptomi ove bolesti uključuju slab mišićni tonus, debeluškaste obraze, epileptične napadaje, intelektualnu ograničenost i zastoj u razvoju. Djeca s Menkesovom bolesti obično ne žive dulje od treće godine).

Nedostatak D β H nasljeđuje se autosomno recessivno. Prilikom začeća, braća oboljele osobe imaju 25% šanse da obole, 50% šanse da budu asimptomatski nositelji i 25% šanse da ne budu zahvaćeni i da nisu nositelji. Optimalno vrijeme za određivanje genetskog rizika je prije trudnoće. DBH molekularno genetičko testiranje dostupno je samo na temelju istraživanja.

Budući da je ortostatska hipotenzija glavni simptom bolesnika s nedostatkom D β H, većina dostupnih informacija o liječenju usredotočuje se na ovaj poremećaj. Utvrđeno je da mnoge empirijske terapije koje koriste mineralokortikoide ili agoniste adrenergičkih receptora imaju blage učinke. Kako je temeljni biokemijski nedostatak otkriven, dihidroksifenilserin (L-treo-3,4-dihidroksifenilserin, L-Threo-DOPS, DOPS), umjetni prekursor noradrenalina, je lijek izbora. DOPS je predložen za liječenje ortostatske hipotenzije, iako s različitim rezultatima uspješnosti. U bolesnika s nedostatkom D β H, primjena L-Threo-DOPS-a rezultira dramatičnim povećanjem krvnog tlaka i ublažavanjem posturalnih simptoma. L-threo-DOPS je opisan kao vrlo učinkovit za obnavljanje noradrenergičkog tonusa i poboljšanja posturalne arterijske hipotenzije. Učinci L-threo-DOPS-a na druge tegobe autonomnog zatajenja nisu poznati.

Malo se zna o prognozi ove bolesti. Retrospektivni podaci pokazuju da je u većini opisanih slučajeva perinatalno razdoblje komplikirano epizodama hipotenzije, hipoglikemije i hipotermije. Čini se da je kasnija evolucija obilježena progresivnom ortostatskom hipotenzijom s ograničenjem podnošljivosti kod stajanja, ograničenom sposobnošću vježbanja i ozljeđivanjem povezanih s padovima i sinkopom.

5.5 Obiteljska disautonomija (Riley-Day sindrom, HSAN tip III)

Obiteljska disautonomija javlja se prvenstveno u ljudi židovskog podrijetla Aškenazi (srednja ili istočna Europa). Pogađa otprilike 1 od 3.700 osoba u židovskoj populaciji. Obiteljska disautonomija iznimno je rijetka u općoj populaciji³⁷.

Mutacije u genu ELP1 uzrokuju obiteljsku disautonomiju. Gen ELP1 daje upute za stvaranje bjelančevine koja se nalazi u različitim stanicama u cijelom tijelu, uključujući stanice mozga. Gotovo sve osobe s obiteljskom disautonomijom imaju dvije kopije iste mutacije gena ELP1 u svakoj staniči. Ova mutacija može poremetiti način na koji se obavijesti u genu ELP1 spajaju kako bi se napravio nacrt za proizvodnju ELP1 bjelančevine. Kao rezultat ove pogreške, proizvodi se smanjena količina normalne ELP1 bjelančevine. Međutim, ova mutacija se ponaša nedosljedno. Neke stanice proizvode gotovo normalne količine bjelančevina, a druge stanice - osobito stanice mozga - imaju vrlo мало bjelančevina. Aktivnosti u moždanim stanicama vjerojatno su poremećene smanjenim količinama ili odsutnošću bjelančevine ELP1, što dovodi do znakova i simptoma obiteljske disautonomije.

Ovo stanje se nasljeđuje autosomno recessivno, što znači da obje kopije gena u svakoj staniči imaju mutacije. Svaki od roditelja bolesnika s autosomno recessivnim stanjem nosi po jednu kopiju mutiranog gena, ali obično ne pokazuju znakove i simptome tog stanja.

Obiteljska disautonomija je genetski poremećaj koji utječe na razvoj i opstanak određenih živčanih stanic. Poremećaj ometa stanice u autonomnom živčanom sustavu, koji kontrolira nevoljne radnje kao što su probava, disanje, proizvodnja suza i regulacija krvnog tlaka i tjelesne

temperature. Također utječe na osjetilni živčani sustav, koji kontrolira aktivnosti povezane s osjetilima, kao što su okus i osjet boli, topline i hladnoće. Obiteljska disautonomija se također naziva nasljedna senzorna i autonomna neuropatija, tip III. Problemi povezani s ovim poremećajem prvi put se javljaju u dojenačkoj dobi. Rani znakovi i simptomi uključuju slab tonus mišića, poteškoće s hranjenjem, loš rast, nedostatak suza, česte upale pluća i poteškoće u održavanju tjelesne temperature. Starija dojenčad i mala djeca s obiteljskom disautonomijom mogu imati duže stanke u disanju, što može uzrokovati plavkasti izgled kože ili usana ili nesvjesticu. Poteškoće s disanjem obično prestaje do 6. g. U psihomootrnom razvoju, kao što su hodanje i govor događa se usporenje, iako neki bolesnici ne pokazuju znakove zaostajanja u razvoju. Dodatni znakovi i simptomi u djece školske dobi uključuju mokrenje u krevet (enuresis nocturna), epizode povraćanja, smanjenu osjetljivost na promjene temperature i bol, lošu ravnotežu, anenormalnu zakriviljenost kralježnice (skolioza), lošu kvalitetu kostiju i povećan rizik od prijeloma kostiju, te bubrežne i srčane problema (slika 15).

Slika 15. Obiteljska disautonomija (deformiteti kralježnice)



Bolesnici također imaju lošu regulaciju krvnog tlaka. Kod njih može doći do oštrog pada krvnog tlaka pri ustajanju (ortostatska hipotenzija), što može uzrokovati vrtoglavicu, zamagljen vid ili nesvjesticu. Oni također mogu imati epizode visokog krvnog tlaka kada su uznemireni ili uzbuđeni, ili tijekom povraćanja. Otrilike jedna trećina djece s obiteljskom disautonomijom ima poteškoće u učenju, kao što je kratak raspon pažnje, koji zahtijevaju posebne načine učenja. U odrasloj dobi, bolesnici često imaju sve veće poteškoće s ravnotežom i hodanjem bez pomoći. Drugi problemi koji se mogu pojaviti u adolescenciji ili ranoj odrasloj dobi uključuju oštećenje pluća zbog ponavljenih infekcija, oštećenu funkciju bubrega i pogoršanje vida zbog atrofije vidnog živca.

Klinička dijagnoza može se potvrditi genetskim testiranjem na mutacije u IKBKAP genu. Jedna mutacija čini više od 99% mutantnih alela kod osoba s FD podrijetlom Aškenazi Židova. Nema specifičnih MRI nepravilnosti (može biti generalizirana atrofija), Schirmerov test – za utvrđivanje smanjenog lučenja suza, izostanak odgovora nakon intradermalne injekcije histamina. Neurološki pregled uvijek pokazuje nedostatak dubokih tetivnih refleksa, ataksiju, smanjen osjet na bol i temperaturu.

Liječenje je simptomatsko i potporno, a uključuje: održavanje odgovarajuće hidracije, mjere za izbjegavanje aspiracije i spriječavanje bronhiekstazija, liječenje gastroezofagealnog refluksa, fizioterapiju prsnog koša, liječenje ortostatske hipotenzije (elastične čarape, vježbe za noge,

hidracija), izbjegavanje topline i vlage te osiguravanje odgovarajuće hidracije kako bi se spriječilo pogoršanje ortostatske hipotenzije i mogući gubitak svijesti. Njega očiju umjetnim suzama i gelom za spriječavanje oštećenja rožnice. Članovima obitelji treba ponuditi genetsko savjetovanje i testiranje. Za ovo stanje dostupno je testiranje nositelja i prenatalno testiranje. FD je potencijalno opasan po život poremećaj s visokom stopom smrtnosti i povezan je s visokom učestalošću iznenadne smrti, osobito tijekom spavanja ili respiratorne bolesti. Vjeratnost da će osoba s FD dosegnuti 40 godina starosti povećala se na 50% zbog poboljšanog suportivnog liječenja, a neki bolesnici sada žive i iznad 60 godina. Glavni uzroci smrti prvenstveno su povezani s dišnim sustavom. Smrtni slučajevi povezani s spavanjem čine 21% smrtnih slučajeva, a svi smrtni slučajevi povezani s dišnim putevima su 30% i to zbog upale pluća 17%, sepse 6%, a neobjasnive smrti su otprilike 14%. Mnoge odrasle osobe s FD uspjele su postići samostalnost u svakodnevnom životu. Za djecu koja pokazuju značajke obiteljske disautonomije, preporučeno je prvo upućivanje pedijatru. Za bolesnike koji su genetskim testiranjem dobili pozitivnu dijagnozu FD stalno liječenje je pod nadzorom pedijatra uz pomoć drugih medicinskih struka prema potrebi. Obitelji mogu imati koristi od upućivanja na odjel kliničke genetike kako bi se utvrdio status nositelja kod drugih članova obitelji.

5.6 Hornerov sindrom (Bernard-Hornerov sindrom, van Passov sindrom)

Otprije 1 od 6.250 djece se rađa s Hornerovim sindromom. Incidencija Hornerovog sindroma koji se kasnije pojavljuje nije poznata, ali se smatra neuobičajenim poremećajem. Iako se kongenitalni Hornerov sindrom može prenijeti u obiteljima, nisu otkriveni nikakvi povezani geni³⁸. Hornerov sindrom koji se javlja nakon razdoblja novorođenčeta (stečeni Hornerov sindrom) i većina slučajeva kongenitalnog Hornerovog sindroma rezultat je oštećenja vratnog dijela simpatičkog živčanog sustava. Vratni simpatički živci kontroliraju nekoliko funkcija u oku i licu kao što su proširenje zjenice i znojenje. Problemi s funkcijom ovih živaca uzrokuju znakove i simptome Hornerovog sindroma. Hornerov sindrom koji se javlja vrlo rano u životu može dovesti do heterokromije šarenice jer je razvoj pigmentacije (boje) šarenice pod kontrolom vratnih simpatičkih živaca. Oštećenje vratnih simpatičkih živaca može biti uzrokovano izravnom ozljedom samih živaca, što može biti posljedica ozljede koja se može dogoditi tijekom teškog poroda, operacije ili slučajne ozljede. Hornerov sindrom također može biti uzrokovani dobroćudnim ili zloćudnim tumorom, na primjer, neuroblastom³⁹, te poremećajem krvotoka u karotidnoj arteriji. Neke osobe s kongenitalnim Hornerovim sindromom imaju nedostatak razvoja (agenezu) karotidne arterije. Pucanje slojeva stijenke karotidne arterije (disekcija karotidne arterije) također može dovesti do Hornerovog sindroma. Sirinogomjelija i Arnold-Chiari malformacija može uzrokovati oštećenje vratnog dijela simpatičkog živčanog sustava. Simptomi Hornerovog sindroma mogu se pojaviti i tijekom migrenske glavobolje. Kada glavobolja nestane, obično nestaju i znakovi i simptomi Hornerovog sindroma. Dio osoba s Hornerovim sindromom nemaju niti poznati problem koji bi doveo do oštećenja niti bilo kakvu povijest poremećaja u njihovoj obitelji. Ovi slučajevi se nazivaju idiopatski Hornerov sindrom. Hornerov sindrom se obično ne nasljeđuje i javlja se u osoba bez povijesti poremećaja u obitelji. Stečeni Hornerov sindrom i većina slučajeva kongenitalnog Hornerovog sindroma imaju negenetske uzroke. Rijetko se kongenitalni Hornerov sindrom prenosi unutar obitelji u obrascu koji se čini autosomno dominantnim, što znači da je jedna kopija promijenjenog gena u svakoj

stanici dovoljna da izazove poremećaj. Međutim, nisu otkriveni geni povezani s Hornerovim sindromom.

Hornerov sindrom je poremećaj koji zahvaća oko i okolna tkiva na jednoj strani lica i nastaje kao posljedica oštećenja vratnog dijela simpatičkog živčanog sustava. Hornerov sindrom se može pojaviti u bilo koje dobi života; u oko 5 posto oboljelih osoba, poremećaj je prisutan od rođenja (kongenitalno)³⁸.

Hornerov sindrom karakterizira spuštanje gornjeg kapka (ptoza) na zahvaćenoj strani, sužena zjenica u zahvaćenom oku (mioza) što rezultira nejednakom veličinom zjenica (anizokorija) i odsutnim znojenjem (anhidroza) na zahvaćenoj strani lica. Kod ovog poremećaja često se javlja uranjanje oka u njegovu šupljinu (enoftalmus) i crveno oko. U osoba s Hornerovim sindromom koji se javlja prije 2 godine, šarenica očiju može se razlikovati u boji (heterokromija šarenice), pri čemu je šarenica zahvaćenog oka svjetlijeg boje od one na nezahvaćenom oku. Osobe koje razviju Hornerov sindrom nakon 2 godine općenito nemaju heterokromiju šarenice (slika 16). Hornerov sindrom općenito ne utječe na vid ili zdravlje. Međutim, oštećenje koje uzrokuje Hornerov sindrom može biti posljedica drugih zdravstvenih problema, od kojih neki mogu biti opasni po život.³⁸

Slika 16. Hornerov sindrom (heterokromija šarenice)



U postavljanju dijagnoze uz anamnezu provode se i određeni testovi. Stavljanje 10% tekućeg kokaina u oko trebalo bi dovesti do proširenja zjenica; slaba dilatacija zjenice 30 min nakon primjene ukazuje na Hornerov sindrom. Ako je rezultat pozitivan, u oko se stavlja 1%-tina otopina hidroksiamfetamina ili 5%-tina *N*-metil hidroksiamfetamin nakon 48 sati kako bi se odredilo radi li se o preganglijskom (ako se zjenice prošire) ili postganglijskom (zjenice se ne prošire) poremećaju. Svim bolesnicima s Hornerovim sindromom bi trebalo učiniti MR ili CT mozga, kralježnice, toraksa ili vrata, te angiogram ovisno o kliničkoj slici.

Ako se nađe uzrok oštećenja, liječi se; za primarni Hornerov sindrom nema terapije.

5.7. Višestruka sustavna atrofija (Shy-Drager sindrom)

Višestruka sustavna atrofija (Multiple system atrophy-MSA) ima prevalenciju od 2 do 5 na 100 000 ljudi. MSA je složeno stanje koje je vjerojatno uzrokovano interakcijom više genetskih, okolišnih i životnih čimbenika. Neki od ovih čimbenika su otkriveni, ali mnogi ostaju nepoznati. Promjene u nekoliko gena se proučavaju kao mogući čimbenici rizika za MSA.⁴⁰ Genetski

čimbenici rizika s najviše dokaza su varijante gena SNCA i COQ2. SNCA gen daje upute za stvaranje bjelančevine nazvane alfa-sinuklein, koje ima u izobilju u normalnim moždanim stanicama, ali čija je funkcija nedovoljno poznata. Studije ukazuju da je nekoliko uobičajenih varijacija u SNCA genu povezano s povećanim rizikom od MSA u ljudi europskog podrijetla. Nejasno je utječu li ove varijacije i na rizik od bolesti u drugim populacijama. COQ2 gen daje upute za stvaranje bjelančevine nazvane koenzim Q2. Ovaj enzim obavlja jedan korak u proizvodnji molekule zvane koenzim Q10, koja ima ključnu ulogu u proizvodnji energije unutar stanica. Varijacije u genu COQ2 povezane su s MSA kod ljudi japanskog podrijetla, ali ta povezanost nije pronađena u drugim populacijama. Nejasno je kako promjene u genu SNCA ili COQ2 povećavaju rizik od razvoja MSA. Uočeno poligensko preklapanje između MSA i upalne bolesti crijeva i otkrivena su 3 zajednička genetska lokusa gena DENND1B i RSP04, te u intronu gena C7. Nadalje, gen C7 pokazao je značajno promijenjenu ekspresiju u degenerirajućem srednjem mozgu transgenih miševa s MSA u usporedbi s miševima divljeg tipa. Istraživači su također ispitali čimbenike okoliša koji bi mogli doprinijeti riziku od MSA. Početne studije ukazale su da bi izlaganje otapalima, određenim vrstama plastike ili metala i sličnim otrovima moglo biti povezano s tim stanjem. Međutim, ove pretpostavke nisu potvrđene. U svim slučajevima MSA karakteristično je nakupine nenormalnog alfa-sinukleinskog proteina koji se, iz nepoznatih razloga, nakuplja u stanicama u mnogim dijelovima mozga i leđne moždine. Tijekom vremena, te nakupine (inkluzije) oštećuju stanice u dijelovima živčanog sustava koji kontroliraju kretanje, ravnotežu i koordinaciju te autonomno funkcioniranje. Progresivni gubitak stanica u tim regijama je temelj glavnih značajki MSA⁴⁰.

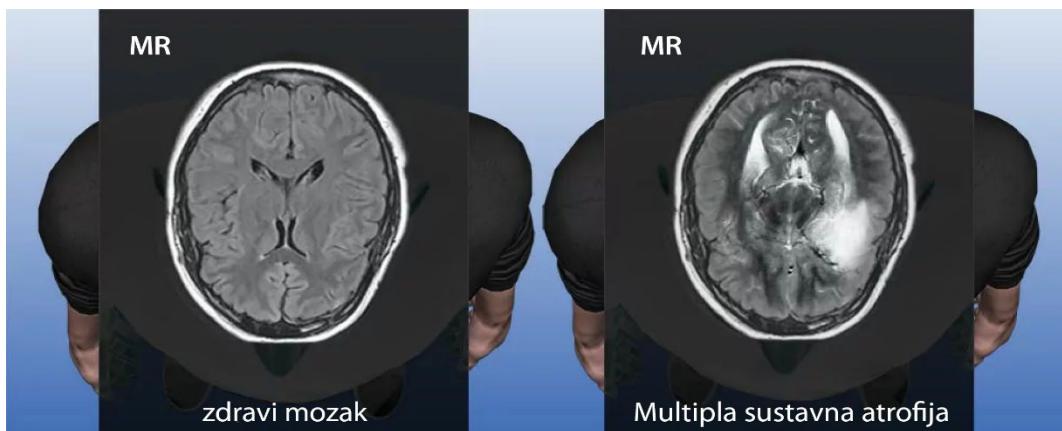
Većina MSA je sporadična, što znači da se javljaju u osoba bez povijesti poremećaja u njihovoј obitelji. Rijetko je zabilježeno da se stanje javlja u obiteljima; obično nema jasan obrazac nasljeđivanja.

MSA je progresivni poremećaj mozga koji utječe na kretanje i ravnotežu te narušava funkciju autonomnog živčanog sustava. Najčešći autonomni simptomi povezani s MSA su nagli pad krvnog tlaka pri ustajanju (ortostatska hipotenzija), poteškoće s mokrenjem i erektilna disfunkcija u muškaraca. Istraživači su opisali dvije glavne vrste MSA, koje se razlikuju po glavnim znakovima i simptomima u vrijeme postavljanja dijagnoze. U jednom tipu, poznatom kao MSA-P, prevladava skupina abnormalnosti pokreta pod nazivom parkinsonizam. Te abnormalnosti uključuju neobično sporo kretanje (bradikinezija), ukočenost mišića, drhtanje i nemogućnost držanja tijela uspravno i uravnoteženo (posturalna nestabilnost). Drugi tip MSA, poznat kao MSA-C, karakterizira cerebelarna ataksija, koja uzrokuje probleme s koordinacijom i ravnotežom. Ovaj oblik stanja također može uključivati poteškoće u govoru (dizartriju) i probleme s kontrolom pokreta očiju. MSA se obično javlja u starijih osoba; u prosjeku se znakovi i simptomi pojavljuju oko 55. g. Stanje se s vremenom pogoršava, a oboljele osobe prežive u prosjeku 10 godina nakon što se prvi put pojave znakovi i simptomi.⁴¹

Postavljanje dijagnoze MSA može biti teško, osobito u ranim fazama, dijelom zato što su mnoge značajke slične onima uočenim kod Parkinsonove bolesti. Nakon uzimanja anamneze i neurološkog pregleda, potrebno je učiniti testiranje autonomnog živčanog sustava, procjenu funkcije mokraćnog mjehura i/ili neuroradiološke pretrage MRI (magnetska rezonancija) ili PET

(pozitronska emsijka tomografija). MRI mozga može otkriti promjene koje bi mogle ukazivati MSA ili isključiti druge uzroke uočenih simptoma (slika 17).

Slika 17. Magnetna rezonancija kod MSA



PET se ponekad koristi da se vidi je li metabolička funkcija smanjena u određenim dijelovima mozga. DaTscan može procijeniti transporter dopamina u striatumu i može pomoći u odgovoru da li je stanje uzrokovano poremećajem dopaminskog sustava; međutim ovaj test ne može razlikovati MSA i Parkinsonovu bolest. Osobe s MSA obično nemaju trajno poboljšanje simptoma uz levodopu što često podržava dijagnozu MSA.⁴¹

Trenutno ne postoji liječenje koje bi usporilo progresivnu neurodegeneraciju kod MSA. Postoje postupci koji pomažu ljudima da se nose s simptomima MSA. U nekim osoba, levodopa može poboljšati motoričku funkciju; međutim, korist se možda neće nastaviti kako bolest napreduje. Nesvjestica i vrtoglavica zbog ortostatske hipotenzije mogu se liječiti jednostavnim postupcima kao što su nošenje kompresijskih čarapa, dodavanje dodatne soli i/ili vode prehrani i izbjegavanje teških obroka. Ponekad se propisuju lijekovi fludrokortizon (Astonin H) i midodrin (Promatine). U 2014. Američka uprava za hranu i lijekove odobrila je lijek Droksidopu (dihidroksifenilserin) za liječenje ortostatske hipotenzije u MSA. Neki lijekovi koji se koriste za liječenje ortostatske hipotenzije mogu biti povezani s visokim krvnim tlakom u ležećem položaju, pa se oboljelim osobama može savjetovati da spavaju s nagnutim uzglavljem na krevetu. Problemi s kontrolom mokraćnog mjehura liječe se prema prirodi problema.

Antikolinergički lijekovi, poput oksibutinina (Driptane) ili tolteridina (Detrol), mogu pomoći u smanjenju iznenadne nagona za mokrenjem. Stalni nenormalni položaji mišića (distonija) mogu se liječiti injekcijama botulinum toksina. Poteškoće s spavanjem mogu se liječiti klonazepamom (Rivotril), melatoninom ili antidepresivima. Neke bolesnici s MSA mogu imati značajne poteškoće s gutanjem i može im trebati sonda za hranjenje ili nutritivna potpora. Govorna terapija može biti od pomoći kao dio postupka za rješavanje poteškoća s gutanjem. Fizikalna terapija pomaže u održavanju pokretljivosti, smanjenju kontraktura i smanjenju mišićnih grčeva i nepravilnog držanja. Neki od bolesnika mogu na kraju trebati pomoći kod hodanja kao što su hodalice i invalidska kolica. Radni terapeuti pomažu u učenju novih načina rješavanja aktivnosti svakodnevnog života kao što su odijevanje i jedenje⁴¹.

5.8. Stüve-Wiedemannov sindrom (STWS)

STWS ima vrlo nisku prevalenciju od <1 na 1 000 000. Međutim, bolest je relativno česta u Ujedinjenim Arapskim Emiratima s prevalencijom od 1 na 20.000 rođenih, zbog činjenice da su roditelji često u bliskom krvnom srodstvu. STWS pogarda oba spola podjednako. Bolesnici s STWS-om često ostaju neprepoznati što otežava određivanje stvarne učestalosti poremećaja u općoj populaciji. STWS je prvi put opisan u medicinskoj literaturi 1971. godine.

Stüve-Wiedemannov sindrom obično je uzrokovan mutacijama leukemia inhibitory factor receptor gena. Ovaj gen daje upute za stvaranje bjelančevine koja se naziva receptor inhibitornog čimbenika leukemije (leukemia inhibitory factor receptor-LIFR). LIFR bjelančevina djeluje kao receptor za ligand poznat kao inhibitorni faktor leukemije (leukemia inhibitory factor-LIF). LIFR može kontrolirati nekoliko staničnih procesa, uključujući rast i diobu, sazrijevanje, razdiobu i preživljavanje. Prvo je otkriveno da je LIFR važan u blokiranju rasta stanica bolesti krvi, a isto tako je uključena u stvaranje kostiju i razvoju živčanih stanica. Čini se da igra važnu ulogu u normalnom razvoju i funkcioniranju autonomnog živčanog sustava. Većina mutacija LIFR gena koje uzrokuju Stüve-Wiedemannov sindrom sprječavaju proizvodnju bilo koje LIFR bjelančevine. Druge mutacije dovode do proizvodnje izmijenjene bjelančevine koja vjerojatno ne može funkcionirati. Nedostatak funkcionalne LIFR bjelančevine mijenja se normalno stvaranje kostiju, što dovodi do osteopenije, zakriviljenost dugih kostiju nogu i drugih koštanih problema uobičajenih kod Stüve-Wiedemannova sindroma. Osim toga, razvoj živčanih stanica, posebice onih uključenih u autonomni živčani sustav je nenormalan, što dovodi do poteškoća s disanjem, hranjenjem i regulacijom tjelesne temperature karakterističnih za ovo stanje. Mali broj bolesnika s Stüve-Wiedemannovim sindromom nema dokazanu mutaciju u LIFR genu. Istraživači prepostavljaju da drugi geni koji nisu otkriveni mogu biti uključeni u ovo stanje⁴².

Stüve-Wiedemannov sindrom se nasljeđuje autosomno recesivno, što znači da obje kopije gena u svakoj stanici imaju mutacije. Svaki od roditelja bolesnika s autosomno recesivnim nasljeđivanjem nosi po jednu kopiju mutiranog gena, ali obično ne pokazuju znakove i simptome tog stanja.

Stüve-Wiedemannov sindrom je teško stanje koje karakteriziraju nenormalnosti kostiju i disfunkcija autonomnog živčanog sustava. Poteškoće nastaju od rođenja, a njegove ključne značajke uključuju nenormalnu zakriviljenost dugih kostiju u nogama, poteškoće s hranjenjem i gutanjem, te epizode opasno visoke tjelesne temperature (hipertermija). Osim zakriviljenih nogu, oboljela dojenčad mogu imati pognute ruke, trajno savijene prste na rukama i nogama (kamptodaktilija) i deformacije zglobova (kontrakture) u laktovima i koljenima koje im ograničavaju kretanje (slika 18)

Slika 18. Stüve-Wiedemannov sindrom (deformiteti šaka)



Ostale značajke uključuju nenormalnosti kostiju zdjelice i smanjenu mineralnu gustoću kostiju. U dojenčadi s Stüve-Wiedemannovim sindromom, disfunkcija autonomnog živčanog sustava obično dovodi do poteškoća s hranjenjem i gutanjem, problema s disanjem i epizodama hipertermije. Pogođena dojenčad također se mogu pretjerano znojiti, čak i kada tjelesna temperatura nije povišena ili imaju smanjenu sposobnost osjećaja boli. Mnoga dojenčad s ovim stanjem umiru rano zbog problema s regulacijom disanja i tjelesne temperature; međutim, neke osobe s Stüve-Wiedemannovim sindromom žive do adolescenciji ili odrasle dobi. Problemi s disanjem i gutanjem obično se poboljšavaju kod oboljele djece koja prežive dojenačku dob, a zaostaju međutim poteškoća s regulacijom tjelesne temperature. Osim toga, pogoršava se zakriviljenost nogu, a djeca s Stüve-Wiedemannovim sindromom mogu razviti istaknute zglobove, nenormalnu zakriviljenost kralježnice i spontane prijelome kostiju. Neke oboljele osobe imaju glatki jezik bez okusnih pupoljaka. Bolesna djeca također mogu izgubiti određene reflekse, posebno kornealni refleks i patelarni refleks. Još jedno stanje nekada poznato kao Schwartz-Jampelov sindrom tip 2 sada se smatra dijelom Stüve-Wiedemannovog sindroma. Istraživači su preporučili da se naziv Schwartz-Jampelov sindrom tip 2 više ne koristi⁴³.

STWS se obično dijagnosticira na temelju kliničkih i radioloških nalaza nakon rođenja. Uzima se u obzir detaljna povijest bolesnika. Radiološke slike pokazuju kongenitalne kontrakture, savijene duge kosti, smanjenu gustoću kostiju i druge koštane nepravilnosti. Genetsko testiranje na mutacije u LIFR genu može potvrditi STWS dijagnozu. STWS se može dijagnosticirati još prije rođenja (antenatalno) fetalnim ultrazvukom tijekom kasnog drugog ili trećeg trimestra.

Liječenje STWS-a uključuje liječenje simptoma bolesnika. To uključuje spriječavanje gušenja tijekom hranjenja uporabom nazogastricne sonde, spriječavanje aspiracije hrane u pluća, fizikalna terapija i/ili operacijsko liječenje koštanih nepravilnosti. Međutim, treba napomenuti da zbog sklonosti oboljelih osoba da imaju epizode hipertermije, korištenje anestezije za zahvate treba primjeniti s krajnjim oprezom. Važna je zaštita očiju kako bi se spriječio gubitak vida. Genetsko savjetovanje preporučuje se oboljelim osobama i njihovim obiteljima.

5.9. Transtiretinska amilodoza (ATTR)

Obiteljski ATTR je rijedak poremećaj, s nejednakom raspodjelom u svijetu. Određeni klasteri (koji uglavnom uzrokuju obiteljsku amiloidnu polineuropatiju) su opisani, uglavnom u Portugalu, Japanu i sjevernoj Švedskoj. Ovaj oblik bolesti (povezan s mutacijom Val30Met) prvi put je opisana u području Porta u Portugalu i ponekad se naziva portugalskim tipom amilidoze. U Europi se incidencija procjenjuje na 0,003 slučaja na 10 000 godišnje (ili 0,3 nova slučaja po godini na 1 milijun stanovnika), s procjenom prevalencije od 0,052 na 10.000 (ili 5,2 slučaja na milijun stanovnika). U endemsко područje sjeverne Švedske s 600.000 stanovnika učestalost gena je 1,5%, međutim penetrantnost je relativno niska, a većina bolesnika razvija bolest nakon 50.g. života. Veličina populacije bolesnika u SAD-u se procjenjuje da ne prelazi 6.400 bolesnika. U Japanu je prijavljeno približno 400 bolesnika s naslijednim ATTR. Prevalencija ATTR u kojoj dominira kardiomiopatija je manje poznata, ali je gotovo sigurno nedovoljno dijagnosticirana. Dvije dokazane mutacije koje dovode do kardiomiopatije su Val122Ile i Thr60Ala. Val122Ile se može vidjeti u populacijama Zapadne Afrike, s učestalošću prijenosa čak 3,5-4%. Ova zapadnoafrička mutacija posebno je česta u Afroameričkom stanovništvu. Najnoviji podaci upućuju na to da je penetrantnost mutacije Val122Ile manja od 50% do 80. g. To bi značilo da među populacijom nosača Val122Ile koji su stariji od 60 godina (otprilike 150.000 osoba), potencijalni broj slučajeva u SAD-u može biti do 75.000. Thr60Ala mutacija, poznata kao Ala60, nalazi se u populacijama irskog podrijetla. Prodornost Thr60Ala je manje poznata, ali se smatra da je vrlo visoka. Ova mutacija uz kardiomiopatiju dovodi do izraženijeg nastanka neuropatskog fenotipa od Val122Ile⁴⁴.

Mutacije u genu TTR uzrokuju transtiretinsku amiloidozu. TTR gen daje upute za proizvodnju proteina nazvanog transtiretin. Transtiretin prenosi vitamin A (retinol) i hormon zvan tiroksin kroz tijelo. Za transport retinola i tiroksina, četiri transtiretinska proteina moraju biti vezana jedan za drugi kako bi se stvorila jedinica od četiri bjelančevine (tetramer). Transtiretin se prvenstveno proizvodi u jetri. Mala količina ove bjelančevine proizvodi se u području korioidnog pleksusa i u mrežnici oka. Smatra se da mutacije TTR gena mijenjaju strukturu transtiretina, smanjujući njegovu sposobnost da se veže na druge bjelančevine transtiretina i mijenjajući njegovu normalnu funkciju⁴⁴.

Transtiretinska amiloidoza se nasljeđuje autosomno dominantno, što znači da je jedna kopija promijenjenog gena u svakoj stanici dovoljna da izazove poremećaj. U većini slučajeva, oboljela osoba nasljeđuje mutaciju od jednog zahvaćenog roditelja. Rijetko, slučajevi su rezultat novih mutacija gena i javljaju se u osoba bez povijesti poremećaja u njihovoј obitelji. Neće sve osobe koji imaju mutaciju TTR gena razviti transtiretinsku amiloidozu.

Transtiretinska amiloidoza je polagano progresivno stanje koje karakterizira nakupljanje amiloida u tjelesnim organima i tkivima. Te se naslage amiloida najčešće javljaju u perifernom živčanom sustavu. Naslage amiloida u perifrenim živcima dovode do gubitkom osjeta u udovima -periferna neuropatija. Autonomni živčani sustav također može biti zahvaćen amiloidozom. U nekim slučajevima zahvaćeni su mozak i leđna moždina. Ostala područja amilidoze uključuju srce, bubrege, oči i probavni trakt. Dob u kojoj se simptomi počinju razvijati uvelike se razlikuje, a obično je između 20 i 70 godine. Kardiomiopatija "divljeg tipa" ATTR (idiopatska koja se ne smatra naslijednom bolesti) javlja se kada TTR "divljeg tipa" tvori fibrile, koje se zatom talože

kao amiloid, prvenstveno u srčanom tkivu, najčešće kod muškaraca. Ovo taloženje se odvija postupno i postaje klinički prepoznatljivo (i time se obično dijagnosticira) u 6. ili 7. desetljeću. Osim sindroma karpalnog tunela i eventualno tegoba od strane slabinske ili vratne kralježnice i tetivnih tegoba, taloženje amiloida je klinički ograničeno na srce. Klinička slika je slična nasljednom obliku ATTR kardiomiopatije. Klinička prevalencija "divljeg tipa" ATTR kardiomiopatije je nepoznata, ali autopsijske studije ukazuju da 22-25% osoba starijih od 80 godina ima vidljive TTR amiloidne naslage u srčanom tkivu, iako je u većini slučajeva stupanj taloženja neznatno. 10-15% bolesnika koji imaju zatajenje srca i očuvan EF imaju TTR srčani amiloid dokazan neinvazivnim skeniranjem s DPD ili PYP skeniranjem.⁴⁵

Postoje tri glavna oblika transtiretinske amiloidoze, koje se razlikuju po simptomima i zahvaćenim tjelesnim sustavima:

Neuropatski oblik transtiretinske amiloidoze prvenstveno zahvaća periferni i autonomni živčani sustav, što rezultira perifernom neuropatijom i poteškoćama u kontroli tjelesnih funkcija. Poremećaji tjelesnih funkcija mogu uključivati impotenciju, proljev, zatvor, probleme s mokrenjem i nagli pad krvnog tlaka nakon stajanja (ortostatska hipotenzija). Neki bolesnici imaju i probleme s srcem i bubrežima. Mogu se javiti različiti problemi s očima, poput zamućenja staklastog tijela, suhoće očiju, povišenog očnog tlaka (glaukom) ili zjenice nepravilnog ili "zaobljenog" izgleda. Neki bolesnici s ovim oblikom transtiretinske amiloidoze razvijaju sindrom karpalnog tunela.

Leptomeningealni oblik transtiretinske amiloidoze prvenstveno zahvaća središnji živčani sustav. Kod ljudi s ovim oblikom amiloidoze se javlja u leptomeningama. Nakupljanje amiloida može uzrokovati moždani udar i krvarenje u mozgu, hidrocefalus, poteškoće u koordinaciji pokreta (ataksija), ukočenost i slabost mišića (spastična paraliza), epileptičke napadaje i gubitak intelektualne funkcije. Mogu se pojaviti i problemi s očima slični onima u neuropatskom obliku. Kada ljudi s leptomeningealnom transtiretin amiloidozom imaju povezane probleme s očima, radi se okuloleptomeningealnom obliku.

Kardijalni oblik transtiretinske amiloidoze utječe na srce. Osobe s srčanom amiloidozom mogu imati aritmiju, kardiomegaliju ili ortostatsku hipertenziju. Ove nenormalnosti mogu dovesti do progresivnog zatajenja srca i smrti. Povremeno, osobe s srčanim oblikom transtiretinske amiloidoze imaju blagu perifernu neuropatiju.

Dijagnoza obiteljske transtiretinske amiloidoze (Familial transthyretin amyloidosis-FTA) može biti teška jer znakovi i simptomi FTA često izgledaju kao druga, češća stanja. Pri postavljanju dijagnoze koriste se laboratorijski i genetski testovi. Laboratorijski testovi uključuju biopsiju zahvaćenog područja, zajedno s genetskim testiranjem za traženje mutacije TTR gena.

Ne postoji liječenje obiteljske transtiretinske amiloidoze koje će ukloniti oštećenja uzrokovana naslagama amiloida, ali postoji liječenje koje može sprječiti ili odgoditi napredovanje bolesti. Liječenje ovisi o tome koja su tkiva zahvaćena i koliko je bolest uznapredovala. Transplantacija jetre je "zlatni standard" za liječenje FTA, jer zamjenjuje glavni izvor amiloida. Može usporiti ili zaustaviti napredovanje periferne neuropatije, ali bolest često i dalje napreduje u očima i mozgu. U idealnom slučaju transplantaciju treba obaviti što je prije moguće prije nego što se pojave

ozbiljni neurološki problemi. U primjeni je nekoliko lijekova koji usporavaju nakupljanje amiloida duž živaca i u drugim dijelovima tijela. To uključuje tafamidis (Vyndaquel), diflusial (Dolobid), a u novije vrijeme inotersen (Onpattro) i patisiran (Tegsedi). Postoje i drugi lijekovi koji su u različitim fazama ispitivanja. Dodatni oblici liječenja mogu uključivati transplantaciju srca i/ili bubrega, vitrektomiju zbog zahvaćenosti oka i operaciju karpalnog tunela. Diuretici se često koriste za liječenje kongestivnog zatajenja srca povezanog s bolešću. Ostali simptomi FTA liječe se kada se pojave.

Izgledi i očekivani životni vijek za svaku osobu s obiteljskom transtiretin amiloidozom razlikuju se i ovise o prisutnoj mutaciji gena TTR, uključenom organu, te o tome koliko rano je osoba dijagnosticirana i liječena. Neki bolesnici čiji simptomi počinju u mlađoj dobi mogu živjeti samo nekoliko godina nakon dijagnoze, dok stariji bolesnici s sporo progresivnom bolešću mogu živjeti mnogo duže. U projektu, osobe s FTA-om obično žive 7-12 godina nakon postavljenе dijagnoze. Na dugoročne izglede nakon transplantacije jetre također utječu mnogi čimbenici, uključujući vrstu prisutnog amiloida, status uhranjenosti, dob i koliko su mozak i srce izloženi nakupljanju amiloida. Danas su dostupni lijekovi koji pomažu usporiti nakupljanje amiloida i odgoditi simptome, a još nije jasno kako će ovi lijekovi utjecati na dugoročne izglede za bolesnike s FTA.

5.10. Sindrom trostrukog A (AAA, Allgrove sindrom)

Sindrom trostrukog A je rijetko stanje, iako je njegova točna prevalencija nepoznata.

Mutacije u AAAS genu uzrokuju trostruki A sindrom. Ovaj gen daje upute za stvaranje bjelančevine ALADIN čija funkcija nije dobro shvaćena. Unutar stanica, ALADIN se nalazi u nuklearnoj ovojnici, strukturi koja okružuje jezgru i odvaja je od ostatka stanice. Na temelju svog položaja smatra se da ALADIN sudjeluje u kretanju molekula u i iz jezgre. Mutacije u genu AAAS mijenjaju strukturu ALADINA na različite načine; međutim, gotovo sve mutacije sprječavaju ovu bjelančevinu da dosegne svoje pravo mjesto u nuklearnoj ovojnici. Odsutnost ALADINA u nuklearnoj ovojnici vjerojatno remeti kretanje molekula kroz ovu membranu. Istraživači sumnjaju da proteini za popravak DNK možda neće moći ući u jezgru ako ALADIN nedostaje u nuklearnoj ovojnici. Oštećenje DNK koje nije popravljeno može uzrokovati nestabilnost stanice i dovesti do stanične smrti. Iako je živčani sustav posebno osjetljiv na oštećenja DNK, ostaje nepoznato kako točno mutacije u AAAS genu dovode do znakova i simptoma trostrukog A sindroma. Neke osobe s trostrukim A sindromom nemaju dokazanu mutaciju u AAAS genu. Genetski uzrok poremećaja nije poznat kod ovih osoba.⁴⁶

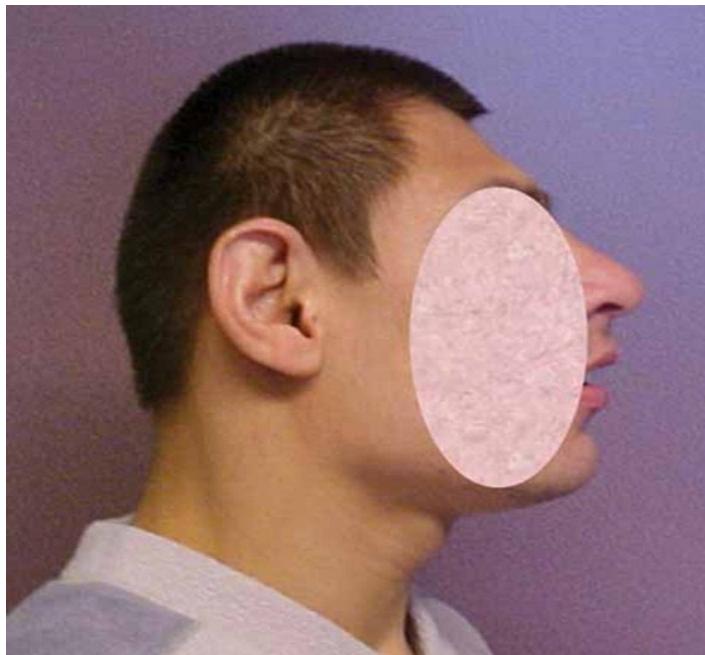
Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, što znači da obje kopije gena u svakoj stanici imaju mutacije. Svaki od roditelja bolesnika s autosomno recesivnim stanjem nosi po jednu kopiju mutiranog gena, ali obično ne pokazuju znakove i simptome tog stanja.⁴⁶

Trostruki A sindrom je nasljedno stanje koje karakteriziraju tri specifične značajke: ahalazija, Addisonova bolest i alakrimacija. Ahalazija je poremećaj koji utječe na sposobnost pomicanja hrane kroz jednjak. Može dovesti do ozbiljnih poteškoća s hranjenjem i hipoglikemiju. Addisonova bolest, također poznata kao primarna adrenalna insuficijencija, uzrokovana je nenormalnom funkcijom nadbubrežne žlijezde. Glavne značajke Addisonove bolesti uključuju

umor, gubitak apetita, gubitak težine, nizak krvni tlak i tamnu boju kože. Treća glavna značajka trostrukog A sindroma je smanjena ili odsutna sposobnost izlučivanja suza-alakrimacija. Većina bolesnika s trostrukim A sindromom ima sve tri ove značajke, iako neki imaju samo dvije.⁴⁷

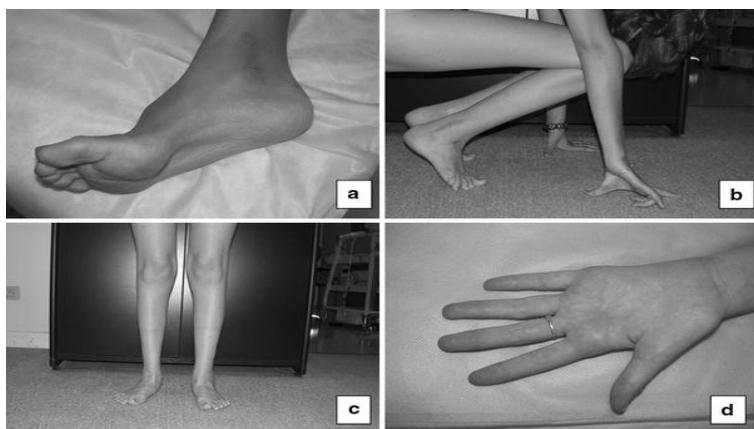
Mnoge značajke trostrukog A sindroma uzrokovane su disfunkcijom autonomnog živčanog sustava. Bolesnici s trostrukim A sindromom često imaju nenormalno znojenje, poteškoće s regulacijom krvnog tlaka, anizokoriju i druge znakove i simptome disfunkcije autonomnog živčanog sustava. Bolesnici s ovim stanjem mogu imati druge neurološke nenormalnosti, kao što su zaostajanje u razvoju, intelektualne poteškoće, problemi s govorom i mala veličina glave (mikrocefalija)(slika 19).

Slika 19. Sindrom trostrukog AAA (izgled glave)



Osim toga, oboljele osobe često imaju mišićnu slabost, probleme s kretanjem i perifernu neuropatiju. Neki razvijaju optičku atrofiju. Mnogi neurološki simptomi trostrukog A sindroma se s vremenom pogoršavaju (slika 20). Bolesnici s trostrukim A sindromom često razvijaju zadebljanje vanjskog sloja kože (hiperkeratoza) na dlanovima i tabanima, a mogu biti prisutne i druge kožne nenormalnosti. Alakrimacija je obično prvi uočljivi znak trostrukog A sindroma, jer postaje očito rano u životu da bolesna djeca proizvode malo ili nimalo suza dok plaču. Razvijaju Addisonovu bolest i ahalaziju tijekom odrastanja. Znakovi i simptomi ovog stanja razlikuju se među oboljelim osobama, čak i među članovima iste obitelji.^{46,47}

Slika 20. Sindrom trostrukog AAG (neurološke značajke bolesti)



Još uvijek ne postoji lijek za trostruki

A sindrom. Liječenje se obično usredotočuje na liječenje znakova i simptoma bolesti. Nedostatak glukokortikoida u osoba s poznatom insuficijencijom nadbubrežne žljezde obično se liječi nadomještanjem glukokortikoida. To može biti važno za izbjegavanje nadbubrežne krize i omogućavanje normalnog rasta djece. Kod odraslih osoba, kao i onih koji imaju poteškoća s pridržavanjem, ponekad se preporučuje zamjena hidrokortizona prednizonom ili deksametazonom. Obično se preporuča da oboljele osobe nose lječničku narukvicu ili ogrlicu i da nose karticu s obavijestima o svojoj bolesti. Ahalazija se obično liječi kirurškom korekcijom. Zbog refluksa i aspiracije može doći do plućnih komplikacija. Obično se preporučuje terapija smanjenja želučane kiseline u osoba s refluksom nakon kirurške intervencije. Simptomi u osoba s ahalazijom mogu se djelomično poboljšati pneumatskom dilatacijom (balon dilatacija). Za bolesnike kod kojih nije došlo do poboljšanja, mogu se preporučiti druge operacije. Alakrimacija se obično liječi primjenom umjetnih suza i punktalne okluzije (postupak koji se koristi za zatvaranje suznih kanala). Simptomi alakrimacije se obično poboljšavaju s punktalnom okluzijom. Međutim, ovaj se postupak obično provodi samo kada je terapija lokalno primjenjenim lijekovima neuspješna.

5.11. Nedostatak tirozin hidroksilaze (Segawa sindrom)

Prevalencija sindroma nedostatka tirozin hidroksilaze nije poznata.

Mutacije u tirozin hidroksilaza (TH) genu uzrokuju nedostatak TH. TH gen daje upute za stvaranje enzima tirozin hidroksilaze, koji je važan za normalno funkcioniranje živčanog sustava. Tirozin hidroksilaza sudjeluje u putu koji proizvodi kateholamine. Tirozin hidroksilaza pomaže pretvorbu aminokiseline tirozin u dopamin. Dopamin prenosi signale koji pomažu mozgu kontrolirati tjelesno kretanje i emocionalno ponašanje. Drugi kateholamini -norepinefrin i epinefrin proizvode se iz dopamina. Norepinefrin i epinefrin su uključeni u autonomni živčani sustav. Mutacije u TH genu rezultiraju smanjenom aktivnošću enzima tirozin hidroksilaze. Kao rezultat toga, tijelo proizvodi manje dopamina, norepinefrina i epinefrina. Ovi kateholamini su nužni za normalno funkcioniranje živčanog sustava, a promjene u njihovoј razini doprinose nenormalnim pokretima, autonomnoj disfunkciji i drugim neurološkim poremećajima koji se mogu vidjeti kod osoba s nedostatkom TH.⁴⁸

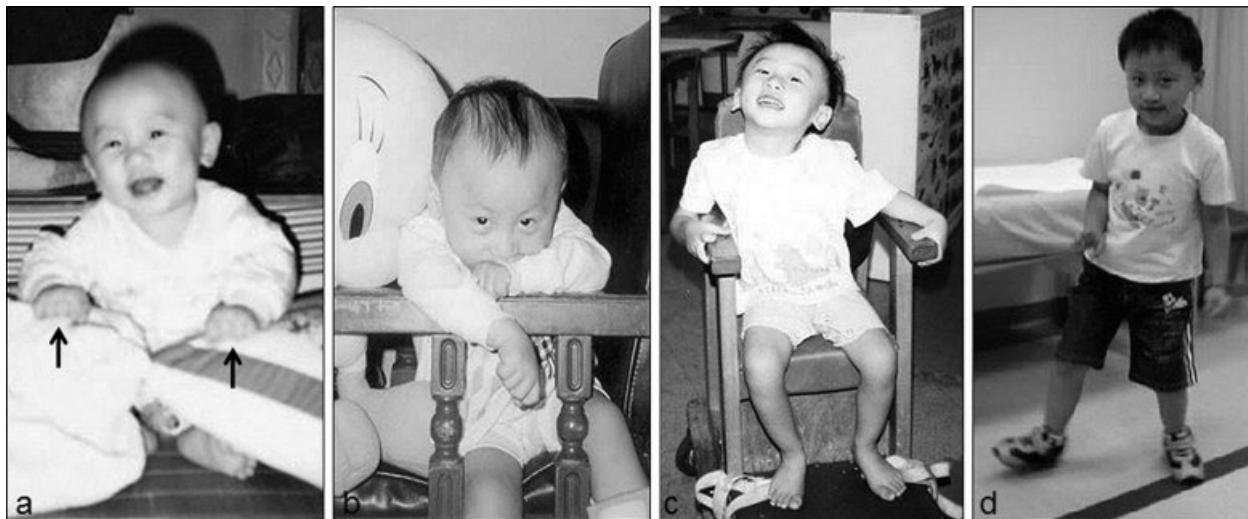
Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno, što znači da obje kopije gena u svakoj stanici imaju mutacije. Svaki od roditelja bolesnika s autosomno recesivnim stanjem nosi po jednu kopiju

mutiranog gena, ali obično ne pokazuju znakove i simptome tog stanja. Nedostatak tirozin hidroksilaze (TH) je poremećaj koji prvenstveno utječe na kretanje, s simptomima koji mogu biti različiti od blagih do teških oblika bolesti.⁴⁹

Blagi oblik ovog poremećaja naziva se distonija s nedostatkom dope (Dopa-responsive dystonia-DRD). Simptomi se obično javljaju tijekom djetinjstva. Bolesnici mogu pokazati neobičan položaj udova i nedostatak koordinacije tijekom hodanja ili trčanja. U nekim slučajevima, bolesnici s DRD-om s nedostatkom TH imaju dodatne probleme s kretanjem kao što je drhtanje pri držanju položaja (posturalni tremor) ili nevoljni pokreti očiju prema gore. Poteškoće u kretanju mogu se polagano povećavati s godinama, ali se gotovo uvijek poboljšavaju liječenjem.

Teški oblici nedostatka TH nazivaju se dječji parkinsonizam i progresivna infantilna encefalopatija. Ovi oblici poremećaja pojavljuju se ubrzo nakon rođenja i teže ih je učinkovito liječiti. Novorođenčad s infantilnim parkinsonizmom imaju odgođen razvoj motoričkih vještina kao što je sjedenje bez oslonca ili posezanje za igračkom. Mogu imati ukočene mišiće, osobito na rukama i nogama; neobičan položaj tijela; spušteni kapci (ptoza) i nevoljni pokreti očiju prema gore⁴⁸ (slika 21).

Slika 21. Segawa sindrom



Autonomni živčani sustav također može biti zahvaćen. Posljedični znakovi i simptomi mogu uključivati zatvor, povratni tok želučane kiseline u jednjak (gastroezofagealni refluks) i poteškoće s regulacijom šećera u krvi, tjelesne temperature i krvnog tlaka. Bolesnici s kliničkom slikom infantilnog parkinsonizma mogu imati intelektualne teškoće, probleme s govorom, poremećaj pažnje i psihička stanja kao što su depresija, anksioznost ili opsesivno-kompulzivno ponašanje.

Progresivna infantilna encefalopatija je neuobičajen teški oblik nedostatka TH. Karakterizira ga disfunkcija mozga i strukturne nenormalnosti koje dovode do teškog tjelesnog i intelektualnog invaliditeta.

Na dijagnozu nedostatka tirozin hidroksilaze obično se sumnja na temelju prisutnosti karakterističnih znakova i simptoma. Može se preporučiti analiza uzorka cerebrospinalne tekućine kako bi se podržala dijagnoza i isključila druga stanja povezana s sličnim znakovima. Dokazivanje mutacije u svakoj kopiji TH gena potvrđuje dijagnozu nedostatka TH. Bolesnici s sindromom nedostatka tirozin hidroksilaze općenito se liječe levodopom. Učinkovitost terapije levodopom mijenja se ovisno o težini bolesti. Bolesnici s blagim oblikom nedostatka TH dobro reagiraju na liječenje. U većini slučajeva, ovaj lijek može poboljšati ili čak potpuno ublažiti simptome. Nažalost, bolesnici s infantilnim parkinsonizmom ili progresivnom infantilnom encefalopatijom (dva teška oblika nedostatka TH) mogu imati nepotpuni odgovor na levodopu ili može proći nekoliko mjeseci do nekoliko godina da se uoče poboljšanje simptoma. U mnogim slučajevima, oboljela djeca su također iznimno osjetljiva na lijek i mogu imati nuspojave kao što su poteškoće u izvođenju voljnih pokreta (diskinezija), povraćanje i gubitak apetita⁴⁹.

Prognoza za bolesnike s nedostatkom tirozin hidroksilaze razlikuju se ovisno o ozbiljnosti stanja. Blagi oblik nedostatka TH općenito je povezan s dobrom prognozom. Bolesnici s ovim oblikom obično brzo i potpuno reagiraju na liječenje levodopom. Nažalost, novorođenčad s infantilnim parkinsonizmom ili progresivnom infantilnom encefalopatijom općenito imaju teže znakove i simptome bolesti. Ove teške oblike nedostatka TH također je teže učinkovito liječiti i stoga imaju lošiju prognozu.

Prilog- Lijekovi koji se koriste kod poremećaja AŽS-a⁵⁰

Tegoba	Lijek	Učinak lijeka
Opstipacija	Dodaci vlaknina (mekinje ili sl.),omekšivači stolice (dokusat, laktuloza, polietilen glikol)	Dodaci vlaknima davaju masu stolici i tako potiču prirodne kontrakcije crijeva i pomažu bržem kretanju hrane kroz crijeva
Punoća u želucu	Domperidon Metoklopramid	Potiču kontrakcije u probavnom sustavu i pomažu bržem kretanju hrane kroz crijeva
Erektilna dusfunkcija	Avanafil Sildenafil Vardenafil Tadalafil	Povećavaju učestalost, krutosti i trajanje erekcije
Ortostatska hipotenzija	Fludrokortizon, Droksidopa	Zadržava sol i tako pomaže u održavanju volumena krvi i

	Midodrine	krvnog tlaka, sužavanje arteriola i održavanje krvnog tlaka
Urinarna inkontinencija	Mirabegron Oksibutinin Tamsulozin Tolterodin	Opuštanje mišića preaktivnog mokraćnog mjehuira
Zadržavanje mokraće	Betanehol	Potiće kontrakcije mokraćnog mjehura i na taj način pomaže pražnjenju mokraćnog mjehura

Literatura:

1. Biaggioni I , Browning K , Fink G , Jordan J, Low Ph, Paton J: Primer on the Autonomic Nervous System 4th Edition: Academic Press. 2022.
2. Coon E. Overview of the Autonomic Nervous System Mayo Clinic. Reviewed/Revised 2023 .
3. Pstras L, Thomaseth K, Waniewski J, Balzani I, Bellavere F. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta physiologica*. 2016;217(2):103-19.
4. Junqueira Jr LF. Teaching cardiac autonomic function dynamics employing the Valsalva (Valsalva-Weber) maneuver. *Advances in Physiology Education*. 2008;32(1):100-6.
5. Talano J. Tilt Table Testing. *Drugs & Diseases > Clinical Procedures*. 2021.
6. Novak P. Quantitative Autonomic Testing *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. 2011;(53):2502.
7. Illigens BMW, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clinical autonomic research: official journal of the Clinical Autonomic Research Society*. 2009;19(2):79-87.
8. Freeman R, Chapleau MW. Testing the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:115-36.
9. Fealey R. Thermoregulatory sweat test (3rd ed.). In: *Clinical Autonomic Disorders*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; p. 244–260.
10. McAchran SE, Hartke DM MD, Nakamoto DA, Resnick MI. Sonography of the Urinary Bladder. *Ultrasound Clinics*. Volume 2, Issue 1,2007; p. 17-26.
11. Autonomic neuropathy. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing-problems/nerve-damage-diabetic-neuropathies/autonomic-neuropathy>. 2022.

12. Autonomic Nervous System. In: Nestler EJ, Kenny PJ, Russo SJ, Schaefer A, eds. *Nestler, Hyman & Malenka's Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. 4th ed. McGraw Hill; 2020.
13. Barohn RJ, Engstrom JW. Disorders of the Autonomic Nervous System. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st ed. McGraw Hill; 2022.
14. Cowan H, Lakra C, Desai M. Autonomic dysreflexia in spinal cord injury. *BMJ*. 2020; 2;371.
15. Ghajarzadeh M, Rahimi Foroushani A, Nedjat S, Sheikholeslami A, Saberi H. Survival Analysis in Patients with Chronic Traumatic Spinal Cord Injury. *Iran J Public Health*. 2019; 48(12):2260-2269.
16. Trop CS, Bennett CJ. Autonomic dysreflexia and its urological implications: a review. *J Urol*. 1991;146(6):1461-9.
17. Haynes BM, Osbun NC, Yang CC. Ancillary benefits of bladder chemodenervation for SCI neurogenic bladder. *Spinal Cord Ser Cases*. 2018;4:83.
18. Wecht JM. Management of blood pressure disorders in individuals with spinal cord injury. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;62:60-63.
19. Wan D, Krassioukov AV. Life-threatening outcomes associated with autonomic dysreflexia: a clinical review. *J Spinal Cord Med*. 2014;37(1):2-10.
20. Golden, EP., Vernino S. Autoimmune autonomic neuropathies and ganglionopathies: epidemiology, pathophysiology, and therapeutic advances ". *Clinical Autonomic Research*. Springer Science and Business Media LLC. 2009;29 (3): 277–288.
21. Jordan J. Primer on the Autonomic Nervous System (Fourth Edition). 2023; Pages 461-465.
22. Adie WJ. Pseudo-Argyll Robertson pupils with absent tendon reflexes: a benign disorder simulating tabes dorsalis. *Br Med J*. 1931;30;1(3673):928-30.
23. Thompson HS. Adie's syndrome: some new observations. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977;75:587-626.
24. Serra Mitjans M, Callejas Pérez MA, Valls Solé J, Grimalt Santacana R, Rubio Garay M, Iglesias Sentís M. Surgical treatment for compensatory hyperhidrosis in Adie syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2004.;40(2):97-9.
25. Smjernice za dijagnozu i liječenje sinkope. Radna skupina za smjernice i liječenje sinkope Europskog kardiološkog društva. Izrađene u suradnji s Europskim udruženjem za srčani ritam, Udruženjem za zatajivanje srca i Udruženjem za srčani ritam.2010.
26. American Family Physician. Evaluation and Management of Orthostatic Hypotension. 2022.

27. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(5):298-306.
28. Dysautonomia International. General Information Brochure on Orthostatic Intolerance and its Treatment. 2022.
29. Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy. Mabuchi N et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(7):947-52.
30. Ferrera D, Canale C, Marotta R, Mazzaro N, Gritti M, Mazzanti M, Capellari S, Cortelli P, Gasparini L. Lamin B1 overexpression increases nuclear rigidity in autosomal dominant leukodystrophy fibroblasts. *FASEB J*. 2014;28(9):3906-18.
31. Finnsson J, Sundblom J, Dahl N, Melberg A, Raininko R. LMNB1-related autosomal-dominant leukodystrophy: Clinical and radiological course. *Ann Neurol*. 2015;78(3):412-25.
32. Dagoneau N, Bellais S, Blanchet P, Sarda P, Al-Gazali LI, Di Rocco M, Huber C, Djouadi F, Le Goff C, Munnich A, Cormier-Daire V. Mutations in cytokine receptor-like factor 1 (CRLF1) account for both Crisponi and cold-induced sweating syndromes. *Am J Hum Genet*. 2007;80(5):966-70.
33. Hahn AF, Jones DL, Knappskog PM, Boman H, McLeod JG. Cold-induced sweating syndrome: a report of two cases and demonstration of genetic heterogeneity. *J Neurol Sci*. 2006; 1;250(1-2):62-70.
34. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 15;174(10):1139-44.
35. Di Lascio S, Benfante R, Di Zanni E, Cardani S, Adamo A, Fornasari D, Ceccherini I, Bachetti T. Structural and functional differences in PHOX2B frameshift mutations underlie isolated or syndromic congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Mutat*. 2018;39(2):219-236.
36. Senard JM, Rouet P. Dopamine beta-hydroxylase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2006; 30;1:7.
37. Anderson SL, Coli R, Daly IW, Kichula EA, Rork MJ, Volpi SA, Ekstein J, Rubin BY. Familial dysautonomia is caused by mutations of the IKAP gene. *Am J Hum Genet*. 2001;68(3):753-8.
38. Jeffery AR, Ellis FJ, Repka MX, Buncic JR. Pediatric Horner syndrome. *J AAPOS*. 1998;2(3):159-67.

39. Mahoney NR, Liu GT, Menacker SJ, Wilson MC, Hogarty MD, Maris JM. Pediatric horner syndrome: etiologies and roles of imaging and urine studies to detect neuroblastoma and other responsible mass lesions. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(4):651-9.
40. Al-Chalabi A, Durr A, Wood NW, Parkinson MH, Camuzat A, Hulot JS, Morrison KE, Renton A, Sussmuth SD, Landwehrmeyer BG, Ludolph A, Agid Y, Brice A, Leigh PN, Bensimon G; NNIPPS Genetic Study Group. Genetic variants of the alpha-synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. *PLoS One.* 2009;22;4(9).
41. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med.* 2015 ; 15;372(3):249-63.
42. Dagoneau N, Scheffer D, Huber C, Al-Gazali LI, Di Rocco M, Godard A, Martinovic J, Raas-Rothschild A, Sigaudy S, Unger S, Nicole S, Fontaine B, Taupin JL, Moreau JF, Superti-Furga A, Le Merrer M, Bonaventure J, Munnich A, Legeai-Mallet L, Cormier-Daire V. Null leukemia inhibitory factor receptor (LIFR) mutations in Stuve-Wiedemann/Schwartz-Jampel type 2 syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004;74(2):298-305.
43. Jung C, Dagoneau N, Baujat G, Le Merrer M, David A, Di Rocco M, Hamel B, Megarbane A, Superti-Furga A, Unger S, Munnich A, Cormier-Daire V. Stuve-Wiedemann syndrome: long-term follow-up and genetic heterogeneity. *Clin Genet.* 2010;77(3):266-72.
44. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol.* 2005;62(7):1057-62.
45. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve.* 2007;36(4):411-423.
46. Brooks BP, Kleta R, Stuart C, Tuchman M, Jeong A, Stergiopoulos SG, Bei T, Bjornson B, Russell L, Chanoine JP, Tsagarakis S, Kalsner L, Stratakis C. Genotypic heterogeneity and clinical phenotype in triple A syndrome: a review of the NIH experience 2000-2005. *Clin Genet.* 2005;68(3):215-21.
47. Handschug K, Sperling S, Yoon SJ, Hennig S, Clark AJ, Huebner A. Triple A syndrome is caused by mutations in AAAS, a new WD-repeat protein gene. *Hum Mol Genet.* 2001; 1;10(3):283-90.
48. Furukawa Y, Kish S. Tyrosine Hydroxylase Deficiency. 2008 . In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
49. Furukawa Y, Kish SJ, Fahn S. Dopa-responsive dystonia due to mild tyrosine hydroxylase deficiency. *Ann Neurol.* 2004;55(1):147-8.
50. The Drugs.com Drug Information Database.