

Palijativna skrb u oboljelih od amiotrofične lateralne skleroze

Zubak, Dragana

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:216467>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET ZAGREB

Dragana Zubak

**Palijativna skrb u oboljelih od
amiotrofične lateralne skleroze**

DIPLOMSKI RAD



ZAGREB, 2018.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentorice prof.dr.sc. Ervine Bilić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

KRATICE

ALS – amiotrofična lateralna skleroza

UMN/LMN – upper/lower motor neuron

PMA – progresivna mišična atrofija

FA – flail arm

FL – flail leg

PBP – progresivna bulbarna paraliza

SALS – sporadična amiotrofična lateralna skleroza

FALS – familijarna amiotrofična lateralna skleroza

SOD1 – superoksid dizmutaza 1

TARDBP - TAR DNA-binding protein 43

AD – autosomno dominantno

AR – autosomno recesivno

TNF α – tumor necrosis factor alpha

NF κ B - Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

RNA – ribonucleic acid

GMN – gornji motoneuron

DMN – donji motoneuron

EMG - elektromiografija

EMNG - elektromioneurografija

WFN - The World Federation of Neurology

MAG - myelin-associated glycoprotein

NAChR - nicotinic acetylcholine receptors

MuSK - muscle specific kinase

FTD – frontotemporalna demencija

EAPC - European Association for Palliative Care

IAHPC - International Association for Hospice and Palliative Care

NMDA - N-methyl-D-aspartate

STAS - The Support Team Assessment Schedule

PROMs - patient-reported outcome measurement

VEGF - vascular endothelial growth factor

VC – vitalni kapacitet

FVC – forsirani vitalni kapacitet

NIV – neinvazivna ventilacija ili non-invasive positive pressure ventilation
(NPPV or NIPPV)

TV – ventilacija putem traheostome

PEG – perkutana entero-gastrostoma

SADRŽAJ

KRATICE	
SADRŽAJ	
SAŽETAK	
SUMMARY	
UVOD.....	1
1. FIZIČKI ASPEKTI SKRBI	26
1.1 RILUZOL	26
1.2. DISPNEJA	27
1.3. DISFAGIJA	30
1.4. SIJALOREJA	32
1.5. DISARTRIJA	33
1.6. SLABOST MIŠIĆA.....	34
1.7. FASIKULACIJE,GRČEVI I SPASTIČNOST.....	35
1.8. BOL	35
1.9. PSEUDOBULBARNI EFEKT	36
1.10. DEPRESIJA.....	36
1.11. NESANICA	37
1.12. KAŠALJ	38
1.13. KONSTIPACIJA	38
2. PSIHOLOŠKI ASPEKTI NJEGE	39
3. SOCIJALNI ASPEKTI NJEGE	40
4. DUHOVNI ASPEKTI NJEGE	42
5. ORGANIZACIJA SKRBI ZA BOLESNIKA I RODBINU	42
ZAHVALE.....	44
LITERATURA	45
ŽIVOTOPIS	55

SAŽETAK

Palijativna skrb u oboljelih od amiotrofične lateralne skleroze

Autor: Dragana Zubak

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je progresivna, neurodegenerativna bolest koju karakteriziraju znaci poremećaja gornjeg i/ili donjeg motoneurona. Znaci gornjeg motoneurona uključuju spastičnost, pseudobulbarni efekt, hiperrefleksiju i patološke reflekse. Zahvaćenost donjeg motoneurona očituje se kao slabost i atrofija mišića, fascikulacije, grčevi i hiporefleksija. Prvi znak bolesti može biti asimetrična slabost i atrofija mišića ekstremiteta ili se najprije javljaju bulbarni simptomi. Bolest je progresivna i atrofija postepeno zahvaća sve mišiće. Incidencija ALS-a iznosi 1,8 na 100.000 svjetskog stanovništva. ALS u 90% slučajeva nastaje sporadično, dok je 10% familijarno. Srednja dob u kojoj se javlja sporadični tip bolesti je 65 godina, dok se nasljedni oblik javi nešto ranije. Uzrok nastanka ALS-a nije poznat. U 20 % familijarnih oblika i u 5 % sporadičnih oblika ALS-a, nađena je mutacija gena koji kodira enzim SOD1, snažni antioksidans, ali sam mehanizam nastanka bolesti i dalje je nepoznat. Kao uzrok nastanka ALS-a danas se spominje toksično djelovanje glutamata, poremećaj imunoloških procesa, trovanje teškim metalima i pušenje. Dijagnoza ALS-a se temelji na kliničkoj slici i isključenjem sličnih bolesti. Iako je ALS fatalna neurološka bolest, uz prosječno preživljenje od 3 godine od pojave simptoma, terapija i palijativna skrb, mogu produžiti život i omogućiti bolju kvalitetu života.

Ključne riječi: neurodegenerativna bolest, gornji i donji motoneuron, bulbarni simptomi, palijativna skrb

SUMMARY

Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis

Author: Dragana Zubak

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease characterized by loss of upper and/or lower motor neurons. The clinical correlates of UMN disease include spasticity, pseudobulbar effect, hyperreflexia, and pathologic reflexes. LMN disease manifests as weakness, atrophy, fasciculations, cramps, and hyporeflexia. Affected individuals typically present with either asymmetric weakness and muscle atrophy of the extremities or with bulbar symptoms. The disease generally progresses rapidly, and gradually all muscles under voluntary control are affected. The worldwide annual incidence of ALS is about 1.8 per 100,000 population. ALS is sporadic in 90% of cases, whereas only 10 % is familial. The mean age at onset of sporadic ALS is 65 years and a few years earlier for familial ALS. The cause of ALS is unknown. Mutations in the SOD1 gene account for 20% of familial and 5% of sporadic ALS. However, the precise mechanism by which mutant SOD1 leads to motor neuron degeneration has not been defined with certainty. Other possible causes include higher than normal levels of glutamate, impairment of the immune system, toxic metal poisoning, and smoking. The diagnosis of ALS is based on the clinical features and exclusion of conditions that can mimic ALS. Even though ALS is a fatal disease, with an average survival of 3 years from onset, adequate therapy and early palliative care can improve quality of life and prolong life in ALS patients.

Keywords: neurodegenerative disease, upper and lower motor neuron, bulbar symptoms, palliative care

UVOD

Amiotrofična lateralna skleroza (ALS) je neurodegenerativna bolest koju karakterizira progresivna mišićna slabost. Riječ je o najčešćoj sustavnoj motoričkoj bolesti središnjega živčanog sustava koja je karakterizirana degeneracijom motornog neurona i nakupljanjem proteina (proteinopatija). Očituje se znacima poremećaja gornjeg i donjeg motornog neurona. Bolest je progresivna i atrofija postepeno zahvaća sve mišiće.

Riječ „amyotrophic“ iz naziva bolesti je grčkih korijena: „a“ znači „ne“, „myo“ se odnosi na mišiće, „trophic“ odnosno trofika mišića, kvantiteta je mišićne mase. Dakle, „amiotrofična“ podrazumijeva da dolazi do gubitka mišićne mase kao posljedice denervacije i degeneracije odgovarajućeg motornog neurona prednjeg roga kralježnične moždine. „Lateralna“ se odnosi na promjene koje zahvaćaju lateralnu kolumnu kralježnične moždine i „skleroza“ zbog sklerotičnih promjena koje nastaju zbog mnogobrojnih područja ožiljkavanja kralježnične moždine fibroznim tkivom.

Amiotrofičnu lateralnu sklerozu prvi put je opisao francuski neurolog Jean-Martin Charcot 1869. godine kao specifičnu neurološku bolest koja zahvaća motoriku, te je nazvao „Maladie de Charcot“ (1,2). Iz studija koje je napravio između 1865. i 1869. godine s kolegom Joffroy-em, otkrio je da lezije koje nastaju na lateralnoj kolumni kralježnične moždine uzrokuju kroničnu progresivnu paralizu i kontrakture (bez atrofije mišića), dok lezije na prednjem rogu kralježnične moždine uzrokuju paralizu bez kontraktura, uz atrofiju mišića. Ove spoznaje potvrdile su dotadašnju pretpostavku da se kralježnična moždina sastoji od dva dijela, jer mjesto lezije uzrokuje različite simptome.

(2) Njegova saznanja su okupljena u djelu “Oeuvres Completes” u kojem amiotrofičnu lateralnu sklerozu navodi kao “Charcot-ovu bolest”. (2,3) Ovaj naziv bolesti je i danas poznat širom svijeta. Do 1939. godine bolesti nije pridavana velika važnost u javnosti, sve dok nije dijagnosticirana Lou Gehrigu (4), poznatom američkom igraču bejzbola koji je igrao za New York Yankees-e. On je preminuo 1941.godine i njemu u čast, koristi se i naziv “Lou Gehrigova bolest” kao sinonim za ALS. (5,6)

Incidencija bolesti iznosi 1,8 na 100.000 svjetskog stanovništva, ali postoje i odstupanja od navedene brojke. (7,8,9) U Europi je najveća incidencija u Finskoj, te je čak dva puta veća od ostalih populacija u Europi. (10) Što se tiče dobne učestalosti, ALS je češći u muškaraca, u omjeru 1.5-2.1. (11) U starijoj dobi se incidencija između spolova izjednačava. Incidencija raste s dobi, a bolest se može pojaviti od tinejžderske dobi, pa sve do osamdesete godine, čak i iznad te dobi. Srednja dob u kojoj se javlja sporadični tip bolesti je 65 godina, dok se nasljedni oblik javi nešto ranije, uglavnom oko 46-te do 55-te godine. (12)



Slika 1.: Incidencija bolesti po dobi (*Lepore, Vito, Saverio Staffieri. Change in Incidence Rate of Amyotrophic Lateral Sclerosis with Age. Digital image. BMJ Journals –*

Klasični oblik ALS-a zahvaća gornji i donji motoneuron. Uglavnom započinje kao mišićna slabost jednog dijela tijela, obično udova, koja se postupno proširi na ostatak tijela, te na kraju na bulbarne i respiratorne mišiće. Respiratorna insuficijencija nastupi obično 3 godine nakon pojave prvih simptoma. Progresija bolesti se razlikuje od pacijenta do pacijenta. Neki pacijenti umru par mjeseci nakon što su nastupili prvi simptomi, dok drugi mogu čak i hodati i do 10 godina nakon postavljanja dijagnoze. (13)

Progresivna mišićna atrofija (PMA) i sindrom „flail limb“ su oblici bolesti koji zahvaćaju donji motoneuron. PMA uzrokuje slabost mišića, a može zahvatiti bulbarne mišiće i dijafragmu, (14) te je teško razlikovati od klasičnog oblika. Razlikuje ih jedino činjenica da izostaju simptomi zahvaćenosti gornjeg motoneurona. Pacijenti su obično stariji muškarci, te imaju veći postotak preživljenja za razliku od klasičnog oblika, no skupa s dobi raste i progresija bolesti. Znakovi gornjeg motoneurona se razviju u otprilike 22% slučajeva PMA u periodu od 61 mjeseca nakon pojave prvih simptoma. (15)

FA (flail arm) simetrično zahvaća ruke, proksimalno više nego distalno, dok FL (flail leg) zahvaća simetrično noge. Ova dva sindroma su varijacije ALS-a povezane s boljim preživljenjem za razliku od klasičnog oblika. (14)

Primarna lateralna skleroza (PLS) je oblik bolesti u kojem je zahvaćen samo gornji motoneuron. Razlikuje se od klasičnog ALS-a po postotku preživljenja, jer simptomi mogu trajati desetljećima. (16)

Progresivna bulbarna paraliza (PBP) zahvaća samo bulbarne mišiće, ali u većini slučajeva se javi kao zahvaćenost bulbarnih mišića nakon koje se razvije klinička slika klasičnog ALS-a.

ALS u 90 % slučajeva nastaje sporadično (SALS), dok je 10 % familijarno (FALS), iako sam uzrok bolesti nije poznat. U 20 % familijarnih oblika i u 5 % sporadičnih oblika ALS-a, nađena je mutacija gena koji kodira enzim Zn/Cu superoksid dizmutazu (SOD1) koji je snažni antioksidans. Nađen je velik broj abnormalnih gena kako u familijarnom, tako i u sporadičnom obliku bolesti, no sam mehanizam kako oni uzrokuju bolest je i dalje nepoznat. (17) Mutirani geni koji su pronađeni u nasljednom obliku ALS-a, nalaze se i u sporadičnom obliku. Prema tome, prvi srodnici pacijenta koji je obolio od sporadičnog oblika ALS-a, imaju povećan rizik od nastanka bolesti, iako je taj rizik 1:50. (18) Kao uzrok nastanka ALS-a danas se spominje toksično djelovanje glutamata, poremećaj imunoloških procesa i djelovanje čimbenika okoline poput pušenja, te toksičnosti metalima, recimo živom ili olovom. Pretpostavka jest kako je uzrok sporadičnog ALS-a interakcija endogenih i egzogenih čimbenika.

Pušenje cigareta je jedini egzogeni faktor koji se smatra rizičnim za nastanak ALS-a. Studije su dokazale kako aktivni pušači imaju duplo veći rizik od nastanka bolesti od nepušača. Bivši pušači imaju pak osrednji rizik. U budućnosti se očekuje, kada se prepozna učinak pušenja u bolesti, da će se otkriti biološki proces koji inicira nastanak bolesti. (19,20)

Neka stanja mogu uzrokovati ALS-like sindrome. U takva se stanja ubrajaju paraproteinemije, limfomi, deficijencija heksoaminidaze A, intoksikacija olovom i živom, i u rijetkim slučajevima hipoglikemija udružena s hiperinzulizmom.

Drugi egzogeni faktori poput traume, fizičke aktivnosti, konzumacije alkohola, izlaganje pesticidima i hormonska nadomjesna terapija, nisu nikada dokazani kao rizični faktori, te se ne smatraju uzročnicima bolesti. (21)

Unatoč tome, 2005.godine u profesionalnom talijanskom nogometnom klubu je došlo do povećane incidencije bolesti. (22,23,24,25,26,27,28) Unutar 5 godina, koliko je trajala studija, pojavilo se 8 slučajeva bolesti. (29) Petero oboljelih je imalo bulbarne simptome na početku bolesti, a dijagnosticirani su u razdoblju od 2000. do 2006. (a ostalih troje u periodu između 1980. i 1999.). Autori te studije su zaključili da postoji predispozicija za nogometaše da razviju bolest zbog kompleksne interakcije između genetske predispozicije za fizičku izdržljivost i vanjskih čimbenika poput droga i eventualno herbicida. (29)

Na temelju ove studije i sličnih studija, postavlja se pitanje da li je trauma glave rizični faktor za nastanak bolesti. Po evidence-based izvještajima, izolirana trauma glave, nevezana uz sport i opetovane ozljede, ne povezuje se s bolešću. (30) Zaključak je kako trauma glave, uključujući i učestale ozljede glave, nisu rizični faktor za ALS.

Familijarni oblik bolesti nalazi se u 10% oboljelih pacijenata. Nasljeđuje se po autosomnom dominantnom tipu nasljeđivanja po Mendelu, ali moguće je i autosomno recesivno i X-vezano nasljeđivanje. (31) Prosjek godina u kojoj se bolest javi je otprilike 10-20 godina ranije nego u oboljelih od sporadičnog oblika bolesti. (32) U kojoj dobi će se bolest javiti, također ovisi o utjecaju genetičkih faktora. (33,34)

Oko 10-20% familijarnog oblika ALS-a posljedica je mutacije Cu/Zn superoksid dizmutaze 1 (*SOD1*) gena, poznatog kao *ALS1*. Ostali geni koji su najčešće uključeni u ovaj oblik ALS-a su *C9orf72*, *FUS* (*ALS6*) i *TARDBP* (*ALS10*). Neke specifične mutacije gena koje su opisane u familijarnom obliku ALS-a navedene su u Tablici 1:

Gen	Lokus	Protein	Oblik nasljeđivanja
<i>SOD1 (ALS1)</i>	21q22.11	Superoxide dismutase 1 (SOD1)	AD*
<i>ALS2</i>	2q33	Alsin (ALS2)	Juvenilni/AR**
<i>ALS3</i>	18q21	Nepoznato	AD
<i>ALS4</i>	9q34	SETX	Juvenilni/AD
<i>ALSS</i>	15q15	SPG11	Juvenilni/AR
<i>FUS (ALS6)</i>	16p11.2	FUS	AD
<i>ALS7</i>	20ptel- p13	Nepoznato	AD
<i>ALS8</i>	20q13.3	VABP	AD
<i>ALS9</i>	14q11.2	Angiogenin (ANG)	AD
<i>TARDBP (ALS10)</i>	1p36.2	TAR DNA-binding protein (TARDBP)	AD
<i>ALS11</i>	6q21	FIG4	AD
<i>ALS12</i>	10p13	OPTN	AD; AR
<i>ALS13</i>	12q24	ATXN2	AD
<i>ALSX</i>	Xp11	UBQLN2	X-vezani
<i>C9orf72 (ALS-FTD)</i>	9q21-22	C9ORF72	AD
<i>ALS-FTD</i>	9p13.3	SIGMAR1	AD; Juvenilni/AR
<i>PFL1</i>	17p13.2	Profilin 1	AD

*AD—autosomno dominantno**AR—autosomno recesivno
--

Tablica 1. Familijarni oblici ALS-a (Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know?. Nat Rev Neurol. 2011 Oct 11. 7(11):603-15.)

U SOD1 mogu se pronaći više od 140 varijacija alela. Neke od tih varijacija određuju godine početka bolesti ili brzinu progresiju bolesti. Najčešća SOD1 mutacija u Americi jest A4V mutacija, u nekih 50% SOD1-ALS slučajeva. Ona uzrokuje brzu progresiju donjeg motoneurona, s prosječnim preživljenjem od 1 godine. No, ne razviju svi sa SOD1 mutacijom ALS. (35) Promijenjeni proteini i taloženje SOD1 proteina je vjerojatno dio patofiziologije SOD1-ALS-a, ali zašto i kako to uzrokuje bolest, još nije razjašnjeno. (36)

Mutacije u TARDBP genu, koji kodira TDP-43 pronađen je u 5% pacijenata s nasljednim oblikom ALS-a. (37,38,39,40) Mutacije FUS gena pronađene su u 3-4% slučajeva. (41) Mehanizam kojim ovi geni uzrokuju bolest je drugačiji od onoga kod SOD1 mutacije. TDP-43 je RNA procesuirajući protein koji se normalno nalazi u jezgri. TDP-43 agregati su pronađeni u citoplazmi motornih neurona kod oboljelih pacijenata, iako oni nisu specifični za bolest, te također su pronađeni i kod pacijenata s Alzheimerovom bolešću, kao i kod frontotemporalne demencije. (42) Ta forma patološkog TDR-43 i njegova ubikvitinacija bi mogla biti dio mehanizma smrti stanice koja nije specifična za ALS.

Ponavljajući heksanukleotidi (GGGGCC) u prvom intronu kromosoma 9 (C9orf72), čija je još funkcija nepoznata, smatraju se uzrokom bolesti. Povećanje ovih ponavljanja (od ≤ 23 kod zdravih ljudi do 1000 kod oboljelih) smatra se najčešćom genetskom abnormalnošću u ALS-u i frontotemporalnoj demenciji. (43,44) Ponavljajući nukleotidi nalaze se u 46% pacijenata s nasljednim oblikom ALS-a, 21,1% sporadičnog i 29,3% FTD, u Finskoj populaciji. (44) Frekvencija tih mutacija varira u Europi. (45)

Mutacija ubikvilina 2 (gen UBQLN2) otkrivena je kao uzrok X vezanog ALS-a i ALS-a s frontotemporalnom demencijom. (46). To upućuje na proteasomski put u patogenezi bolesti. Mutacija za profilin 1 (PFN) gen otkrivena je kod familijarnog oblika. (47)

Mehanizmi u patofiziologiji ALS-a i mehanizmi koji vode u patogenezu, odnosno sam početak bolesti i dalje su nepoznati, vjerojatno više od navedenih mehanizama sudjeluje u patogenezi. (48) Pretpostavlja se da abnormalan gen ili produkt gena igra ulogu u trigeriranju početka bolesti kod nasljednog oblika i vjerojatno ima ulogu u progresiji bolesti, iako sama činjenica da postoji abnormalan gen, nije dovoljna da se razvije bolest. Dokaz tome je što neki nosioci abnormalnog gena nikad ne razviju bolest. Kao što i prisutnost normalnog gena, ne mora značiti da se ne može razviti sporadični oblik bolesti. (49)

Pretpostavlja se da je važan mehanizam smrti motoneurona oksidativni stres. (50) Oksidativni stres uzrokuju slobodni radikali koji se oslobode pod utjecajem $\text{TNF-}\alpha$, koji aktivira sustav NF- κ B i uzrokuje stvaranje vodikovog peroksida, ali i povećava glutamatnu ekscitotoksičnost. (51,52,53)

Dokaz tome su povišeni markeri oksidativnog stresa u cerebrospinalnom likvoru i kralježničnoj moždini, te činjenica da u obitelji postoji mutacija antioksidativnog enzima SOD1. (54)

Točan mehanizam zašto mutirani gen dovodi do bolesti je nepoznat, a pokušaji antioksidativne terapije su poražavajući. Uloga glutamatne ekscitotoksičnosti kod sporadičnog oblika bolesti, dovela je do ideje korištenja riluzola, jedine terapije koja se pokazala djelotvornom kod sporadičnog oblika bolesti, produžujući život bolesnika za 2-3 mjeseca. (55,56)

Mitohondrijsko oštećenje se smatra također jednim od mehanizama, kao i autoimunost na kanale kalcijevih iona. Smatra se da patološke promjene neurofilamenata koji su u normalnim uvjetima odgovorni za aksoplazmatski transport dovode do neurodegeneracije, kao i defekt sistema proteasoma i agregacija proteina uključenih u metabolizam RNA.

Akumulacija proteina je poveznica s drugim neurodegenerativnim bolestima, tipa Alzheimer, Parkinsonove i Huntingtonove bolesti. U ALS-u aksoni odumiru Wallerovom degeneracijom, što znači da akson degenerira distalno od fokalne lezije koja prekida kontinuitet aksona. Ovaj oblik aksonalne degeneracije viđen je na biopsiji mozga kod atrofije i degeneriranih aksona motornih neurona u kortikospinalnom putu. Wallerova degeneracija se javlja i na kolateralnim granama zahvaćenog aksona koji su pokušali reinervirati već denervirano mišićno vlakno.

Biopsijom se može pronaći i atrofija primarnog motornog i premotornog korteksa, ukoliko je bolest aktivna već neko vrijeme. Biopsijom mišića također se nalazi različiti stupanj atrofije kao posljedica denervacije.

U klasičnom obliku bolesti, neki motorni neuroni su pošteđeni sve do krajnjeg stadija bolesti, recimo mišići koje inerviraju N.oculomotorius, N.trochlearis i N.abducens, kao i posteriorne kolumne kralježnične moždine, spinocerebelarni trakt, Onufova jezgra (koja kontrolira funkciju mokraćnog mjehura i crijeva i Clarkova kolumna, koja često zna biti zahvaćena u nasljednom tipu bolesti. (49)

Na razini mišića, diskretan gubitak neurona uzrokuje gubitak inervacije pojedine motoričke jedinice. U početku bolesti, održana živčana vlakna uspostave veze i reinerviraju motoričke jedinice čiji su aksoni degenerirali, te na taj način se formiraju veće motoričke jedinice. Ona se histološki grupiraju, te imaju specifičan izgled na EMNG-u. Kasnije u bolesti, kada motoneuron koji inervira veliku mišićnu jedinicu odumre, nastupi velika grupna atrofija. Sve dok se održava reinervacija naspram denervacije, klinički jasna slabost mišića ne može biti uočena.

Povećavanjem motoričke jedinice, mišić se brže zamara za razliku od onog s nepromijenjenom motoričkom jedinicom. Upravo zato je brže zamaranje mišića neke zahvaćene regije jedan od prvih znakova ALS-a. Kako se motoričke jedinice povećavaju i reinervacija više ne može pratiti denervaciju, razvije se slabost mišića i na kraju nastupi atrofija. Također, gubitak kortikalnih neurona može isto rezultirati slabošću, dok se spastičnost manifestira radi zahvaćanja gornjeg motoneurona.

U 75-80% oboljelih, simptomi započinju na udovima. Jave se klinički i EMG znakovi oštećenja gornjih motornih neurona (GMN) i donjih motornih neurona (DMN).

	Znakovi gornjeg motoneurona	Znakovi donjeg motoneurona
Atrofija	odsutna	prisutna
Tonus	povećan	smanjen
Refleksi	hiperreaktivni	oslabljeni/ugašeni
Fascikulacije	odsutne	prisutne

Tablica 2. Znakovi oštećenja gornjeg i donjeg motoneurona

Na donjim udovima obično prvo nastane pojava visećeg stopala radi slabosti mišića ekstenzora stopala, povezano s tim spoticanje i otežano trčanje. Na gornjim udovima se javlja slabost mišića i atrofija mišića ruku, grčevi, ispadanje predmeta iz ruku. Znakovi uznapredovale bolesti su: značajna atrofija mišića, spastičnost mišića koja onemogućava pokretanje i korištenje ruku, češći grčevi mišića, kontraktura zglobova radi imobilnosti.

Kod bularnog početka (20-25%) može nastati disartrija, odnosno govor postane nerazumljiv, stišan i promukao. Kod pogoršanja simptoma moguć je potpun gubitak glasa, disfagija, odnosno otežano gutanje, pojačano slinjenje, gušenje pri hranjenju i aspiracija. (57) Od kognitivnih i emocionalnih promjena moguće je nevoljno plakanje ili smijanje, neprilagođeno socijalno ponašanje, anksioznost i depresija.

Senzorni poremećaji nisu tipični za ALS, ali se u nekim slučajevima mogu javiti. Demencija, okularni simptomi i autonomni simptomi kao što je poremećaj funkcije sfinktera također se opisuju kao rijetki simptomi ALS-a.

Dijagnoza ALS postavlja se isključivo temeljem progresivne kliničke slike i isključivanjem drugih bolesti koje mogu uzrokovati slične ili iste simptome, s obzirom da ne postoji primjenjiv marker bolesti. Pri sumnji na ALS, obavezno se mora napraviti hematološka i biokemijska obrada: elektroliti, hormoni štitnjače i paratiroidni hormon, elektroforeza i imuno elektroforeza proteina seruma, vitamin B12 i folna kiselina. Osim toga potreban je rendgen srca i pluća te magnetna rezonancija mozga i kralježnice, a od neurofiziološke dijagnostike EMNG. U nekim slučajevima potrebna je i imunološka obrada: antigangliozidna protutijela, anti Hu i MAG, anti NAChR i MuSK te serologija na neurotropne viruse i Borelliu burgdorferi.

The World Federation of Neurology (WFN) razvio je algoritam koji uključuje kliničke, i u nekim slučajevima elektrofiziološke potvrde bolesti. Vjerojatnost dijagnoze slijedi iz zahvaćenosti više razina tijela koje inerviraju gornji i donji motoneuron.

Kada je klinički sigurna ALS postoje znakovi oštećenja gornjeg i donjeg motoneurona u najmanje 3 regije tijela.

Klinički je vjerojatna ALS ako postoje znakovi oštećenja gornjeg i donjeg motoneurona u najmanje 2 regije tijela, s znakovima gornjeg motoneurona rostralno od znakova donjeg motoneurona.

Klinički definitivna ALS koja je laboratorijski podržana dijagnosticira se ako su znakovi oštećenja gornjeg ili donjeg motoneurona u 1 regiji, a u genetskoj obradi je otkriveno kako je bolesnik nositelj patološkog gena.

Klinički vjerojatna ALS koja je laboratorijski podržana dijagnosticira se ukoliko postoje znakovi oštećenja gornjeg motoneurona u jednoj ili više regija tijela uz znakove oštećenja donjeg, potvrđena elektromiografijom u najmanje 2 regije.

Klinički je moguć ALS ako postoje znakovi oštećenja gornjeg i donjeg motoneurona u jednoj regiji tijela, ili samo znakovi gornjeg u najmanje dvije regije ili znakovi i gornjeg i donjeg motoneurona u dvije regije, bez znakova gornjeg rostralno od donjeg motoneurona.

Klinička se postavlja sumnja na ALS ako postoji sindrom donjeg motoneurona, s isključenim ostalim bolestima donjeg motoneurona. (58)

ALS je smrtonosna bolest. Medijan preživljenja je 3 godine od pojave prvih simptoma slabosti. Međutim, duže preživljenje također nije rijetko. Oko 15% pacijenata s ALS-om živi i 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, a oko 5% preživi i više od 10 godina. Dulje preživljenje je moguće ukoliko se bolest pojavi u mlađih muškaraca, sa simptomima na udovima. Rijetki su slučajevi da se bolest spontano povukla. (59)

U nasljednom tipu bolesti prosječno preživljenje je 12 mjeseci od pojave prvih simptoma. Regionalni ili lokalni oblici bolesti tipa PBP, brahijalna biplegija (FA), lumbosakralna biplegija (FL) imaju sporiju progresiju od klasičnog oblika bolesti. PMA se razlikuje od klasičnog oblika po nedostatku nalaza gornjeg motoneurona, iako je progresija ista kao u klasičnom obliku. Preživljenje u slučaju primarne skleroze mjeri se u desetljećima.

Ove činjenice ukazuju na to kako gubitak donjeg motoneurona determinira prognozu bolesti. Frontotemporalna disfunkcija može pratiti početak bolesti, ali većina oboljelih nema demenciju, a kognitivne promjene obično budu tek suptilne. (60) Oko 15% pacijenata s ALS-om ima i kriterije frontotemporalne demencije (FTD). Pacijenti s ALS-om i FTD imaju kraće preživljenje od onih koji imaju samo ALS. (61,62)

Palijativna medicina je grana medicine koja podrazumijeva potpunu skrb o bolesniku oboljelom od kronične, progresivne i uznapredovale bolesti, te nastoji podignuti kvalitetu života umirućeg bolesnika i omogućiti dostojanstven ostatak života. Primjenjuje se nakon što su učinjeni mogući kurativni i preventivni postupci, a podrazumijeva skrb o bolesnicima u završnom, najčešće neizlječivom stadiju bolesti. (63) Povezanost temeljnih ljudskih prava i zdravstvene zaštite potvrđuje činjenicu da je palijativna skrb univerzalno ljudsko pravo.

Palijativna skrb je aktivna, ukupna skrb za pacijenta čija bolest ne reagira na postupke liječenja. Najvažnije od toga je suzbijanje boli, ali i drugih simptoma ovisno o primarnoj bolesti bolesnika, te socijalnih, psiholoških i duhovnih problema. Palijativna skrb je interdisciplinarna te multidisciplinarna u svom pristupu, te svojim djelokrugom obuhvaća pacijenta, obitelj i zajednicu. Palijativna skrb omogućuje zbrinjavanje pacijentovih potreba gdje god da se za njega skrbi, bilo kod kuće ili u bolnici. Palijativna skrb afirmira život, a smrt smatra normalnim procesom. Ona ubrzava, ali i ne odgađa smrt, što znači da ne podržava eutanaziju, iako eutanazija u Republici Hrvatskoj zakonski nije dozvoljena. Inače, zahtjev za eutanazijom potječe od želje da se izbjegne patnja i bolovi tijekom umiranja, odnosno da se izbjegne nedostojanstvena smrt. (64,65)

Središnji cilj palijativne skrbi jest postizanje i poboljšavanje najbolje moguće kvalitete života, čije pravo značenje može odrediti jedino svaki palijativni pacijent za sebe pojedinačno. Jer kvaliteta života više ovisi o percepciji između očekivanog i stvarnog stanja, nego o objektivnom umanjenju funkcija. Danas prevladava stav da je palijativna skrb potrebna u svim slučajevima kada bolesnici osjećaju bol ili patnju u vezi

svojih simptoma da bi se pravovremeno savjetovali bez obzira na uzroke bolesti i njen tijek.

Europsko udruženje za palijativnu skrb (EAPC) je postiglo konsenzus s nacionalnim udruženjima, te je definiralo norme i radne definicije u Bijeloj knjizi. Bijela knjiga je izrađena kako bi pružila smjernice i preporuke za davatelje usluge, sudionike i donosiocce odluka. Prvi nacrt predstavljen je na konferenciji o karcinomima u veljači 2008. za vrijeme slovenskog predsjedanja Europskom Unijom. (66)

Riječ "palijativ" potječe od latinske riječi „pallium“, što znači prekrivač, pokrivač. Palijativna skrb izašla je iz hospicijske skrbi. Riječ "hospicij" izvedena je iz latinske riječi za dobrodošlicu, gostoprimstvo. U različitim europskim zemljama postoje konvencionalni izrazi za "palijativnu skrb".

U Velikoj Britaniji i Sjevernoj Americi koristi se još naziv "end-of-life care" koji se koristi u literaturi, te ga je potrebno objasniti. End-of-life care odnosno "skrb na kraju života" koristi se kao sinonim za palijativnu ili hospicijsku skrb. U užem smislu može se shvatiti kao sveobuhvatna skrb za umiruće pacijente u posljednjih nekoliko sati ili dana života. Skrb na kraju života u ograničenom vremenskom okviru od zadnjih 48 ili 72 sata života jest cilj Liverpoolskog kliničkog puta za skrb o umirućem. (67,68)

Takav pristup se nastojao promovirati i na pacijente koji umiru u nespecijaliziranim okruženjima. U nekim zemljama postoji jasna razlika između palijativne i hospicijske skrbi, dok su u drugim zemljama ti pojmovi sinonimi. Ta razlika se može odnositi na indikacije ili vrstu ponuđenih intervencija.

Kronološki gledano, ustanove koje su se nazivale hospicijima, datiraju još od srednjeg vijeka.

Prvi poznati zapis o hospiciju na području današnje Republike Hrvatske potječe iz 559.godine. U doba Bizantskog Carstva prvi hospital otvoren je u Zadru, u kući rektora Bazila, a do 17.stoljeća na zadarskom području nastalo je još tridesetak hospitala. Hospitali su bila mjesta na kojima se pružala pomoć hodočasniciima, siromašnima i klonulima. Grad Rijeka je imao svoj hospicij, prvi kapucinski samostan u Hrvatskoj izgrađen 1610.godine. Poznat je kao Hospicij svetog Franje i smatra se pretečom modernog hospicija. (69) Prvi moderni hospicij u svijetu otvoren je 1967.godine u Londonu. To je hospicij sv. Kristofora, a Cicely Saunders se smatra pokretačicom modernog hospicijskog pokreta. Rođena u Hertfordshiru u Engleskoj 1918. Kao medicinska sestra primijetila je potrebu za posebnom njegom bolesnika u terminalnoj fazi bolesti. Dodatnom edukacijom postaje liječnica te se aktivno uključuje u promicanje potrebe za palijativnom skrbi teško oboljelih pacijenata. Na tom polju je održavala je niz predavanja, napisala puno članaka i knjiga o palijativnoj medicini. Svoj život posvetila je istraživanju bolesnika uznapređovalih i progresivnih bolesti, te je prepoznala njihove potrebe, i koncentrirala se na poboljšanje kvalitete ostatka života takvih bolesnika. Nakon dvije godine u sklopu iste ustanove, otvara se i kućna hospicijska skrb u obiteljima umirućih. Iz inicijative hospicija u Londonu poteklo je mnoštvo različitih sustava skrbi o bolesnicima u zadnjim stadijima bolesti.

U Sjedinjenim Američkim Državama od tada mnoge hospicijske ekipe djeluju na terenu, a tek 1974.godine u New Yorku se taj oblik skrbi počeo koristiti u bolnici. Godinu nakon, Balfour Mount je tražio naziv za svoju instituciju u Montrealu, a kako je riječ „hospicij“ u tom govornom području imala drugačije značenje, tako se od tada uvodi pojam "palijativna skrb". (64,65)

Organizirani hospicijski pokret u Hrvatskoj započeo je 1994.godine, Prvim hrvatskim simpozijem o hospiciju i palijativnoj skrbi te osnivanjem Hrvatskog društva za hospicij i palijativnu skrb unutar Hrvatskog liječničkog zbora. Regionalni hospicijski centar osnovan je 2002. godine u Zagrebu u vlasništvu logistike Hrvatske udruge prijatelja hospicija. Njegova glavna sastavnica jest Centar interdisciplinarnih hospicijskih kućnih posjeta. Prvi moderni hospicij na prostorima Republike Hrvatske otvoren je tek 2010.godine u Splitu.

Na području Hrvatske važnu ulogu vezanu uz palijativnu medicinu ima profesorica Anica Jušić, neurolog i tada redoviti profesor na Medicinskom fakultetu u Zagrebu koja je bila aktivni promotor hospicijskog pokreta i palijativne skrbi u Hrvatskoj. Zalaganjem na tom polju izdala je više od 30 članaka na temu palijativne skrbi, organizirala je više od 40 simpozija, radionica i predavanja, i također, osnivač je Biltena za palijativnu skrb Hrvatskog liječničkog zbora. Aktivnim radom uspjela je osnovati regionalni hospicijski centar u Zagrebu 2003.godine. Zaslužna je i za mnoge humanitarne akcije za podršku i integriranje palijativne skrbi u zdravstveni sustav.

Hrvatska od 2003.godine ima zakonsku mogućnost, a od 2008. i zakonsku obvezu za omogućivanje palijativne skrbi, no nažalost, u tom periodu nije osnovana ni jedna ustanova za palijativnu skrb. Volonterski palijativni koordinacijski tim "LiPa" osnovan je pri Crvenom križu Pakrac 2013.godine inicijativom medicinskih sestara i psihologa s područja Pakraca i Lipika nakon brojnih edukacija od početka stvaranja koncepta palijativne skrbi na području Republike Hrvatske. Vizija im je omogućiti palijativnu skrb svakom oboljelom na području zapadne Slavonije i Moslavine te razviti mrežu palijativne skrbi. (69,70)

Kako bi palijativna skrb bila kvalitetna, te zadovoljila sve potrebe bolesnika, trebala bi imati interdisciplinarni tim u koji je uključen niz specijalista koji surađuju: specijalisti palijativne i obiteljske medicine, internisti, onkolozi, neurolozi, psihijatri, te medicinske sestre, psiholozi, socijalni radnici, fizioterapeuti, logopedi, nutricionisti, ali i duhovnjaci. Neizostavan element za pružanje potpune palijativne skrbi su svakako obitelj bolesnika te njegovo okruženje. Bolesnici i njihove obitelji moraju biti u stalnoj komunikaciji s timom liječnika te osobljem od kojeg dobivaju informacije na razumljiv način kako bi imali što bolji uvid u stanje bolesnika. Tim bi trebao pružati psihosocijalnu potporu bolesniku te njegovoj obitelji i bližnjima, čak i nakon smrti bolesnika, u procesu žalovanja. Duhovnost koja uključuje molitvu, razmišljanje, čitanje duhovnih štiva, primanje sakramenata dokazano ima veliku ulogu u palijativnoj skrbi, te se smatra pomoćnim sredstvom za otklanjanje depresivnih poremećaja i neuroza, te čini bolesnika otpornijim na stres.

Osim tjelesne boli, veliki problem predstavlja i emocionalna bol, koja se javlja kao odgovor na skorbu smrt. Zato se traže načini da se upravo ta bol smanji i omogući ispunjen ostatak života, bez straha i otuđivanja. Jedan od načina je art terapija. To je oblik ekspresivne psihoterapije koja se bavi otkrivanjem unutarnjih, kreativnih potencijala, te rješavanje problema razvojem novih načina izražavanja koji pomažu u suočavanju s problemima. Koristi se novi način izražavanja, kao na primjer slikanje, crtanje i modeliranje. Pretpostavlja se da osobe na taj način izraze svoje misli i osjećaje, te osjete emocionalno olakšanje, a isto tako smatraju se korisnima, što je izrazito važno za mentalno zdravlje.

U palijativnoj medicini je moguće susresti se s velikim brojem etičkih problema i dilema. Od zaštite prava bolesnika u terminalnoj fazi bolesti do donošenja odluka. Zato se u etičke aspekte palijativne skrbi ubraja autonomnost i pravo bolesnika na donošenje odluka, zatim dobročinstvo i neškodljivost, pravednost, povjerenje i istinoljubljujivost. Upravo zato bi bilo najbolje razgovarati s bolesnikom u početnom stadiju bolesti o palijativnoj skrbi jer su tada još sposobni odlučivati u vezi s pravnim pitanjima i medicinskim intervencijama

Načini provođenja palijativne skrbi su različiti, jer se ona provodi na različitim razinama. Treba osigurati najmanje dvije razine: palijativni pristup i specijalističku palijativnu skrb. Palijativni pristup se koristi samo povremeno, u ordinacijama opće medicine i kod osoblja opće bolnice, u staračkim domovima i ustanovama za njegu. To uključuje komunikaciju s pacijentom i obitelji, te drugim zdravstvenim suradnicima. Tim osnovnim principima bi trebali vladati svi zdravstveni djelatnici.

Opću palijativnu skrb mogu pružati stručnjaci koji su češće u nju uključeni, kao što su onkolozi i gerijatri. Njihov predmet rada nije palijativna medicina kao takva, nego su često s njom u dodiru, te dodatnim obrazovanjem mogu biti osposobljeni pružati i takav oblik njege.

Specijalističku palijativnu skrb pružaju specijalizirane službe, koje su visoko kvalificirane, s iskustvom u kliničkom rješavanju problema umirućih pacijenata. Centri izvrsnosti se nalaze na najvišoj stepenici vrednovanja palijativne skrbi. Oni moraju osiguravati specijalističku palijativnu skrb, ambulantnu i stacionarnu, kućnu skrb, konzilijarne službe te bazu za daljnje istraživanje i obrazovanje. Takvi centri su u fokusu razvoja u budućnosti.

Razina palijativne skrbi					
		Palijativni pristup	Specijalistička podrška općoj palijativnoj skrbi		Specijalistička palijativna skrb
Oblik skrbi	Akutna palijativna skrb	Bolnica	Volonteri	Bolnički tim za podršku palijativnoj skrbi	Org.jedinica za palijativnu skrb
	Produžena palijativna skrb	Socijalne ustanove koje pružaju stacionarnu skrb		Tim mobilnih stručnjaka za specijalističku palijativnu skrb u kući	Org.jedinica za palijativu u ustanovi za produženu skrb
	Kućna palijativna skrb	Liječnik obiteljske medicine; patronaža; zdravstvena njega u kući			Tim mobilnih stručnjaka za specijalističku palijativnu skrb; ustanova za dnevni boravak

Tablica 3. Stupnjeviti sustav službi palijativne skrbi prema izvoru „Bijela knjiga o standardima i normativima za hospicijsku i palijativnu skrb u Europi - Preporuke

Europskog udruženja za palijativnu skrb (European Journal Of Palliative Care, 2009; 16(6) 279

Međunarodno udruženje za hospicij i palijativnu skrb (IAHPC - International Association of Hospices and Palliative Care) je 2004. godine analizom objavljenih radova koji se bave palijativnom skrbi, došao do zaključka da su većina bolesnika koji trebaju ovaj oblik skrbi bolesnici s malignim bolestima. Manji udio čine nekancerozna stanja, tipa kardijalnih i respiratornih bolesti, a od neuroloških bolesti glavni je predstavnik amiotrofična lateralna skleroza.

Određeni broj bolesnika u terminalnoj fazi bolesti razvije i neurološke simptome i sindrome. Obično pogoršavaju zdravstveno stanje i ujedno umanjuju kvalitetu života. Također smanjuju mogućnost nekih terapijskih procedura i invazivne dijagnostike. Najčešći neurološki poremećaji su poremećaji kognitivnih funkcija, zatim posljedice cerebrovaskularnih bolesti, bolesti motornog neurona, demencija, epilepsije, glavobolje, poremećaji perifernog živčanog sustava, neuropatska i fantomska bol.

Neurološki bolesnici koji imaju osobitu korist od palijativne skrbi su bolesnici koji su oboljeli od akutne neurološke bolesti s lošom prognozom (najbolji primjer je masivni moždani udar), zatim brzo progresivni tumori mozga, te progresivne neurološke bolesti u uznapredovanom stadiju (multipla skleroza, demencija, Parkinsonova bolest) među koje se ubraja i amiotrofična lateralna skleroza.

Moždani udar je drugi uzrok smrtnosti u Republici Hrvatskoj (nakon kardiovaskularnih incidenata), ali je prvi uzrok invalidnosti, te značajan uzrok demencije i depresije. Nakon moždanog udara, uzima se da se obično jedna trećina oporavi, druga trećina kao za posljedicu ima trajno oštećenje, a trećina bolesnika umre. Poremećaji koji zaostaju nakon moždanog udara mogu biti motorički (oduzetost dijela tijela), senzorni (bol), afazija (nemogućnost izgovaranja riječi ili nesposobnost razumijevanja govora), demencija, depresija, kognitivni i emocionalni poremećaji.

Multipla skleroza je sporo progresivna bolest središnjeg živčanog sustava, praćena plakovima demijelinizacije na mozgu i kralješničkoj moždini. Simptomi se javljaju u remisijama i egzacerbacijama, a mogu biti različiti. Učestali napadi bolesti mogu ubrzati tijek bolesti i u vrlo kratkom roku dovesti do invalidnosti.

Demencija uzrokuje, zbog progresivnog oštećenja stečenih kognitivnih funkcija poput učenja ili pamćenja, potpunu ovisnost o drugima, jer bolesnici budu onemogućeni obavljati svakodnevne aktivnosti.

Parkinsonova bolest je također progresivna neurodegenerativna bolest koju karakterizira pojava tremora, rigidnosti i usporenost pokreta, također u kasnijim stadijima bolesti oboljeli trebaju pomoć drugih i imaju smanjenu kvalitetu života

Pacijenti s neuromuskularnim degenerativnim bolestima (multipla skleroza, bolesti motornih neurona) mogu imati osobite psihološke potrebe, ako razviju simptome koji im onemogućavaju komunikaciju. To sa sobom nosi puno ozbiljnije posljedice, pogotovo ako pacijenti imaju dobro očuvanu kognitivnu funkciju, kao što je slučaj s amiotrofičnom lateralnom sklerozom.

Aдекватna njega neurološkog bolesnika zahtjeva neurologa koji razumije i primjenjuje principe palijativne medicine. Cilj liječenja je očuvati samostalnost i prevenirati psihosocijalne simptome. Veliki broj neuroloških bolesti uzrokuje smanjenje kvalitete života jer tijekom bolesti mogu razviti različitu simptomatologiju: od boli, invalidnosti u sklopu motoričkog i senzornog deficita, poremećaje govora, smetnje gutanja, inkontinenciju, poremećaje pažnje i drugo. Kognitivni poremećaji mogu biti blagi te se očitovati kao zaboravljivost ili smetnje orijentacije, no može se razviti i u pravu demenciju. Ako se na vrijeme počne liječiti inhibitorima acetilkolinesteraze i antagonistima NMDA receptora, mogu poboljšati kognitivne funkcije ali i sam funkcionalni oporavak bolesnika.

Akutna smetena stanja imaju očuvanu razinu svijesti, ali ne i koherentnost mišljenja. Također se može očitovati dezorijentacijom, oštećenjem logičnog

razmišljanja, poremećajem ciklusa budnosti i spavanja i psihomotornom agitiranošću. Osim uz demenciju, može se javiti i kao nuspojava različitih lijekova, paradokсна reakcija na benzodiazepine, elektrolitni disbalans i ostalo. Uglavnom je reverzibilno stanje, ali kognitivni poremećaj je svakako najčešći uzrok.

Bol je također vrlo česta u neuroloških bolesnika. Može biti neprepoznata zbog otežane verbalne i neverbalne komunikacije s bolesnikom. Bol može biti neuropatskog uzroka, zbog oštećenja somatosenzornih puteva perifernog i centralnog živčanog sustava i muskuloskeletalna. Ovisno o trajanju može biti perzistentna i paroksizmalna. Neuropatska bol se liječi antidepresivima u prvoj liniji, antiepilepticima te topičkim lidokainom ako je bol lokalizirana. Također se mogu koristiti i opioidni analgetici u niskim dozama kako ne bi došlo do respiratorne depresije.

Disfagija nastane zbog otežane koordinacije mišića za žvakanje i gutanje. Obično je postupnog tijeka, a javi se u uznapredovalim stadijima bolesti. Osim što produžuje vrijeme potrebno za obrok, može uzrokovati i gušenje, te iz tih razloga nastaje odvajanje od društva i socijalna izolacija. Najgora posljedica je svakako gušenje, ali nosi rizik od dehidracije, malnutricije i aspiracijske pneumonije. Kada enteralna prehrana postane nemoguća, može se primjenjivati nazogastrična sonda ili perkutana gastrostoma.

Umor je vrlo čest simptom, i u sklopu primarne bolesti, ali i isprovociran lijekovima. Zato se kod bolesnika uvijek moraju napraviti pretrage krvi, glukoze, elektrolita, hormona štitnjače, jetrenih enzima, analiza mokraće i urinokultura.

Smanjena pokretnost nije samo karakteristična za uznapredovalu bolest, nego se može javiti i u samom početku bolesti. Otežan hod može biti uzrok padova, te urinarne

inkontinencije s obzirom da su bolesnici izrazito usporeni. Ovisno o uzroku, preporučuje se fizikalna terapija i primjena ortopedskih pomagala. Vezano za urinarnu inkontinenciju, nastoji se vježbanjem pelvične muskulature održati refleks mokrenja. Uporaba pelena i katetera su zadnje opcije

Neki od najčešćih psihijatrijskih poremećaja koji se nalaze kod pacijenata u palijativnoj skrbi su poremećaji prilagodbe, anksioznost, depresija i delirij. No mogu se javiti i poremećaji ličnosti, suicidalne ideje, posljedice neprihvatanja bolesti ili nedostatka podrške obitelji.

Poremećaj prilagodbe je pojava velike anksioznosti kao reakcija na stres, u ovom slučaju na činjenicu da pacijent boluje od neizlječive bolesti. Anksioznost uzrokovana boli ili drugim simptomima, kontrolira se liječenjem samog uzroka. Progresijom bolesti najčešće nastane začarani krug iz kojeg je nemoguće izaći.

Depresivni simptomi mogu biti "normalna" reakcija na bolest. Važno je naglasiti da razvoj prave depresije nosi sa sobom rizik suicidalnosti, a osim toga pojačava bol i druge simptome, smanjuje sposobnost bolesnika, uzrokuje odvajanje od okoline i povlačenje u sebe, te na taj način smanjuje kvalitetu života.

Delirij se obično dogodi iznenada kao rezultat bolesti ili liječenja, pogotovo u terminalnim stadijima bolesti. Nastupa konfuzno mentalno stanje i promjene u ponašanju, od poremećaja svijesti, pozornosti i pamćenja do nekontroliranih emocija, ritma budnosti i spavanja te kontrole mišića. (64,65,66)

Ono što se želi u palijativnoj skrbi jeste procijeniti kvalitetu života bolesnika na temelju simptoma, ali i na psihičkoj, socijalnoj i duhovnoj razini. Čimbenici kvalitete

života u palijativnoj skrbi se mijenjaju kroz vrijeme promatranja jer je upravo vrijeme praćenja relativno kratko i vrijeme koje je potrebno za intervenciju nedostatno.

Potrebna je evaluacija palijativne skrbi kako bi omogućila rad utemeljen na znanstvenim kriterijima koji su primjenjivi u kliničkom radu. Mjeri se promjena stanja bolesnika tijekom vremena. Rezultat te promjene utječe i na samog bolesnika i na njegovu obitelj. Jedan od testova koji se koristi kod procjene kvalitete života bolesnika i njegove obitelji je Palliative outcome scale (POSb) test. On je u stvari nadograđeni STAS (The support team assessment schedule) koji je u primjeni od 1986. Sam test je vrlo jednostavan za primjenu, traje oko deset minuta, a ispituje 10 područja koja se boduju od 0 (bez teškoća) do 4 (neizdrživo). Kada ga primjenjuje sam bolesnik, naziva se PROMs (Patient reported outcome measures), (65,66) što je najvažniji parametar za organizaciju palijativne skrbi.

U Hrvatskoj još uvijek ne postoji čvrsto strukturirana i odgovarajuće organizirana skrb za neizlječivo bolesne osobe i za podršku obiteljima oboljelih, a mreža timova i ustanova za palijativnu skrb u Hrvatskoj još uvijek je nedovoljno razvijena. Zakonska osnova postoji još od 2003. godine kad je Zakonom o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske predviđeno osnivanje prve ustanove za palijativnu skrb. Također, u Hrvatskoj ne postoji specijalizacija iz palijativne medicine, dok recimo u anglosaksonskim zemljama postoji još od 1987.godine. Za razvoj modela ustroja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj važni su podaci o uzrocima smrti, hospitalizacijama zbog zloćudnih bolesti, troškovima povezanim uz zbrinjavanje palijativnih bolesnika te postojećim ili predviđenim kapacitetima za palijativnu skrb, za razumijevanje postojećeg stanja i resursa. (70)

1. FIZIČKI ASPEKTI SKRBI

Palijativna skrb pacijenata s bolešću motoneurona počinje trenutkom postavljanja dijagnoze. Takvim pristupom pacijentima će se omogućiti, uz podršku njihovih obitelji, najbolja moguća kvaliteta života. Svi pacijenti s bolešću motoneurona su različiti, kao što je i progresija bolesti različita.

Upravo iz tog razloga, palijativna skrb predstavlja izazov, te nastoji pacijentima pružiti skrb iz različitih aspekata: fizičkih (u smislu liječenja simptoma bolesti), psiholoških, socijalnih (koji uključuju obitelj i bliske osobe) i duhovnih (koji se tiču smisla života i usko su povezani s terminalnim stadijem bolesti).⁽⁷¹⁾

1.1 RILUZOL

Riluzol je jedini lijek koji se do sada pokazao učinkovitim u smislu usporavanja bolesti, odnosno produženja života za 2-3 mjeseca. Daje se u dozi 2x50 mg peroralno i jedini je lijek koji se nalazi u smjernicama liječenja ALS-a. Induciran je za produljenje života ili vremena do uvođenja mehaničke ventilacije u oboljelih od ALS-a. Klinička ispitivanja pokazala su da riluzol produljuje preživljenje, koje je u ovom kontekstu definirano kao razdoblje koje su bolesnici preživjeli bez intubacije za mehaničku ventilaciju i bez traheotomije. S druge strane, nema dokaza da ima terapijski učinak na motoričku funkciju i snagu, funkciju pluća, fascikulacije i druge motoričke simptome.

Riluzol (2-amino-6-trifluorometoksi-benzotiazol) zaustavlja otpuštanje glutamata, pre- i postsinaptičkom blokadom, ali indirektnim mehanizmima.

Na taj način pomaže u sprječavanju oštećivanja neurona. Riluzol ima mali učinak u uznapređovalom stadiju bolesti, i nije točno određeno kada treba prestati s terapijom.

Obično se dobro podnosi, ali terapiju svakako treba prekinuti ukoliko su testovi jetrene funkcije pet puta veći od normalnih ili ukoliko pacijent razvije neutropeniju. (72)

Kao komentar na već navedene mehanizme u patogenezi bolesti, za napomenuti je kako za sada nema dokaza o učinkovitosti vitamina, koenzima Q10, ekstrakta ginko bilobe, interferona, kopaksona, ciklosporina, intravenski primjenjenih imunoglobulina, minociklina, VEGF-a, testosterona i transplatacije matičnih stanica. (71)

1.2. DISPNEJA

Dispneja je subjektivan osjećaj nedostatka zraka, a manifestira se kao promjena u učestalosti, načinu, ritmu i dubini disanja. Dispneja je čest simptom ALS-a i javlja se u 85% slučajeva uslijed progresije bolesti. (73)

Nastaje zbog slabosti interkostalnih mišića i dijafragme, te obično prvo nastupi hipoventilacija, a pogoršanjem bolesti dolazi i do respiratorne insuficijencije. Osim na dispneju, pacijenti se mogu žaliti i na druge simptome zatajenja disanja, poput ortopneje, smetnje spavanja, pospanosti tijekom dana, jutarnjih glavobolja, razdražljivosti, slabog kašlja i nemogućnosti ispuhivanja nosa. Ovi simptomi mogu biti vrlo diskretni, te pacijenti često nisu svjesni kako su ustvari znak progresije bolesti.

Potrebno je napraviti testove respiratorne funkcije, odrediti vitalni kapacitet (VC) i plinsku analizu za procjenu respiratorne funkcije i oksigenacije.

Respiratorni simptomi obično se jave kada FVC padne ispod 50%, te se tada uzima u obzir respiratorna potpora.

Najčešći oblici ventilacije su neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom (NIV) i ventilacija putem traheostome (TV). Ne postoje točne smjernice kada i koji oblik ventilacije se uvodi, već sve ovisi o financijskim mogućnostima i organizaciji zdravstvene zaštite određene zemlje.

Neinvazivna ventilacija preporučuje se kada se pojave simptomi kronične hipoventilacije, te je potrebno razgovarati s pacijentom i informirati njegovu obitelj o samom postupku. Dokazano je kako NIV poboljšava kvalitetu života pacijenata oboljelih od ALS-a te da produžuje trajanje života. Potreba za NIV-om povećava se s vremenom, u početku najčešće samo tijekom noći, dok pacijent spava, a progresijom bolesti neki pacijenti imaju potrebu za 24-satnom potporom. (74) Važno je naglasiti ukoliko pacijent odbije ili prekine korištenje neinvazivne ventilacije, dobit će dostupnu skrb i odgovarajuće lijekove koji bi spriječili gušenje.

Pacijenti moraju biti upoznati s rizikom dugotrajne upotrebe strojne ventilacije, stoga odluka mora biti na njima. Rizici povezani s dugotrajnom primjenom visokog tlaka mogu biti alveolarne rupture, usijed barotraume ili posljedice prekomjerne distenzije zbog primjene velikih dišnih volumena, odnosno volutraume. Klinički rezultiraju nastankom intersticijskog i subkutanog emfizema pluća, pneumomediastinumom, pneumoperitoneumom, pneumotoraksom i zračnom embolijom.

Preventivna terapija respiratorne insuficijencije trebala bi uključivati godišnje cijepljenje protiv gripe i cijepljenje protiv pneumokokne infekcije jednom u pet godina.

Respiratorna insuficijencija je pojačana otežanim gutanjem slina i aspiracijom. Od pomoći su uređaji za aspiraciju sekreta, koji u tom slučaju sprječavaju nastanak

aspiracijske pneumonije. Dispneja i njome povezan osjećaj anksioznosti zahtijevaju terapiju. U svim stadijima respiratorne insuficijencije, važno je razbiti začarani krug dispneja-anksioznost-dispneja. Opiodi poput morfija daju se u terapiji dispneje jer suprimiraju respiratorni centar u odgovoru na hiperkapniju. (75) Lorazepam i drugi benzodiazepini se daju za smanjenje anksioznosti, iako u tom slučaju i nemaju baš neki učinak.

Intermitentna dispneja može se liječiti, ovisno o trajanju simptoma. Ukoliko je kraća od 30 minuta primjenjuje se lorazepam od 0.5-2.5 mg sublingvalno, ako je dulja od 30 minuta daje se morfin. U kroničnoj dispneji počinje se s 2.5 mg morfina peroralno 4 do 6 puta dnevno, a u težim slučajevima može se dati i intravenski (početi s 0.5 mg/h i titrirati dozu).

Ukoliko pacijent odbije NIV, može se koristiti terapija kisikom, iako je inferiornija terapija od NIV-a jer se može koristiti samo tijekom dana, dok je pacijent budan. Uzimanje samog kisika je kontroverzno jer ustvari je veći problem od hipoksije upravo hiperkapnija koja dovodi do respiratorne insuficijencije, a između ostalog, izaziva suhoću usta i pospješuje retenciju CO₂. (76)

Potpuna 24-satna ventilacija putem traheostome rjeđe se koristi i ona se uzima u obzir kod pacijenata koji su unaprijed informirani o rizicima. (77) Važan je njihov pristanak zbog toga što nije rijetka neželjena intubacija prilikom hitnih slučajeva u terminalnim stadijima bolesti pacijenata i njihovih obitelji koji su slabije ili nisu uopće informirani. Pacijenti s TA mogu živjeti još godinama na odjelu intenzivnog liječenja, te biti u stanju takozvanog „locked in“ sindroma, u kojemu je nemoguća bilo kakva interakcija pacijenta s okolinom zbog kompletne tetraplegije, uključujući i ekstraokularne

mišiće. Upravo na tom primjeru se vidi koliko je ustvari medicinskih, etičkih i pravnih problema u liječenju takvih pacijenata. (78)

1.3. DISFAGIJA

Disfagija je otežano gutanje koje nastaje zbog smetnji u prolazu krute i/ili tekuće hrane, iz ždrijela u želudac. Disfagija može dovesti do aspiracije hrane i/ili sekreta iz usne šupljine. Aspiracija može uzrokovati aspiracijsku pneumoniju, dok recidivirajuća aspiracija može konačno dovesti do kronične plućne bolesti. Dugotrajna disfagija često dovodi do neodgovarajuće uhranjenosti i mršavljenja, te dehidracije, koje su naposljetku jedne od najgorih posljedica bolesti.

Disfagija u ALS-u se javlja u otprilike 87% pacijenata. Nastaje zbog slabosti orofaringealne muskulature i jezika, te u krajnjem slučaju može dovesti do gušenja i aspiracije, osobito tekućinama. (71,73)

Prvi korak u sprječavanju takvog ishoda jest pažljivo hranjenje i prilagođavanje konzistencije hrane: hrana se mora moći sažvakati te bi trebala biti kalorična. Stoga se treba promijeniti način pripravljanja hrane, recimo razrjeđivanjem guste i blagim ugušćavanjem tekuće hrane. Preporučljivo je pronaći preparat na tržištu koji svojim svojstvima odgovara pacijentu, te koristiti što sličnije pripravke kako pacijent ne bi razvio osjećaj gadljivosti na određeni pripravak. Osim toga, logopedi i fizioterapeuti mogu naučiti pacijente nekim kompenzatornim tehnikama gutanja koje omogućuju bolesniku lakše gutanje i mogu biti u blažem stupnju disfagije od velike pomoći.

Jedan od načina jest supraglotičko gutanje. To je tehnika pri kojoj bolesnik udahne, te zadrži dah prilikom gutanja i neposredno nakon gutanja naglo izdahne.

Navedena tehnika se preporuča kod slabosti laringealne muskulature i kada je refleks gutanja odgođen, jer to povećava mogućnost zagrcavanja i aspiracije.

Zatim Mendelsohnov manevar, kao tehnika koja omogućava produljeno otvaranje gornjeg ezofagealnog sfinktera, te ustvari produljuje dio akta gutanja u kojem larinks putuje u gornji položaj na dvije sekunde.

Također posturalne promjene mogu biti od pomoći, pogotovo u pacijenata s pseudobulbarnim sindromom i očuvanom faringealnom fazom gutanja. U tom manevru, u početku gutanja glava se blago zabaci natrag i time bolus hrane lakše dopijeva u farinks.

U svakom slučaju, vježbe različitog tipa preporučuju se s ciljem olakšavanja gutanja, no u do sada dostupnim studijama nema sigurnog dokaza o njihovoj djelotvornosti. Vježbe se temelje na koordinaciji disanja, gutanja i govora koja zbog slabosti mišića uključenih u ove kretnje može biti značajno narušena. Ukoliko koristeći neke od ovih vježbi ili manevara, ipak dolazi do zamora, potrebno ih je prekinuti i odgoditi za nekoliko sati ili sljedeći dan. (74)

Ako unatoč navedenim intervencijama dođe do gubitka više od 20% tjelesne mase (računajući od tjelesne mase iz vremena dijagnosticiranja bolesti) radi nedovoljnog kaloričnog unosa, te uzimanje hrane postaje onemogućeno radi učestalog zagrcavanja ili gušenja, uzima se u obzir korištenje nazogastrične sonde i postavljanje perkutane entero-gastrostome (PEG). (79) Pacijenti nisu skloni korištenju ni jednog od ova dva oblika, te često odgađaju njihovu primjenu. Nazogastrična sonda se preporučuje za kratkotrajnu primjenu.

Postavljanje PEG-a je jednostavan postupak, izvođen obično u lokalnoj anesteziji, uz profilaktičko davanje antibiotika na dan postavljanja. Ukoliko se postupak odgodi do stadija kada pacijent razvije respiratorni distres (kada vitalni kapacitet padne ispod 50%) za očekivati je kako postaje rizičan za pacijenta zbog razvoja atelektaza na bazalnim dijelovima pluća zbog oslabljene dijafragme uslijed povećanja tlaka u abdomenu tijekom postavljanja PEG-a. (73)

Stoga je nužno pacijentu i njegovu obitelj upoznati s prednostima što ranijeg postavljanja PEG-a. Te je važno naglasiti kako PEG ne prevenira nastanak aspiracijske pneumonije, ali svakako smanjuje rizik, povećava kvalitetu života i preživljenje.

Također, osobe koje se brinu o pacijentu trebaju znati Heimlichov manevar, iako je gušenje hranom izuzetno rijedak slučaj u oboljelih od ALS.

1.4. SIJALOREJA

Sličan problem kao i disfagija predstavlja salivacija, jer zbog slabosti facijalne muskulature dolazi do pseudo-hipersalivacije uslijed smanjenog gutanja sline. Javlja se u otprilike 23% pacijenata. (80) Očituje se, dakle, kao pojačano slinjenje i curenje sline s ruba usana, što pacijantima jako teško pada i razviju osjećaj nelagode, te iz tih razloga nastaje odvajanje od društva i socijalna izolacija.

Terapija se zasniva na farmakološkoj redukciji proizvodnje sline ili kirurškim pristupom. U terapiji se daju antikolinergici (atropin 0.25-0.75 mg) jer reduciraju stvaranje sline, simpatolitici (klonidin 0.15-0.3 mg) kao i triciklički antidepresivi poput aminotriptilina (0.1-0.2 mg subkutano ili intramuskularno). (81) Nuspojave tih lijekova

su: suhoća usta, konstipacija, retencija urina i zamagljen vid. Injekcija botulin toksina u žlijezdu slinovnicu također može smanjiti produkciju sline, barem za 3-4 mjeseca.

Od kirurških intervencija radi se resekcija submandibularne žlijezde s ligacijom kanalića iz parotidne žlijezde i transtimpanična neurektomija, kojom se postigne denervacija velikih žlijezda slinovnica. Još jedna od opcija je preusmjeravanje toka sline u stražnji dio ždrijela, ali zbog slabosti mišića ždrijela, nije baš najoptimalniji izbor. Moguća je i radioterapija žlijezda slinovnica, koja kao nuspojavu ima jako suha usta ili produkciju ljepljivog sekreta.

Neki pacijenti imaju velikih problema upravo s ljepljivim sekretom, koji je teško očistiti zbog oslabljene muskulature respiratornih mišića. U tom slučaju od koristi je manualna sukcija sekreta i drenaža, te uzimanje beta adrenergičkih agonista poput propranolola u inicijalnoj dozi od 10 mg. (81,82)

1.5. DISARTRIJA

Disartrija je jedna od posljedica ALS-a koje se pacijeni najviše boje. Disartrija je poremećaj artikulacije govora uzrokovan slabljenjem mišića koji sudjeluju u oblikovanju glasa. Disartrija podrazumijeva otežan izgovor, ali ne i razumijevanje. Za razliku od disartrije, anartrija je potpuna nemogućnost govora zbog poremećaja artikulacije. U početku od pomoći mogu biti logopedске vježbe artikulacije, a kada govor postane potpuno nerazgovjetan, mogu se koristiti različiti elektronski uređaji. (71)

Dok ruke budu funkcionalne mogu ostvarivati komunikaciju putem pisanja, bilo na papir, mobitel ili tablet. Kada nastupi slabost ruku, jedini mogući oblik komunikacije ostaje recimo putem Tobbi komunikatora. Tobii komunikator je u mogućnosti da pokrete očiju pretvara u slova koja formiraju zvučne riječi. Uz Tobii komunikator oboljeli mogu komunicirati sa najbližima i objasniti svoje potrebe, ali i ostvariti kontakte preko društvenih mreža i na taj način biti dio društvene zajednice.

1.6. SLABOST MIŠIĆA

Progresivna slabost mišića najkarakterističnija je posljedica ALS-a. Aktivnom i pasivnom fizioterapijom nastoji se prevenirati razvoj kontraktura mišića i zglobova. Kako bolest progredira, tako se razvija određeni imobilitet (73) te pacijenti trebaju pomagala poput hodalica ili invalidskih kolica, ali i ostalih pomagala poput podložaka za hranjenje, toaletnih povišenja i toaletnih stolica, koji im donekle omogućuju samostalne svakodnevne aktivnosti.

Također je važno prije pojave imobilnosti razgovarati s pacijentom i njegovom obitelji o potrebi za takvim pomagalima, kako bi se nabavili i pripremili prije nego što budu potrebni.

Inhibitori acetilkolinesteraze mogu kratkotrajno povećati mišićnu snagu, osobito u počecima bolesti, a pogotovo kod pacijenata s bulbarnim simptomima. No, nažalost samo kod nekolicine pacijenata i u trajanju od nekoliko tjedana. Jedino što se preporuča u posebnim situacijama poput leta avionom ili putovanja je piridostigmin u dozi od 40mg, ali racionalna uporaba u dugotrajnoj terapiji ne postoji. (71,73)

1.7. FASCIKULACIJE,GRČEVI I SPASTIČNOST

Fascikulacije su spontane kontrakcije mišićnih vlakana i jedan su od prvih simptoma ALS-a. One se povećavaju kroz degeneraciju motoričkih neurona i mogu dovesti do bolnih grčeva. (71) Za ublažavanje grčeva daje se karbamazepin od 200 mg, magnezij i vitamin E. Spastičnost ekstremiteta također nastaje radi degeneracije gornjeg motoneurona, ali može se smanjiti odgovarajućim lijekovima poput baklofena u dozi od 10-80 mg i tizanidina od 6-24 mg.

1.8. BOL

Iako nema puno dokaza o zahvaćanju senzornih živaca u ALS-u, bol je značajan simptom bolesti, čak kod 73%oboljelih. (73) Bol može nastati zbog rigidnosti i spazma mišića i kontraktura zglobova (poput smrznutog ramena), u čijem slučaju baklofen, kao što je već navedeno, može pomoći u ublažavanju simptoma. (74)

Bolovi u zglobovima nastaju radi neodgovarajućeg tonusa mišića oko zglobova, nastalog uslijed atrofije i uglavnom od velike pomoći budu vježbe u domeni fizioterapeuta. Iz sličnog razloga, zbog imobilnosti nastaje i bol na površini kože, koja se može ublažiti nesteroidnim protuupalnim lijekovima, poput paracetamola, korištenima na dnevnoj bazi, te naravno fizioterapijom.

U ublažavanju simptoma boli od najveće je koristi uzimanje opioda, odnosno morfija. Kvaliteta života može biti uvelike povećana s ispravnom uporabom morfija. Ukoliko je otežano gutanje, umjesto morfija se mogu koristiti transdermalni preparati, poput fentanilskih flastera. (73)

1.9. PSEUDOBULBARNI EFEKT

Pseudobulbarni efekt odnosi se na emocionalnu labilnost i pojavu patološkog smijeha ili plača. Čest je simptom oboljelih od bolesti motoneurona, osobito bulbarnog oblika bolesti. Tipičan je simptom ALS-a i mora biti diferenciran od depresivnog raspoloženja. Pojavljuje se u skoro 50% oboljelih. (73)

Simptomi se povezuju s oštećenjem i disfunkcijom prednjeg dijela mozga. Teško su prihvaćeni i od strane pacijenata i od strane njihovih obitelji, zato što pacijenti gube kontrolu nad svojim osjećajima i to im stvara osjećaj ljutnje. (83) Stoga je važno upozoriti pacijente koji su emocionalno labilni na pojavu ovih simptoma. Oni će u tom slučaju osjetiti olakšanje i razumijevanje, te će moći otvoreno razgovarati o svojim strahovima i na taj način reducirati anksioznost.

Terapija amitriptilinom od 10-150 mg, pogotovo ako još postoje simptomi sialoreje, litium karbonatom od 400-800 mg, L-dopom od 500-600 mg, također može biti od pomoći. (74)

1.10. DEPRESIJA

Većina pacijenata s ALS-om nakon dijagnosticiranja bolesti ima fazu reaktivne depresije. Savjetovanje i psihološka pomoć u tom stadiju je nužna, ali nažalost nije svima dostupna. U nekim slučajevima suportivna psihoterapija, čak usmjerena i na cijelu obitelj, može biti od velike koristi. Naravno, indicirano je i uzimanje antidepresiva,

pogotovo kod klinički signifikantne depresije. Prevalencija depresije u ALS-u nije točno određena jer nije jasno da li se ona povećava sukladno s progresijom bolesti. (83)

Nije iznenađujuće kako depresija smanjuje kvalitetu života. Iako su suicidalne misli česte u ovoj bolesti, pokušaji suicida su vrlo rijetki. Najčešći uzrok suicidalnih misli je ustvari činjenica kako će pacijenti s vremenom postati veliko opterećenje svojoj obitelji. Zato je nužno razgovarati s pacijentom i njegovom obitelji o tom problemu.

1.11. NESANICA

Relativno rano u bolesti, mogu se pojaviti problemi u spavanju. Uglavnom nastaju radi osjećaja anksioznosti uslijed činjenice da su pacijenti oboljeli od neizlječive bolesti ili uslijed progresije bolesti. Također, uzrok može biti i depresija nastala iz istih razloga. Sukladno tome, nesanica može nastati i od straha da pacijenta nitko od onih koji se brinu za njega neće čuti ukoliko bude trebao njihovu pomoć. Nesanica nastaje i zbog bolova, grčeva mišića i spastičnosti, disfagije i problema s gutanjem sekreta, točnije straha od zagrcavanja. I naposljetku, zbog respiratorne insuficijencije, dispneje i noćnih mora.

U smanjivanju simptoma nesanice mogu se dati lijekovi koji su već navedeni za određene simptome poput antidepresiva, mišićnih relaksansa i antikolinergika, dok anksiolitik diazepam u dozi od 5-10 mg mora biti pažljivo korišten radi opasnosti od respiracijske depresije.

1.12. KAŠALJ

Kašalj se može razviti sukladno slabljenju dišne muskulature, jer bude otežano izbacivanje sekreta iz dišnih puteva koji naposljetku izazivaju kašalj. Nadovezuje se oslabljeno gutanje i već opisana, pseudo-hipersalivacija, koji na isti način stimuliraju refleks kašljanja. Simptomi se pogoršavaju prilikom infekcije gornjeg ili donjeg respiratornog sustava. Terapija se treba odnositi na suzbijanje primarnog problema. (73)

1.13. KONSTIPACIJA

Konstipacija ili zatvor je otežano ili nedovoljno učestalo pražnjenje stolice, tvrdoća stolice ili osjećaj nepotpunog pražnjenja. Čak 53% oboljelih od ALS-a imaju konstipaciju. Iako u bolesti nisu zahvaćena autonomna živčana vlakna koja inerviraju probavni sustav, konstipacija može nastati u pacijenata uslijed reducirane fizičke aktivnosti, koja je izražajnije s progresijom bolesti, te kod reducirajućih dijeta i nedovoljne hidracije. Također, neki lijekovi poput opioda ili antikolinergika uzrokuju konstipaciju.

Prevenција opstipacije je neophodna, a to se postiže dovoljnom hidracijom i balansiranom prehranom, uzimanje hrane s više vlakana ili pripravaka nadomjesne prehrane. U krajnjem slučaju mogu se profilaktički davati blagi laksativi ležećim pacijentima i svima koji u terapiji primaju opiode. Ukoliko se pojavi bol u abdomenu, potrebno je imati na umu razvoj ileusa, koji je hitno stanje. (83)

2. PSIHOLOŠKI ASPEKTI NJEGE

Od trenutka postavljanje dijagnoze, pa čak i prije, pacijenti imaju brigu i strah od dijagnoze, liječenja, progresije bolesti, umiranja i smrti. Stoga ova činjenica mora biti uzeta u obzir tijekom njege pacijenata s bolesti motoneurona, s namjerom da se ti strahovi istraže i umanje onda kada je to potrebno.

Većina pacijenata i njihovih obitelji ne znaju što je to ustvari bolest motoneurona. Nažalost, postoji puno knjiga i članaka na internetu koji možda daju krivu predodžbu o bolesti, a time povećavaju neznanje i strah od bolesti. Ispovijesti i biografije ljudi koji su oboljeli imaju izrazitu tendenciju širenja neinformiranosti i straha. Upravo zato se inzistira na tome da se u razgovoru s pacijentom naglasi da u ovoj bolesti nije sam i da se uvijek može javiti radi razgovora. Također je bitno u razgovoru podržati nadu i naglasiti kako su mnoge komplikacije ALS-a lječive, te da neki bolesnici žive 10 i više godina i da je ALS jedna od bolesti s najviše istraživanja od kojih neka pružaju ohrabrujuće rezultate.

Sljedeći problem koji muči pacijente je strah od ovisnosti o drugima, odnosno od gubitka samostalnosti. (71) Većina pacijenata razvije takav oblik straha s progresijom bolesti. Stoga je nužna pomoć u suočavanju s tom činjenicom, uz pravovremenu nabavu nekih pomoćnih pomagala, poput štaka ili invalidskih kolica, kao što je već navedeno.

Strah od smrti obuzima svakoga tko se nađe pred neposrednom smrtnom opasnošću, kao što je slučaj kod oboljelih od ALS-a. Posebno je naglašen u onih koji nisu okruženi pažnjom bliskih osoba. Ali do sada je dokazano kako, uz dobro

organiziranu palijativnu skrb, smrt ne uzrokuje toliki strah i anksioznost, već je često dočekana u miru. (84)

Iskustvo tjelesne ograničenosti i potpune prepuštenosti na brigu drugih, odražava se kod mnogih bolesnika psihičkom potištenošću, gubitkom integriteta i digniteta te socijalne izolacije. Ovakvo stanje prožima i fizičko i psihološko stanje pacijenta.

Patnja koja se ne odnosi na fizičku bol obuhvaća šire psiho-socijalno-duhovne aspekte. Može se opisati kao osjećaj tjeskobe, depresije, ranjivosti i prijetnje vlastitu integritetu, zatim potištenosti, usamljenosti ili osjećaju besmislenosti života.

Loše psihičko stanje pacijenata može znatno utjecati na pogoršanje fizičkih simptoma, stoga nikada ne smije biti zanemareno, jer je psihičko stanje dodatan izvor pogoršanja pacijentovih tegoba. Stoga svaki kontakt s pacijentom treba biti prožet empatijom, razumijevanjem i ohrabrenjem kako bi smanjio taj osjećaj otuđenosti i napuštenosti. (63)

3. SOCIJALNI ASPEKTI NJEGE

Svaki čovjek teži pripadnosti nekoj zajednici, te u većini slučajeva ima obitelj ili bližnje koji vode brigu o njemu. Tako je i s pacijentima s ALS-om. Oni uglavnom nisu sami u tome, nego bolest ostavlja utisak i na njihove bližnje, koji razviju jednaku zabrinutost i strahove. Stoga obiteljima i bližnjima mora biti dopušteno razgovarati o njihovim strahovima, a pomoć psihologa bi bila od velike koristi. (83)

Kao što je već navedeno, s progresijom bolesti razvije se i problem komunikacije. Stoga obitelj mora biti pripremljena na taj problem i omogućiti neke alternativne načine komunikacije.

S obzirom kako ALS može nastati u velikom rasponu godina, u najvećem postotku u srednjoj dobi, odražava se i na još jednu karakteristiku ljudskih bića, a to je seksualnost. Ona je problem kod većine pacijenata, iako je teško da će je predstaviti kao problem. Spolni odnosi parova će se promijeniti kako bolest napreduje, naposljetku neće uopće biti izvedivi. Stoga je parovima potrebna podrška i potrebno je zajedno raspraviti taj problem, uzimajući u obzir i neke alternative. Potreba za izražavanjem ljubavi je vrlo važna u većine parova i zato taj aspekt brige o pacijentima također ne smije biti zapostavljen. (84)

Strah od umiranja i smrti od strane članova obitelji također je prisutan. Svatko od njih će imati vlastitu predodžbu o procesu umiranja. Članovi obitelji moraju biti poticani da se suoče sa svojim strahovima i da otvoreno izraze svoju brigu, kako bi se u potpunosti mogli brinuti o oboljelom članu obitelji.

Različite sastavnice socijalne isključenosti utječu jedna na drugu, stvarajući veliku nesigurnost i osjećaj zapostavljenosti i psihološke deprivacije. Uskraćivanje započinje i gubitkom zaposlenja, odnosno više nemogućnosti obavljanja dotadašnjeg zvanja ili zanimanja. Gubitak posla, osim što vodi prema znatnom pogoršavanju životnog standarda, u smislu financijske nesigurnosti, vodi i do gubitka socijalnih kontakata i osjećaja društvene korisnosti i statusa. (84)

4. DUHOVNI ASPEKTI NJEGE

S obzirom kako je čovjek duhovno biće, osobito kada se suočava sa smrću, boli i patnjom u terminalnoj fazi uznapredovale bolesti, izražava potrebu za duhovnom skrbi i dubljem smislu života i smrti. Ta potreba ne mora biti temeljena na religioznosti, čak i kod onih bolesnika koji se ne deklariraju religioznima, uviđa se zahtjev za nekim vidom duhovne skrbi.

Duhovna skrb je značajna komponenta palijativne medicine i brojne su studije potvrdile važnost pružanja i primanja duhovne skrbi kod pacijenata u terminalnoj fazi i kod kroničnih bolesnika, što boljim razumijevanje samoga sebe, lakšim prihvaćanjem bolesti ili lakšim procesom umiranja. Duhovnost u palijativnoj medicini jest važan način u prepoznavanju cjelovitih potreba bolesnikaza zadovoljenjem njihovih emocionalnih i duhovnih potreba, a može im značajno olakšati ne/izdrživost fizičke boli. Modeli duhovne skrbi trebali bi promovirati dostojanstvo svake ljudske osobe omogućujući joj suosjećajnu pratnju. (64,71)

5. ORGANIZACIJA SKRBI ZA BOLESNIKA I RODBINU

Od samog trenutka postavljanje dijagnoze ALS-a, bolesniku, njegovoj obitelji i bližnjima teško je prihvatiti činjenicu kako je obolio od smrtonosne bolesti, koja će s vremenom progredirati i da će bolesnik biti u potpunosti ovisan o drugima. To je samo jedan od razloga da skrb oboljelog bude utemeljena na multidisciplinarnom pristupu, koja je iznimno važna kako za njega, tako i za njegovu obitelj.

Stručne osobe koje mogu pomoći oboljelom od ALS su: fizioterapeut, psiholog, radni terapeut, logoped, nutricionist, duhovnjaci, medicinska sestra sa iskustvom i izobrazbom o palijativnoj skrbi, socijalni radnik i drugi stručnjaci.

S obzirom da u Hrvatskoj ne postoje specijalizirane klinike za ALS ili hospiciji, važno je uputiti bolesnika da u mjestu stanovanja i lokalnoj zajednici potraži pomoć navedenih stručnjaka. Sukladno mogućnostima treba potražiti lokalnu organizaciju za palijativnu skrb u kući bolesnika.

Osim toga moguće je u posudionici pomagala, koja se također nalazi na lokalnoj razini, nabaviti prije potrebnog vremena bolesničke krevete, štake, hodalice ili invalidska kolica.

Većina pacijenata želi umrijeti kod kuće, ali to nije uvijek jednostavno za ostvariti, s obzirom da zahtjevaju veliku količinu njege. (74) Životno ugrožavajuća stanja su neuromuskularno zatajenje disanja, aspiracija i malnutricija s dehidracijom. Uzrok smrti najčešće je zatajenje disanja, ukoliko nije adekvatno ventiliran. Jedna studija pokazala je kako 86% oboljelih umre od zatajenja disanja, 6% od zatajenja srca, 4% od pneumonije, 1% od suicida i 3% od ostalih uzroka.

Imajući u obziru te podatke, uz adekvatnu palijativnu skrb, ispravnu terapiju dispneje, boli i otežanog gutanja, podršku obitelji, većina smrti se dogodi u miru. (84)

ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.dc Ervini Bilić na suradnji, pomoći i vremenu posvećenom pri izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj majci Dragici na silnoj ljubavi, razumijevanju, strpljenju i potpori kroz sve ove godine studiranja.

LITERATURA

1. Jay V. The legacy of Jean-Martin Charcot. Arch Pathol Lab Med 2000;124:10–11
2. Goetz CG. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Early Contributions of Jean-Martin Charcot. Muscle Nerve 2000;23:336–343.
3. Tan SY, Shigaki D. Jean-Martin Charcot (1825–1893): pathologist who shaped modern neurology. Singapore Med J 2007;48:383–384
4. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: The Father of Neurology. Clinical Medicine & Research. 2011;9(1):46-49.
5. King SJ, Duke MM, O'Connor BA. Living with amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease (ALS/MND): decision-making about 'ongoing change and adaptation'. J Clin Nurs. 2009 Mar. 18(5):745-54.
6. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis: A 40-year personal perspective. J Clin Neurosci. 2009 Apr. 16(4):505-12.
7. Finsterer Josef, Papic Lea, Auer-Grumbach Michaela. Motor Neuron, Nerve, and Neuromuscular Junction Disease. Current Opinion in Neurology. 2011; 24: 469–74
8. Wood-Allum Clare, J Shaw Pamela. Motor Neurone Disease: A Practical Update on Diagnosis and Management. Clinical Medicine. 2010, Vol 10, No 3: 252–8.
9. Poeck Klaus. Sustavne bolesti središnjeg živčanog sustava. Miopatije. Neurologija; Školska knjiga Zagreb, 2000; 469-92
10. VA Secretary Establishes ALS as a Presumptive Compensable Illness. September 23, 2008. VA Secretary Establishes ALS as a Presumptive Compensable Illness. September 23, 2008.

11. Brooks BR. Managing amyotrophic lateral sclerosis: slowing disease progression and improving patient quality of life. *Ann Neurol*. 2009 Jan. 65 Suppl 1:S17-23.
12. Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, Wijesekera L, Ganesalingam J, Goldstein LH, i sur. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010 Oct. 11(5):439-42.
13. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology*. 2009 Sep 8. 73(10):805-11.
14. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, i sur. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*. 2009 Mar 24. 72(12):1087-94.
15. Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland LP, i sur. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. 2009 Nov 17. 73(20):1686-92.
16. Almeida V, de Carvalho M, Scotto M, Pinto S, Pinto A, Ohana B, i sur. Primary lateral sclerosis: predicting functional outcome. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013 Mar. 14(2):141-5.
17. Al-Chalabi A, Lewis CM. Modelling the effects of penetrance and family size on rates of sporadic and familial disease. *Hum Hered*. 2011. 71(4):281-8.
18. Hanby MF, Scott KM, Scotton W, Wijesekera L, Mole T, Ellis CE, i sur.. The risk to relatives of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2011 Dec. 134:3454-7.
19. Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurology*. November 17, 2009. 73 (20):1693-1698.

20. de Jong SW, Huisman MH, Sutedja NA, van der Kooi AJ, de Visser M, Schelhaas HJ, i sur. Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Am J Epidemiol*. 2012 Aug 1. 176(3):233-9
21. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003 Jul-Aug. 22(4):217-28.
22. Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*. 2005 Mar. 128:472-6
23. Belli S, Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease?. *Eur J Epidemiol*. 2005. 20(3):237-42.
24. Armon C. Sports and trauma in amyotrophic lateral sclerosis revisited. *J Neurol Sci*. 2007 Nov 15. 262(1-2):45-53.
25. Chio A, Traynor BJ, Swingler R, i sur. Amyotrophic lateral sclerosis and soccer: a different epidemiological approach strengthen the previous findings. *J Neurol Sci*. 2008 Jun 15. 269(1-2):187-8; author reply 188-9.
26. Belli S, Vanacore N. Sports and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008 Jun 15. 269(1-2):191; author reply 191-2
27. Armon C. Amyotrophic lateral sclerosis and soccer: a different epidemiological approach strengthen the previous findings. *J Neurol Sci*. 2008. 269:188-189
28. Armon C. Response to Belli and Vanacore. *J Neurol Sci*. 2008. 269:191-192
29. Chio A, Calvo A, Dossena M, Ghiglione P, Mutani R, Mora G. ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Aug. 10(4):205-9.

30. Peters TL, Fang F, Weibull CE, Sandler DP, Kamel F, Ye W. Severe head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013 May. 14(4):267-72.
31. Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Sep. 7(9):710-23.
32. Armon C. Epidemiology of ALS/MND. Shaw P and Strong M, eds. *Motor Neuron Disorders.* Elsevier Sciences: 2003. 167-206.
33. Fogh I, Rijsdijk F, Andersen PM, Sham PC, Knight J, Neale B, i sur. Age at onset in sod1-mediated amyotrophic lateral sclerosis shows familiarity. *Neurogenetics.* 2007 Aug. 8(3):235-6.
34. Ahmeti KB, Ajroud-Driss S, Al-Chalabi A, Andersen PM, Armstrong J, i sur. The Algen Consortium. Age of onset of amyotrophic lateral sclerosis is modulated by a locus on 1p34.1. *Neurobiol Aging.* 2013 Jan. 34(1):357.e7-19.
35. Saeed M, Yang Y, Deng HX, et al. Age and founder effect of SOD1 A4V mutation causing ALS. *Neurology.* 2009 May 12. 72(19):1634-9.
36. Al-Chalabi A, Jones A, Troakes C, King A, Al-Sarraj S, van den Berg LH. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2012 Sep. 124(3):339-52.
37. Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, i sur. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol.* 2007 May. 61(5):427-34.
38. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, i sur. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2008 Mar 21. 319(5870):1668-72.

39. Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet.* 2008. 40(5):572-4.
40. Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol.* 2008 May. 7(5):409-16
41. Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci.* 2006 Sep. 7(9):710-23.
42. Arai T, Mackenzie IR, Hasegawa M, et al. Phosphorylated TDP-43 in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 2009. 117(2):125-36.
43. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011 Oct 20. 72(2):245-56.
44. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron.* 2011 Oct 20. 72(2):257-68.
45. Smith BN, Newhouse S, Shatunov A, Vance C, Topp S, Johnson L, et al. The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS+/-FTD in Europe and has a single founder. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jan. 21(1):102-8.
46. Deng HX, Chen W, Hong ST, Boycott KM, Gorrie GH, Siddique N, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature.* 2011 Aug 21. 477(7363):211-5.

47. Wu CH, Fallini C, Ticozzi N, Keagle PJ, Sapp PC, Piotrowska K, i sur. Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 2012 Aug 23. 488(7412):499-503.
48. Strong MJ. Progress in clinical neurosciences: the evidence for ALS as a multisystems disorder of limited phenotypic expression. *Can J Neurol Sci*. 2001 Nov. 28(4):283-98.
49. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Aug. 76(8):1046-57.
50. Barber SC, Shaw PJ. Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radic Biol Med*. 2010 Mar 1. 48(5):629-41.
51. S. Sathasivam, P.G. Ince, P.J. Shaw Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis: a review of the evidence *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 27 (2001), pp. 257-274
52. J.T. Coyle, P. Puttfarcken Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders *Science*, 262 (1993), pp. 689-695
53. R.J. Ferrante, S.E. Browne, L.A. Shinobu, A.C. Bowling, M.J. Baik, U. MacGarvey, N .W. Kowall, R.H. Brown Jr., M.F. Beal Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis *J. Neurochem.*, 69 (1997), pp. 2064-2074
54. D.R. Rosen, T. Siddique, D. Patterson, D.A. Figlewicz, P. Sapp, i sur. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis *Nature*, 362 (1993), pp. 59-62
55. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Mar 3. 330(9):585-91.

56. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*. 1996 May 25. 347(9013):1425-31.
57. Finsterer Josef, Papic Lea, Auer-Grumbach Michaela. Motor Neuron, Nerve, and Neuromuscular Junction Disease. *Current Opinion in Neurology*. 2011; 24: 469-74.
58. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: PM Andersen, GD Borasio, R Dengler, O Hardiman, K Kollewe, PN Leigh, PF Pradat, V silani, B Tomik. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosis and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol* 2005; 12: 921-938,
59. Kimura F, Fujimura C, Ishida S, i sur. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology*. 2006 Jan 24. 66(2):265-7.
60. Murphy J, Henry R, Lomen-Hoerth C. Establishing subtypes of the continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2007 Mar. 64(3):330-4.
61. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, i sur. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Jan. 83(1):102-8.
62. Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, i sur. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. *Neurology*. 2011 Apr 5. 76(14):1263-9.
63. Jušić A. i sur. Hospicij i palijativna skrb. Zagreb: Školska knjiga, Hrvatska liga protiv raka; 1995. Str: 3-156

- 64.Đorđević V. Braš M. Brajković L. Osnove palijativne medicine. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str.16-266
- 65.Đorđević V. Braš M. Brajković L. Osnove palijativne medicine. U: European Journal of Palliative care, 2009; 16(6) 279. Bijela knjiga o standardima i normativima za hospicijsku i palijativnu skrb u Europi. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str.207-226
- 66.Đorđević V. Braš M. Brajković L. Palijativna skrb – brinimo zajedno. U. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 10-394
- 67.Sažeci i članci s Prvog kongresa palijativne skrbi Hrvatske 2006.i Petog simpozija hospicij i palijativna skrb 2004. Palijativna skrb u Hrvatskoj i svijetu. U: Jušić A. Hospicijski pokret u Republici Hrvatskoj. Osnove strategije razvoja palijativne skrbi. Zagreb: Krinen d.o.o.2006.
- 68.Kaas-Bartelmes BL, Hughes R, Rutherford MK. Advance care planning: preferences for care at the end of life. Rockville: US Department of Health and Human Service, Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
- 69.Tomlinson S. National Action Planning Workshop on End-of-life Care. Winnipeg: Health Canada Secretariat on Palliative and End-of-life Care, 2002.
- 70.Strateški plan razvoja palijativne skrbi u Republici Hrvatskoj za razdoblje 2014.-2016.Prijedlog
- 71.David Oliver. Palliative care for motoneuron disease. Practical Neurology 2002; 2; 68-97
- 72.Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC i sur. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateralsclerosis. J Neurol 2002; 249: 609–15.

73. Oliver D. The quality of care and symptom control – the effects on the terminal phase of MND/ALS. *Journal of the Neurological Sciences*;1996.; 139 (Suppl.), 134–6
74. Oliver D, Borasio GD, Walsh D. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. From diagnosis to bereavement. Sec edit. Oxford Univ Press 2006
75. Lyall R, Moxham J & Leigh N. Oliver D, Borasio GD Walsh D, eds. Palliative Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Oxford, Oxford University Press, 2000; pp. 43–56
76. Mosenthal AC, Lee KF: Management of dyspnea at the end of life: Relief for patients and surgeons. *J Am Coll Surg* 2002;194:377–386.
77. Smith RA, Gillie E, Licht J. Palliative treatment of motor neuron disease. In: de Jong JMBV (ed) Diseases of the motor system. (Handbook of clinical neurology, vol 15) Elsevier;1991;New York, pp 459–473
78. Goldblatt D, Greenlaw J. Starting and stopping the ventilator for patients with amyotrophic lateral sclerosis;1989; *Neurol Clin* 7:789–806
79. Mathus-Vliegen LM, Louwerse LS, Merkus MP, Tytgat GN, de Jong J.M.B.V. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function;1994; *Gastrointest Endosc* 40:463–469
80. Newall AR, Orser R, Hunt M; The control of oral secretions in bulbar ALS/MND.1996. *J Neurol Sci* 139[Suppl]:43–44
81. Halama AR: Surgical treatment of oropharyngeal swallowing disorders. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1994;48:217–227.
82. Hockstein NG, Samadi DS, Gendron K, Handler SD: Sialorrhea: A management challenge. *Am Fam Physician* 2004;69:2628–2634.
83. Borasio GD & Voltz R. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 1997., 244(Suppl. 4), S11–S17.

84. Neudert C, Oliver D, Wasner M & Borasio GD). The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*, 2004., 248, 612–6.

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 15.lipnja 1993. u Ogulinu. Nakon završene osnovne škole u Josipdolu, 2008. godine upisala sam Gimnaziju Bernardina Frankopana u Ogulinu. Kroz srednjoškolsko obrazovanje bila sam aktivni volonter Gradskog društva Crvenog križa u Ogulinu i u sklopu toga sudjelovala sam na natjecanjima prve pomoći na državnoj i međuzupanijskoj razini. Maturirala sam 2011.godine i nakon položenog prijemnog ispita, upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U 2017.godini bila sam na praksi u Austriji na odjelu neurologije, na klinici za psihijatriju i psihosomatiku. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom u govoru i pismu.