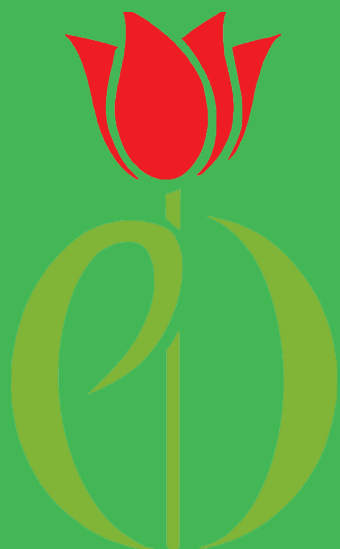




PARKINSONOVA BOLEZEN IN DRUGE NEVRODEGENERATIVNE BOLEZNI TER MOTNJE GIBANJA

UREDNIKA:

Marija Menih

IZDAL IN ZALOŽIL:

Univerzitetni klinični center Maribor

Ljubljanska ulica 5, Maribor

OBLIKOVANJE:

Dravski tisk d.o.o.

Linhartova ulica 6, Maribor

NAČIN OBJAVE: Lokacija zbornika: <https://www.ukc-mb.si/strokovna-sre%C4%8Danja/zborniki>

Za vsebino članka odgovarjajo njihovi avtorji.

Julij, 2025

CIP- Kataložni zapis o publikaciji

Univerzitetna knjižnica Maribor

616.858(082)(0.034.2)

PARKINSONOVA bolezen in druge nevrodegenerativne bolezni ter motnje gibanja / [urednica Marija Menih].- E-zbornik.- Maribor : Univerzitetni klinični center, 2025

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si/strokovna-sre%C4%8Danja/zborniki>

ISBN 978-961-7196-77-1 (PDF)

COBISS.SI-ID 243095299

Vsebina

UPORABA NAVIDEZNE RESNIČNOSTI V REHABILITACIJI BOLNIKOV S PARKINSONOVO BOLEZNIJO	4
Tadeja Hernja Rumpf	
PRIMERJAVA MOTORIČNIH PODTIPOV PARKINSONOVE BOLEZNI	9
Hana Klančnik, Kaja Ema Kač, Marija Menih	
KOGNITIVNI SINDROMI PRI MOTNJAH GIBANJA	15
Aljoša Tomazini	
IMUNSKO POGOJENE CEREBELARNE ATAKSIJE – PREGLED PRAKTIČNIH IZZIVOV DIAGNOZE IN ZDRAVLJENJA	22
Timotej Petrijan	
CERVIKALNA DISTONIJA, ZDRAVLJENJE Z BOTULINOM	32
Marija Menih	
MULTIPLA SISTEMSKA ATROFIJA – PRIKAZ PRIMERA	37
David Kastelic ¹ , Marija Menih ²	
BOLNICA S HEMIHOOREO: POSKUS ZDRAVLJENJA Z GLOBOKO MOŽGANSKO STIMULACIJO	45
Janina Ulbl, Dejan Krajnc	

UPORABA NAVIDEZNE RESNIČNOSTI V REHABILITACIJI BOLNIKOV S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Tadeja Hernja Rumpf

Inštitut za fizikalno in rehabilitacijsko medicino, UKC Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor, el. pošta: tadeja.rumpf@gmail.com

IZVLEČEK

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična nevrodegenerativna bolezen, pri kateri propadajo nevroni v kompaktnem delu črne substance, ki proizvajajo živčni prenašalec dopamin. Na voljo je vedno več dokazov, da so izidi zdravljenja pri bolnikih s PB boljši pri dobro organizirani rehabilitaciji. Vse bolj se poudarja celostna obravnava bolnikov. V zadnjih letih je navidezna resničnost (NR) postala obetaven pristop, ki omogoča bolnikom izvajanje prilagojenih vaj v navideznih okoljih. Prispevek opisuje sistematične preglede in metaanalize, objavljene v zadnjem desetletju, kot tudi podatke iz randomiziranih in nerandomiziranih raziskav, ki so preučevale vpliv NR na rehabilitacijo bolnikov s PB. Rezultati kažejo, da NR izboljšuje ravnotežje, hitrost hoje, spoznavne funkcije ter zmanjšuje simptome depresije in anksioznosti. Kljub obetavnim rezultatom ostajajo omejitve, ki zahtevajo nadaljnje raziskave. Navidezna resničnost predstavlja obetavno dopolnitev tradicionalnim metodam in omogoča individualno prilagojeno rehabilitacijo.

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, navidezna resničnost, rehabilitacija, motorične funkcije, nemotorične funkcije.

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična, počasi napredujoča nevrodegenerativna motnja, ki se kaže z različnimi motoričnimi in nemotoričnimi simptomi. Multidisciplinarna obravnava, ki temelji na biopsihosocialnem modelu, je ključna za izboljšanje kakovosti življenja bolnikov in njihovih skrbnikov. Pri rehabilitaciji bolnikov s PB je bistven celosten pristop, ki vključuje tako bolnike kot njihove svojce. Rehabilitacijski postopki morajo temeljiti na jasnem načrtovanju, prilagoditvi individualnim potrebam ter oceni funkcionalnega stanja bolnika. Uspešnost zdravljenja je močno povezana s sodobnimi terapevtskimi metodami, timskim pristopom ter z izobraženostjo in motivacijo bolnika [1,2].

Smernice, kot sta KNGF (*Royal Dutch Society for Physical Therapy*, [3]) in NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, [4]), poudarjajo pomen multimodalnih rehabilitacijskih pristopov. Ti vključujejo fizioterapijo, delovno terapijo, logopedsko obravnavo in psihološko podporo. Dokazi kažejo, da naloge, specifično usmerjene v vadbo hoje, ravnotežja in krepitev mišične moči, spodbujajo nevroplastičnost in izboljšujejo motorične sposobnosti. Poleg tega se priporoča aerobna vadba, ki prispeva k večji vzdržljivosti in boljšemu splošnemu zdravju [3-5].

Navidezna resničnost (NR) bolnikom omogoča aktivno gibanje v virtualnem okolju, ki ga doživljajo kot resnično. Stopnja potopitve v to okolje se razlikuje glede na uporabljen metodo. Najpogosteje se uporablja neimerzijska metoda, pri kateri je virtualno okolje prikazano na zaslonu ali projicirano na steno pred pacientom. Pri polimerzijski metodi se uporablja veliko ukrivljeno projekcijsko platno ali več zaslonov, medtem ko imerzijska metoda vključuje uporabo projekcijskih očal, ki ustvarijo tridimenzionalno izkušnjo, pri kateri ima vadeči občutek, da je dejansko prisoten v virtualnem prostoru. Višja kot je stopnja potopitve, manjši je stik pacienta z zunanjim fizičnim svetom, kar povečuje njegovo osredotočenost [4].

Sistemi NR se uporabljajo v dveh glavnih kategorijah:

- a) splošno dostopni komercialni sistemi, kot so igralne konzole in videoigre, prvotno zasnovani za rekreacijo,
- b) specializirani sistemi, razviti za rehabilitacijo, kot sta fizioterapija in delovna terapija [4,5].

Navidezna resničnost se vse bolj uveljavlja kot pomemben element sodobnih rehabilitacijskih in terapevtskih pristopov za bolnike s Parkinsonovo boleznijo. Ta tehnologija povečuje zanimanje in motivacijo bolnikov za terapijo ter zagotavlja zadostno intenziteto za spodbujanje možganske nevroplastičnosti. NR, ustvarjena s pomočjo računalniške tehnologije, bolnikom omogoča interakcijo z navideznim okoljem, ki posnema realne situacije. Na ta način se izvajajo prilagojeni treningi hoje, ravnotežja in specifičnih nalog, ki ustrezajo individualnim potrebam bolnikov. S simulacijo vsakodnevnih dejavnosti NR prispeva k izboljšanju motoričnih funkcij, kot so natančnost gibov, dolžina koraka in hitrost hoje [5].

Poleg tega ima NR pozitiven vpliv na nemotorične simptome. Interaktivne naloge izboljšujejo kognitivne funkcije, kot so spomin, pozornost in reševanje problemov, kar zmanjšuje depresijo in anksioznost zaradi večje angažiranosti bolnikov v terapijo [6]. Sodobne raziskave potrjujejo, da NR učinkovito dopolnjuje tradicionalne metode, zlasti pri bolnikih v zgodnjih ali srednjih stadijih bolezni. Ena največjih prednosti NR je možnost objektivnega spremljanja napredka bolnikov z meritvami, kot so hitrost hoje, stabilnost in reakcijski čas. Ti podatki omogočajo terapevtom prilagajanje rehabilitacijskih načrtov za doseganje optimalnih rezultatov [6].

Cilj članka je bil preučiti vpliv NR na rehabilitacijo bolnikov s PB ter oceniti njeno vlogo pri integraciji v obstoječe rehabilitacijske protokole za izboljšanje oskrbe.

METODE

Pregled znanstvene literature je oblikovan na način sistematičnega pregleda literature po sistemu PRISMA. Za zbiranje podatkov že obstoječih raziskav smo uporabili tuje in domače podatkovne baze podatkov (PubMed, Google Scholar, ProQuest, PEDro). V iskalniku so bile uporabljene besede: angl. *virtual reality*, *Parkinson's disease*, *rehabilitation*, *motor functions*, *non-motor symptoms* in *balance training*. Vključili smo randomizirane kontrolirane raziskave (RCT), metaanalize in sistematične preglede, ki so ocenjevali vpliv NR na motorične in nemotorične funkcije pri bolnikih s PB. Izključene so bile raziskave z manjšim vzorcem (< 10 udeležencev), retrospektivne analize ter raziskave, ki niso imele jasnega opisa metodologije. Za oceno učinkovitosti NR smo

analizirali primarne in sekundarne izide. Primarni izidi so vključevali: ravnotežje, hitrost hoje in dolžino koraka. Sekundarni izidi so zajemali spremembe v kognitivnih funkcijah, vpliv na depresijo in anksioznost ter kvaliteto življenja.

REZULTATI

Primarni pregled podatkovne baze je zajel vse objave do januarja 2025. V pregled so bili vključeni sistematični pregledni članki randomiziranih kontroliranih poskusov, objavljeni v angleškem jeziku z metaanalizo ali brez nje, ki so ugotavljali vpliv NR na rehabilitacijo bolnikov s Parkinsonovo boleznijo. V pregled so vključili 102 rezultata. Po pregledu povzetkov je bilo v pregled literature vključenih 15 prispevkov, ki so podali želene informacije glede na vključitvene kriterije (tabela1). Rezultati so pokazali, da NR pomembno prispeva k izboljšanju tako motoričnih kot nemotoričnih funkcij pri bolnikih.

Tabela 1: Pregled vključenih raziskav

Avtorji in leto izdaje	št. bolnikov	Trajanje programa (tedni)	Glavni izidi
Johnson in sod. (2023)	120	12	Izboljšanje stabilnosti za 30 % in zmanjšanje tveganja za padce za 25 %.
Kim in sod. (2024)	80	8	Izboljšanje hitrosti hoje za 18 % in dolžine koraka za 15 %.
Cameirão in sod. (2021)	50	10	Zmanjšanje depresije za 20 % in izboljšanje kognitivnih funkcij.
Bryant in sod. (2019)	45	6	Povečanje pozornosti za 15 % in izboljšanje ravnotežja pri vsakodnevni aktivnosti.
Liao in sod. (2020)	60	8	25-odstotno izboljšanje stabilnosti med hojo.
Feng in sod. (2019)	70	12	Izboljšanje kognitivnih sposobnosti in zmanjšanje depresivnih simptomov.
Mirelman in sod. (2016)	40	8	Povečanje funkcionalne mobilnosti za 20 %.
Dockx in sod. (2016)	55	10	Izboljšanje koordinacije in hitrosti reakcij pri vsakodnevni aktivnosti.
Perez-Marcos in sod. (2018)	65	12	Zmanjšanje anksioznosti za 18 % in izboljšanje kakovosti hoje.
Sveistrup in sod. (2015)	50	6	Zmanjšanje strahu pred padci in izboljšanje ravnotežja pri interaktivni aktivnosti.
Howard in sod. (2017)	80	8	Izboljšanje hitrosti hoje za 15 % in zmanjšanje utrujenosti med hojo.
Masseti in sod. (2018)	45	9	Povečanje motivacije za terapije in izboljšanje kakovosti življenja.
Mirelman in sod. (2013)	35	6	Izboljšanje stabilnosti pri hoji in zmanjšanje tveganja za zdrse.
Kim in sod. (2020)	50	8	Izboljšanje nevropastičnosti in dolgotrajna izboljšanja pri ravnotežju.
D’Cunha in sod. (2019)	60	10	Zmanjšanje depresije za 15 % in povečanje socialne angažiranosti.

IZBOLJŠANJE RAVNOTEŽJA

Več raziskav potrjuje pomembni vpliv NR na izboljšanje ravnotežja pri bolnikih s PB. Johnson in sod. so v okviru 12-tedenskega programa NR zabeležili 30-odstotno izboljšanje stabilnosti ter 25-odstotno zmanjšanje tveganja za padce [7]. Liao in sod. [8] so ugotovili 25-odstotno izboljšanje stabilnosti pri hoji, medtem ko so Bryant in sod. [9] poročali o izboljšanju ravnotežja pri vsakodnevni aktivnosti in 15-odstotnem povečanju pozornosti. Svestrup in sod. [10] so izpostavili zmanjšanje strahu pred padci ter izboljšanje ravnotežja pri interaktivnih nalogah. Kim in sod. [11] so pokazali dolgoročne izboljšave ravnotežja ter ugodne učinke na nevroplastičnost.

IZBOLJŠANJE HITROSTI HOJE IN DOLŽINE KORAKA

Rezultati raziskav kažejo, da NR pomembno vpliva na izboljšanje hoje pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Kim in sod. [11] so ugotovili 18-odstotno povečanje hitrosti hoje in 15-odstotno podaljšanje dolžine koraka pri bolnikih, ki so sodelovali v programu NR. Podobne rezultate so zabeležili tudi Howard in sod. [12], ki so poročali o 15-odstotnem povečanju hitrosti hoje in zmanjšanju utrujenosti. Mirelman in sod. [13] so v svojih raziskavah poudarili izboljšano stabilnost hoje in zmanjšano tveganje za zdrse.

IZBOLJŠANJE KOGNITIVNIH FUNKCIJ IN ZMANJŠANJE NEMOTORIČNIH SIMPTOMOV

Nedavne raziskave potrjujejo, da NR pozitivno vpliva na kognitivne funkcije, kot so pozornost, delovni spomin in prostorska orientacija. Cameirão in sod. [14] so ugotovili 20-odstotno zmanjšanje depresije ter izboljšanje kognitivnih sposobnosti, medtem ko so Feng in sod. [6] poročali o podobnih izboljšavah ter zmanjšanju depresivnih simptomov. Poleg tega so poudarili vlogo NR pri spodbujanju nevroplastičnosti, kar omogoča trajnejše izboljšave. Bryant in sod. [9] so opazili 15-odstotno povečanje pozornosti, Perez-Marcos in sod. [15] pa 18-odstotno zmanjšanje anksioznosti ter izboljšanje kakovosti hoje. Massetti in sod. [16] so izpostavili, da NR povečuje motivacijo za terapije in izboljšuje delovni spomin. D'Cunha in sod. [17] so zabeležili 15-odstotno zmanjšanje depresije in povečanje socialne angažiranosti.

POVEČANJE MOTIVACIJE

Motivacija bolnikov za sodelovanje v rehabilitaciji je eden ključnih dejavnikov uspeha terapije. Raziskave potrjujejo, da NR pomembno spodbuja motivacijo bolnikov za aktivno vključevanje v rehabilitacijske programe [11,16]. Interaktivne naloge, ki jih omogoča NR, prispevajo k večji angažiranosti pacientov in dolgoročni učinkovitosti terapij. Cameirão in sod. [14] so dodatno izpostavili, da NR spodbuja socialno vključenost ter dolgoročne izboljšave bolnikovih funkcionalnih sposobnosti.

OMEJITVE IN PRIPOROČILA ZA PRIHODNJE RAZISKAVE

Kljub obetavnim rezultatom se raziskave soočajo z omejitvami, kot so majhni vzorci in kratko trajanje intervencij. Standardizacija protokolov NR ostaja izziv, saj različne raziskave uporabljajo različne pristope in tehnologije. Nadaljnje raziskave z večjimi vzorci in daljšimi obdobji spremljanja so nujne za potrditev dolgoročnih koristi NR. Integracija NR v obstoječe multimodalne pristope, kot jih priporočajo smernice KNGF in NICE, je ključna za optimizacijo rehabilitacije.

ZAKLJUČEK

Navidezna resničnost (NR) je postala ključna dopolnitev tradicionalnih metod rehabilitacije za bolnike s Parkinsonovo boleznijo (PB). Analiza raziskav potrjuje, da NR pomembno izboljšuje motorične funkcije, kot so ravnotežje, hitrost hoje in dolžina koraka, ter kognitivne funkcije, vključno s pozornostjo in delovnim spominom. Poleg tega NR zmanjšuje nemotorične simptome, kot sta depresija in anksioznost, ter spodbuja motivacijo bolnikov za aktivno sodelovanje v terapijah.

Ena ključnih prednosti NR je njena prilagodljivost potrebam posameznega bolnika, kar omogoča bolj ciljno usmerjene in učinkovite rehabilitacijske programe. Interaktivne naloge in povratne informacije, ki jih NR ponuja, povečujejo angažiranost bolnikov in spodbujajo dolgoročno sodelovanje v rehabilitaciji. Takšen pristop je še posebej pomemben pri bolnikih v zgodnjih ali napredovalih fazah bolezni, saj omogoča boljše obvladovanje simptomov in upočasnitev njihovega napredovanja.

Kljub obetavnim rezultatom ostajajo nekatere omejitve raziskav, kot so majhni vzorci, kratko trajanje intervencij in pomanjkanje standardiziranih protokolov. Nadaljnje študije so potrebne za potrditev dolgoročnih učinkov NR in boljše razumevanje njenega vključevanja v obstoječe multimodalne pristope, ki jih priporočajo smernice, kot je KNGF. Te smernice poudarjajo, da kombinacija različnih terapevtskih metod, vključno z NR, optimizira rehabilitacijo bolnikov s PB.

Integracija NR v obstoječe prakse je obetavna, saj lahko pomembno poveča učinkovitost rehabilitacije in prispeva k izboljšanju kakovosti življenja bolnikov. Kot potrjujejo nedavne raziskave, NR ne izboljšuje le kliničnih izidov, temveč tudi podpira celostno in bolj prilagojeno oskrbo bolnikov.

LITERATURA

1. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. *Lancet*. 2009;373(9680):2055-2066.
2. World Health Organization. *Package of Interventions for Rehabilitation: Module 3: Neurological Conditions*. Geneva: WHO; 2023.
3. Keus SHJ, Munneke M, Graziano M, Paltamäa J, Pelosin E, Domingos J, in sod. Evidence-Based Guidelines for Physiotherapy in Parkinson's Disease. Amersfoort: Royal Dutch Society for Physical Therapy (KNGF); 2014[citirano 2024 Jan 31]. Dosegljivo na: https://www.parkinsonnet.nl/app/uploads/sites/3/2019/11/eu_guideline_parkinson_guideline_for_pt_s1.pdf.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Parkinson's disease in adults: diagnosis and management*. NICE guideline [NG71]. London: NICE; 2017 [citirano 2024 Jan 31]. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71>.
5. Dockx K, Bekkers EMJ, Van den Bergh V, Ginis P, Rochester L, Hausdorff JM, in sod. Virtual reality for rehabilitation in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12(12):CD010760.
5. Mirelman A, Bonato P, Deutsch JE. Effects of training with a virtual reality system on walking ability in patients with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;10:49.
6. Feng H, Li C, Liu J, Wang L, Ma J, Li G, in sod. Virtual reality rehabilitation versus conventional rehabilitation in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2019;712:134516.
7. Johnson L, Roberts M, Patel R. Virtual reality-based interventions for balance improvement in Parkinson's disease: A 2023 review. *J Neurol Rehabil*. 2023;30(2):105-113.
8. Liao YY, Yang YR, Cheng SJ, Wu YR, Fuh JL, Wang RY. Virtual reality balance training for Parkinson's disease: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2020;417:117-25.
9. Bryant MS, Rintala DH, Hou JG, Protas EJ. Influence of virtual reality on fear of falling and balance in Parkinson's disease: A systematic review. *Clin Rehabil*. 2019;33(3):276-86.
10. Sveistrup H, Thornton M, Bryanton C. Interactive virtual reality tasks improve balance in Parkinson's disease. *J Rehabil Res Dev*. 2015;52(3):361-370.
11. Kim YJ, Lee SH, Park JH. Long-term benefits of virtual reality rehabilitation in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Neurotherapeutics*. 2024;21(1):45-56.
12. Howard J, Robinson G, Allen K. Speed and fatigue reductions with virtual reality walking programs in Parkinson's patients. *J Neuroeng Rehabil*. 2017;14(1):89.
13. Mirelman A, Bonato P, Deutsch JE. Virtual reality-based training improves walking stability in Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*. 2013;10:111.
14. Cameirão MS, Bermúdez Badia S, Duarte E. Reducing depression and improving cognition through virtual reality. *Brain Behav*. 2021;11(2):e02035.
15. Perez-Marcos D, Llorens R, Noé E. Virtual reality training reduces anxiety and improves gait in Parkinson's patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2018;32(5):465-475.
16. Massetti T, da Silva TD, Crocetta TB. Virtual reality and increased motivation in Parkinson's disease rehabilitation. *J Mot Behav*. 2018;50(6):641-651.
17. D'Cunha NM, Nguyen D, Naumovski N. Virtual reality promotes social engagement and reduces depression in Parkinson's patients. *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(5):653-659.

PRIMERJAVA MOTORIČNIH PODTIPOV PARKINSONOVE BOLEZNI

Hana Klančnik¹, Kaja Ema Kač¹, Marija Menih²

¹Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

²Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Za Parkinsonovo bolezen (PB) je značilna klasična triada simptomov tremorja, rigidnosti in bradikinezije, s posturalno nestabilnostjo, ki se pogosto pojavi v kasnejši fazi bolezni. Poleg motoričnih simptomov bolezni spremljajo številni nemotorični znaki, ki se pri večini bolnikov pojavijo že več let pred postavitvijo diagnoze. Na podlagi klinične slike lahko PB delimo na več podtipov. Namen naše raziskave je bil z analizo demografskih podatkov in kliničnih značilnosti opredeliti razlike med motoričnimi podtipi PB.

Ključne besede: Parkinsonova bolezen, tremor dominantni podtip, podtip s posturalno nestabilnostjo in motnjami hoje, nemotorični simptomi.

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je progresivna nevrodegenerativna motnja, ki se izrazi z motoričnimi in nemotoričnimi simptomi (1). Motorični simptomi so zaščitni znaki PB, ki so ključni za obravnavo in postavitev diagnoze, vendar vedno več dokazov kaže, da je PB zelo heterogena motnja, ki poleg motoričnih simptomov zajema kompleksne nemotorične simptome, spremembe možganov in likvorskih biomarkerjev (2). Še vedno ni točno pojasnjeno, ali visoka heterogenost izhaja iz širokega spektra kliničnih manifestacij enotne bolezni ali pa nakazuje na različne fenotipe bolezni, ki izhajajo iz različnih patofizioloških nepravilnosti (3). Široka paleta kliničnih znakov nakazuje, da obstajajo podtipi bolezni. Njihova prepoznava bi pomagala razumeti patofiziologijo bolezni, saj je večja verjetnost, da si homogene skupine bolnikov delijo tudi patološke in genetske značilnosti, dodatno pa bi prepoznava podtipov vodila k bolj natančnim strategijam zdravljenja (4).

Najbolj uporabljena klasifikacija, ki jo je prvi opisal Jankovic s sodelavci v študiji DATATOP, definira dva motorična podtipa PB: tremor dominantni podtip (TD) in podtip z motnjami hoje ter posturalno nestabilnostjo (PIGD) (5). Poleg očitnih razlik v pojavnosti tremorja in posturalne nestabilnosti se bolniki v skupini TD in PIGD razlikujejo tudi po kakovosti življenja, prognozi in odzivu na zdravljenje. Več študij je namreč potrdilo, da je napredovanje pri podtipu PIGD hitrejše in povzroči večjo gibalno oviranost. Prav tako je v primerjavi s tipom TD manj odziven na zdravljenje z levodopo in globoko možgansko stimulacijo (1). Dokazano je, da podtipi skozi čas niso stabilni, temveč se z uvedbo terapije in napredovanjem bolezni lahko spremenijo (6).

Namen študije je bil z analizo demografskih podatkov in kliničnih značilnosti opredeliti razlike med podtipom TD in PIGD PB, ugotoviti, kateri podtip ima več pridruženih simptomov in slabši vpliv na kakovost življenja, ter ugotoviti, ali se zdravljenje razlikuje glede na tip PB.

METODE RAZISKOVANJA

Raziskava je bila izvedena v skladu s Helsinško deklaracijo in odobrena s strani Komisije Republike Slovenije za medicinsko etiko (številka odločbe UKC-MB-KME-3/2025, datum odobritve 20. 2. 2025). V retrospektivno raziskavo smo vključili posameznike, ki so bili obravnavani na Kliniki za nevrologijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor in so v letih 2021, 2022 in 2023 prejeli diagnozo PB. Upoštevali smo le prvo obravnavo oziroma obravnavo, pri kateri je bila postavljena diagnoza. V raziskavo je bilo tako vključenih 191 posameznikov. Izključili smo posameznike, ki so imeli postavljeno diagnozo atipičnega ali sekundarnega parkinsonizma.

Podatke smo pridobili iz programa Medis. Zbirali smo podatke o datumu postavljene diagnoze, spolu, starosti ob postavljeni diagnozi, uvedeni terapiji, rezultatih preiskave DAT scan, pridruženih motoričnih in nemotoričnih simptomih. Nemotorične simptome smo na podlagi članka avtorja Chaudhuri s sodelavci razdelili v pet glavnih skupin in druge simptome (7). V prvo skupino smo uvrstili avtonomne motnje, ki zajemajo simptome, kot so motnje uriniranja (vključno z urgenco, nikturijo in frekvenco), potenje, ortostatska hipotenzija, spolna disfunkcija in suhost oči. Gastrointestinalne motnje smo uvrstili v drugo skupino in jih obravnavali ločeno od avtonomnih simptomov. Mednje sodijo prekomerno slinjenje, agevzija, disfagija, slabost in bruhanje, zaprtost, nezadovoljivo praznjenje črevesja, diareja ter fekalna inkontinenca. V tretjo skupino smo uvrstili motnje spanja, ki zajemajo sindrom nemirnih nog, motnje REM spanca in ne-REM motnje gibanja v spanju, žive sanje, nespečnost ter motnje dihanja v spanju. Med nevropsihiatrične simptome smo uvrstili depresijo, apatijo, anksioznost, anhedonijo, motnje pozornosti, halucinacije in blodnje, demenco, obsesivno obnašanje, zmedenost, delirij in panične napade. V kategorijo senzoričnih simptomov smo umestili bolečino, parestezije in motnje voha. Drugi simptomi so zajemali utrujenost, diplopijo, zamegljen vid, seboroje ter spremembe telesne teže. Če so bolniki navajali le vrtočlavico ali omotico brez potrjene ortostatske hipotenzije, brez padcev ob hipotenziji ter brez bolečine ob dvigu rok nad glavo, tega nismo vključili v nemotorične kategorije. Pridruženi motorični simptomi so zajemali znake bradikinezije, kot sta hipomimija in zmanjšana frekvenca mežikanja, mikrografijo in disartrijo.

Glede na izraženost motoričnih simptomov in prevladovanje tremorja ali posturalne nestabilnosti smo bolnikom določili tip PB; tremor dominanten (TD) ali posturalna nestabilnost z motnjami hoje (PIGD). Glede na prevladovanje simptomov na bolnikovi desni ali levi strani telesa smo določili simetrijo. Vsem bolnikom smo določili mesto na lestvici Hoehn in Yahr. Če so bili bolniki ob diagnozi mlajši od 50 let, smo jih uvrstili v skupino z

zgodnjim začetkom PB. Glede na opravljeno diagnostiko smo paciente razdelili v skupino z opravljeno preiskavo DAT scan in skupino, ki te preiskave ni imela opravljene. Zbrali smo podatke o predpisani terapiji ob postavitvi diagnoze in analizirali prejete dnevne odmerke levodope in agonista dopaminskih receptorjev.

Vse pridobljene podatke smo statistično primerjali med podtipom TD in PIGD. Zbrani podatki so bili statistično analizirani v programu JASP 0.19.1. Kot statistično signifikantne smo upoštevali vse rezultate z vrednostjo $p < 0,05$.

REZULTATI

Z iskanjem v bazi podatkov Medis smo identificirali 191 posameznikov, ki so ustrezali vključitvenim kriterijem. Med njimi je bilo 59,16 % moških in 40,84 % žensk. Povprečna starost je znašala 72,37 (SD = 9,28) let. Najmlajši bolnik je imel 34 let, najstarejši pa 89 let. Diagnozo zgodnje PB (< 50 let) je imelo postavljeno 5 pacientov. 40,84 % bolnikom smo opredelili podtip PIGD bolezni, 59,16 % pa podtip TD. 49,7 % pacientov je imelo desno dominanco znakov, 31,9 % levo, obojestransko oz. simetrično so se znaki kazali pri 18,3 % bolnikov. Pri 26,2 % bolnikov je bila opravljena preiskava DAT scan, ki je bila v 96,0 % primerov pozitivna, v 4 % pa negativna. Mediana na lestvici H&Y je bila 2, s povprečno vrednostjo 2,31. Nemotorične simptome je navajalo 65,45 % bolnikov. Pojavnost nemotoričnih simptomov po kategorijah prikazuje tabela 1.

Tabela 1: Pojavnost nemotoričnih simptomov po kategorijah.

	N (%)
Nevropsihiatrični simptomi	66 (34,56 %)
Kognitivni upad	39 (20,42 %)
Motnje razpoloženja	28 (14,66 %)
Anksiozna motnja	10 (5,24 %)
Motnje pozornosti	5 (2,62 %)
Halucinacije in blodnje	1 (0,52 %)
Motnje spanja	41 (21,47 %)
Gastrointestinalni simptomi	40 (20,94 %)
Zaprtje	31 (16,23 %)
Inkontinenca	5 (2,62 %)
Diareja	2 (1,05 %)
Disfagija	2 (1,05 %)
Prekomerno slinjenje	1 (0,52 %)
Senzorične motnje	26 (13,61 %)
Avtonomne motnje	17 (8,90 %)
Motnje uriniranja	13 (6,81 %)
Ortostatska hipotenzija	3 (1,57 %)
Prekomerno potenje	1 (0,52 %)
Drugo	4 (2,09 %)
Utrujenost	3 (1,57 %)
Diplopija	1 (0,52 %)

Od pridruženih motoričnih znakov je 7,33 % bolnikov imelo mikrografijo, 43,46 % bolnikov je imelo disartrijo. 89,01 % bolnikom je bila uvedena terapija z levodopo, 10,47 % je bil uveden agonist dopaminskih receptorjev. Od tega je bil agonist dopaminskih receptorjev v 50 % uveden kot samostojna terapija, v 50 % pa dodatek k terapiji z levodopo. 4,71 % bolnikov farmakološko zdravljenje ni bilo predpisano.

RAZPRAVA

V raziskavi smo ugotovili pomembne demografske in klinične razlike med *de novo* bolniki s podtipom TD in PIGD PB, ki jih opisujejo tudi predhodne raziskave.

Z 59,2 % bolnikov v TD podskupini je bil TD tip bolezni pri *de novo* bolnikih pogostejši od tipa PIGD. Predominantnost podtipa TD v zgodnjih fazah PB navajata tudi študiji Ba s sod. in Ren s sod (3,8). Vendar raziskave kažejo, da motorični podtipi PB skozi čas niso stabilni, in se lahko z napredovanjem bolezni ter uvedbo zdravljenja spreminjajo. V okviru študij BioFIND in PPMI je bila podskupina TD v primerjavi s podskupino PIGD ob uvedbi dopaminskega agonista bolj nagnjena k prehodu v drug podtip. Nasprotno se verjetnost prehoda iz skupine PIGD s trajanjem bolezni manjša, hkrati pa je z napredovanjem bolezni vedno več bolnikov razvrščenih v podtip PIGD, kar lahko odraža slabši odziv aksialnih simptomov na dopaminergično zdravljenje ter poslabšanje nedopaminergičnih lezij (6).

DEMOGRAFSKE ZNAČILNOSTI IN MOTORIČNI PODTIP PB

V večini študij je povprečna starost ob začetku bolezni v zgodnjih šestdesetih letih (9, 10, 11) s postavitvijo diagnoze v povprečni starosti približno 70 let, vendar je heterogenost v študijah zelo visoka (12). V naši študiji je bila povprečna starost ob diagnozi 72,4 leta. Diagnozo zgodnje PB je imelo postavljeno le 2,62 % bolnikov, kar je manj, kot navajajo študije, kjer je število primerov z zgodnjim začetkom PB med 5 in 10 % (13, 14, 15). Podtip PIGD je bil povezan z višjo starostjo ob diagnozi, kar so potrdile predhodne študije (16, 17). Povprečno višja starost korelira tudi s hujšo prizadetostjo ob postavitvi diagnoze. V naši študiji je bil moški spol izrazito pogostejši pri obeh podtipih PB. Ta ugotovitev je skladna s predhodnimi raziskavami, ki potrjujejo, da moški pogosteje zbolijo za PB ter da spol vpliva na klinični potek bolezni. Metaanaliza iz leta 2004 je pokazala, da imajo moški 1,5-krat večjo verjetnost za razvoj PB kot ženske, kar avtorji pripisujejo različnim dejavnikom, kot so večja izpostavljenost toksinom in poškodbam glave, nevroproteksijski učinki estrogena, mitohondrijska disfunkcija in x-vezani genetski dejavniki (18). Čeprav je v naši študiji moški spol prevladoval pri obeh podtipih, je bil pri podtipu TD delež med spoloma bolj uravnotežen ($p = 0,04$). Viri v literaturi potrjujejo, da moški ne le pogosteje zbolijo za PB, temveč tudi pogosteje doživljajo slabši potek bolezni (19, 20). Naše ugotovitve so skladne s temi podatki, saj je podtip PIGD, ki je značilen za hujši potek bolezni in slabšo kakovost življenja, pogosteje prizadel moške.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI IN MOTORIČNI PODTIP PB

Podtip PIGD je bil povezan z izrazitejšo motorično prizadetostjo ter višjo oceno na lestvici H-Y, kar kaže na večjo gibalno prizadetost že v zgodnji fazi ter lahko nakazuje na hitrejši progres bolezni. Podatki iz študije Aleksovski s sod. kažejo, da se bolniki s PIGD prezentirajo s hujšimi simptomi ob postavitvi diagnoze, a ne kažejo nujno hitrejšega napredovanja motorične disfunkcije v primerjavi z bolniki TD (17). V 81,7 % so bili simptomi pri bolnikih asimetrični s pogostejšo desno simetrijo pri obeh podtipih. Tip PIGD se je v primerjavi s tipom TD pogosteje kazal obojestransko. To je povezano s tem, da so imeli bolniki s PIGD tudi višje ocene na lestvici H-Y. Podatki iz longitudinalne študije PROPARK kažejo, da je simetrična razporeditev motoričnih simptomov povezana s slabšim delovanjem na skoraj vseh področjih, na kar vplivajo tudi drugi dejavniki, kot sta višja starost in daljše trajanje bolezni. Večja asimetrija simptomov je bila povezana z nižjo starostjo, nižjo starostjo ob diagnozi PB in krajšim trajanjem bolezni. Ob napredovanju poteka bolezni je bila opažena vse večja simetrija motoričnih simptomov (21). V naši študiji so imeli bolniki s PIGD pogosteje obojestransko izražene simptome in višje ocene na lestvici H-Y, kar potrjuje povezanost podtipa PIGD in simetrije motoričnih simptomov z naprednejšo stopnjo bolezni.

NEMOTORIČNI SIMPTOMI IN MOTORIČNI PODTIP PB

NMS so pogosti spremljevalec PB in pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov. Kljub temu so nemalokrat spregledani in premalo zdravljeni, kar poudarja pomen zgodnjega prepoznavanja bolnikov, ki so bolj nagnjeni k razvoju NMS. V študiji je 65,45 % bolnikov poročalo o NMS, kar je nekoliko nižji odstotek v primerjavi z ugotovitvami drugih raziskav. V obsežni kolaborativni študiji, ki so jo izvedli Barone in sodelavci (22), je o NMS poročalo kar 98,6 % pacientov. Razlog za to razliko je verjetno povezan s trajanjem bolezni; pogostost in resnost nemotoričnih simptomov se namreč povečujeta z napredovanjem bolezni. Pri *de novo* bolnikih, pri katerih je bolezen šele diagnosticirana, je pričakovati nižji odstotek bolnikov z izraženimi nemotoričnimi simptomi. Pretekle študije (3, 8, 23) so potrdile, da so NMS pogostejši in močnejše vplivajo na kakovost življenja pri bolnikih z motoričnim podtipom PIGD v primerjavi z bolniki s podtipom TD. Naša raziskava je podprla te ugotovitve. Pri podtipu PIGD so bili NMS statistično značilno pogostejši, bolniki pa so poročali tudi o večjem številu simptomov iz različnih kategorij. Pogostejše so bile zlasti gastrointestinalne in avtonomne težave, kot so motnje uriniranja, ortostatska hipotenzija ter prekomerno potenje. Ugotovitve so skladne s študijo NMS pri prodromalni PB Durcana s sodelavci, kjer gastrointestinalni in urinarni simptomi nakazujejo na razvoj podtipa PIGD PB (16). Pogostejše sta se pri teh bolnikih pojavljali tudi vrtoglavica in omotica. Zaradi vrtoglavice in omotice se pri bolnikih s PIGD, ki so že tako podvrženi tveganju padca, verjetnost zanj še poveča. Nedavna longitudinalna kohortna študija PROPARK je dokazala, da so pretežno aksialni simptomi in bolj izraziti NMS povezani s povečanim tveganjem za smrtnost (10). Zanimivo je, da so nevropsihiatrični simptomi, kot so motnje razpoloženja in kognitivni upad, bili pogosti pri obeh podtipih, vendar brez statistično značilnih razlik. Ugotovitev ni skladna s preteklimi raziskavami, kjer so ugotavljali povezavo med podtipom bolezni PIGD in kognitivnim upadom (5, 17, 24). Razlog za odklon naših ugotovitev bi lahko bil v subjektivni oceni kognitivnih težav, ki niso bile ovrednotene s kvalificiranimi lestvicami. Trenutna opažanja motoričnih podtipov PB kažejo, da pretežno aksialni simptomi korelirajo s povečanim tveganjem za NMS, zato se predpostavlja, da imajo nekatere domene NMS in PIGD skupno patofiziologijo (8).

TERAPIJA IN MOTORIČNI PODTIP PB

V naši raziskavi so bolniki s podtipom PIGD potrebovali višje začetne odmerke levodope, kar odraža večjo obremenitev zaradi bolezni. Ta ugotovitev je skladna z višjimi ocenami na lestvici H-Y bolnikov s PIGD, ki kaže na večjo motorično prizadetost tega podtipa v primerjavi s TD. Tudi v študiji Kohat s sod. so ugotavljali, da bolniki s podtipom PIGD prejemajo višje povprečne odmerke levodope v primerjavi s podtipom TD (25). V retrospektivni študiji, objavljeni na spletni strani univerze Cambridge, so ugotavljali, da različni načini zdravljenja med podtipoma vplivajo na obvladovanje NMS. Višji odmerki levodope so bili povezani z višjimi vrednostmi na lestvici NMS Quest, kar nakazuje na to, da se NMS v splošnem slabše odzivajo na dopaminergično terapijo, za njihovo obvladovanje pa je potreben višji odmerek (8). Podobno kot v omenjeni študiji so tudi naši bolniki s tipom PIGD, ki so navajali več NMS kot bolniki s tipom TD, prejeli višje odmerke levodope. Nasprotno so bolniki s podtipom TD prejeli nižje odmerke levodope, pri čemer je bila terapija pogostejše dopolnjena z agonisti dopaminskih receptorjev, ker imajo poleg levodope največji učinek na tremor (26).

ZAKLJUČEK

Naše ugotovitve kažejo na pomembne razlike med podtipoma PB, ki imajo klinične in terapevtske posledice. Identifikacija podtipa bolezni že ob sami postavitvi diagnoze bi lahko pripomogla k individualizaciji zdravljenja in optimizaciji izidov.

LITERATURA

1. Rezvanian S, Lockhart T, Frames C, Soangra R, Lieberman A. Motor Subtypes of Parkinson's Disease Can Be Identified by Frequency Component of Postural Stability. *Sensors (Basel, Switzerland)*. (2018);18(4): 1102.
2. Shakya S, Prevett J, Hu X, Xiao R. Characterization of Parkinson's Disease Subtypes and Related Attributes. *Frontiers in neurology*. 2022;13.
3. Ren J, Hua P, Li Y, Pan C, Yan L, Yu C, *et al.* Comparison of Three Motor Subtype Classifications in *de novo* Parkinson's Disease Patients. *Frontiers in neurology*. 2020;11.
4. Rodríguez-Sánchez F, Rodríguez-Blázquez C, Bielza C, Larrañaga P, Weintraub D, Martínez-Martin P, *et al.* Identifying Parkinson's disease subtypes with motor and non-motor symptoms via model-based multi-partition clustering. *Sci Rep*. 2021;11.
5. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, *et al.* Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. *The Parkinson Study Group. Neurology*. 1990;40(10):1529-34.
6. Luo L, Andrews H, Alcalay RN, Carvalho Poyraz F, Boehme AK, Goldman JG, *et al.* Motor phenotype classification in moderate to advanced PD in BioFIND study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;65:178-183.
7. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2006;5(3): 235-45.
8. Ba F, Obaid M, Wieler M, Camicioli R, Martin WRW. Parkinson Disease: The Relationship Between Non-motor Symptoms and Motor Phenotype. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2016;43(2):261-267.
9. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at onset and Parkinson disease phenotype. *Neurology*. 2016;86(15):1400-1407.
10. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-535.
11. de Rijk MC, Tzourio C, Breteler MM, Dartigues JF, Amaducci L, Lopez-Pousa S, *et al.* Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(1):10-15.
12. Macleod AD, Henery R, Nwajigbo PC, Scott NW, Caslake R, Counsell CE. Age-related selection bias in Parkinson's disease research: are we recruiting the right participants?. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;55:128-133.
13. Ferguson LW, Rajput AH, Rajput A. Early-onset vs. Late-onset Parkinson's disease: A Clinical-pathological Study. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2016;43(1):113-119.
14. Schrag A, Schott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. *The Lancet Neurology*. 2006;5(4):355-363.
15. Giovannini P, Piccolo I, Genitrini S, Soliveri P, Girotti F, Geminiani G, *et al.* Early-onset Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 1991;6: 36-42.
16. Durcan R, Wiblin L, Lawson RA, Khoo TK, Yarnall AJ, Duncan GW, *et al.* Prevalence and duration of non-motor symptoms in prodromal Parkinson's disease. *European journal of neurology*. 2019;26(7): 979-985.
17. Aleksovski D, Miljkovic D, Antonini A. Long-term Parkinson's disease progression in PIGD and TD subtypes in the PPMI cohort. *Mov Disord*. 2017;32 (suppl 2). [citirano: 13. 10. 2024] Dostopno na: <https://www.mdabstracts.org/abstract/long-term-parkinsons-disease-progression-in-pigd-and-td-subtypes-in-the-ppmi-cohort/>.
18. Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, Lee JK, Patrie J. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(4):637-639.
19. Russillo MC, Andreozzi V, Erro R, *et al.* Sex Differences in Parkinson's Disease: From Bench to Bedside. *Brain Sci*. 2022;12(7):917.
20. Philipe de Souza Ferreira L, André da Silva R, Marques Mesquita da Costa M, Moraes de Paiva Roda V, Vizcaino S, Janisset NRLL, *et al.* Sex differences in Parkinson's Disease: An emerging health question. *Clinics (Sao Paulo)*. 2022;77:100121.
21. Marinus J, van Hilten JJ. The significance of motor (a)symmetry in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(3):379-385.
22. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, *et al.* The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641-1649.
23. Herman T, Weiss A, Brozgol M, Wilf-Yarkoni A, Giladi N, Hausdorff JM. Cognitive function and other non-motor features in non-demented Parkinson's disease motor subtypes. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(8):1115-1124.
24. Burn DJ, Rowan EN, Allan LM, Molloy S, O'Brien JT, McKeith IG. Motor subtype and cognitive decline in Parkinson's disease, Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006;77:585-589.
25. Kohat AK, Ng SYE, Wong ASY, Chia NSY, Choi X, Heng DL, *et al.* Stability of MDS-UPDRS Motor Subtypes Over Three Years in Early Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.
26. Pirker W, Katzenschlager R, Hallett M, Poewe W. Pharmacological Treatment of Tremor in Parkinson's Disease Revisited. *J Parkinsons Dis*. 2023;13(2):127-144.

KOGNITIVNI SINDROMI PRI MOTNJAH GIBANJA

Aljoša Tomazini

Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Kognitivni in motorični sindromi se v nevrologiji pogosto prepletajo. Vključno z nevrodegenerativnimi boleznimi, kot so Parkinsonova bolezen, atipični parkinsonski sindromi, Huntingtonova bolezen itd. Kognitivni simptomi pogosto prizadenejo pozornost, delovni spomin, izvršilno in vidno-prostorsko funkcijo med različnimi bolezenskimi stanji in v različni meri. Pri bolnikih s cerebelarnimi sindromi se lahko izrazi tudi specifičen kognitivni sindrom. Kognitivno prizadetost opažamo tudi pri motnjah gibanja, kot sta distonija in esencialni tremor. Primerna prepoznavna in preseganje kognitivnih sprememb lahko igrata pomembno vlogo pri postavitvi diagnoze in optimalni obravnavi bolnika.

Ključne besede: Parkinsonizem, demenca, motnje gibanja, Parkinsonova bolezen, kognitivni upad.

UVOD

Gibanje in kognicija sta preko nevroanatomskih in fizioloških procesov tesno povezana, zato ne preseneča dejstvo, da obstaja med tema dvema entitetama nevrologije znatno prekrivanje. Mnoga neurodegenerativna stanja se namreč kažejo z mešanico motoričnih, kognitivnih in vedenjskih simptomov ter znakov. Tudi motnje gibanja, kot sta esencialni tremor in distonija, ki so včasih veljale za izolirane motorične motnje, imajo vedno bolj prepoznane kognitivne in vedenjske značilnosti. Slednje lahko bistveno povečajo breme bolezni in negativno vplivajo na kakovost življenja bolnikov. V prispevku si bomo podrobneje pogledali nekatere izbrane in bolj ali manj pogoste motnje gibanja ter predvsem kognitivne sindrome, ki jih spremljajo (1,2).

PARKINSONSKA STANJA

Parkinsonska stanja, vključno s Parkinsonovo boleznijo (PB), demenco z Lewyjevim telesci (DLB), multiplo sistemsko atrofijo (MSA), progresivno supranuklearno paralizo (PSP) in kortikobazalnim sindromom (CBS), povezujejo skupne motorične značilnosti, ki lahko vključujejo bradikinezijo, rigidnost, tremor, motnje hoje in posturalno nestabilnost (1).

Parkinsonova bolezen

Motnje kognicije so eden najpogostejših nemotoričnih simptomov PB. Prevalenca demence pri bolnikih s PB znaša med 75 do 90 %. Kognitivni simptomi se lahko pojavijo v katerikoli fazi bolezni, 20 do 30 % bolnikov pa že ob postavitvi osnovne diagnoze zadostuje kriterijem blagega kognitivnega upada (MCI, angl. *Mild Cognitive Impairment*). Ob tem velja poudariti, da pojem bradifrenija oziroma upočasnjeno razmišljanje predstavlja kognitivni ekvivalent bradikineziji in nenujno tudi kognitivnega upada (3).

Diagnostični kriteriji blagega kognitivnega upada v Parkinsonovi bolezni (PD-MCI):

Vključitveni kriteriji:

- diagnoza Parkinsonove bolezni,
- postopen kognitivni upad, zabeležen s strani lečečega zdravnika ali bolnika,
- dokazan kognitivni deficit na nevropsihološkem testiranju,
- kognitivne motnje same po sebi bistveno ne vplivajo na funkcionalno samostojnost.

Izključitveni kriteriji:

- diagnoza demence pri PB,
- druga primarna razlaga kognitivnega upada (delirij, depresija, stranski učinki zdravil, poškodba glave itd.),
- druga spremljajoča stanja PB (huda anksioznost, psihoza, depresija itd.), ki po mnenju lečečega zdravnika močno vplivajo na rezultate kognitivnega testiranja (1,4).

PD-MCI predstavlja prehodno fazo med neprizadeto kognicijo in demenco. Približno 10 do 15 % bolnikov letno preide iz PD-MCI v PB demenco. Klinični napovedniki demence pri PB so višja starost, moški spol, hujša motorična prizadetost, prisotnost halucinacij, motnje REM faze spanja in slabo nadzorovani dejavniki tveganja za možgansko-žilne bolezni. Nezanemarljivo vlogo igra tudi genetika, kjer pa prihaja do prepleta med PB, Alzheimerjevo demenco, DLB. Mutacije GBA so najpogostejši genetski dejavnik tveganja za razvoj PB, saj 5 do 15 % nosilcev mutacije razvije bolezen, ob tem pa so ti bolniki tudi bolj izpostavljeni razvoju nemotoričnih simptomov bolezni (2).

Za zadostitev diagnostičnih kriterijev za demenco pri PB morata biti prizadeti vsaj dve kognitivni domeni skupaj s funkcijsko okvaro opravljanja vsakodnevni opravil, ki je ne moremo pripisati motoričnemu deficitu ali avtonomnim simptomom. Prevalenca demence znaša 24 do 31 %, kumulativna incidenca za razvoj demence v sklopu PB v desetih letih pa 50 % (1).

Kot posledica dopaminergične disfunkcije v frontostriatnih povezavah se pri demenci pri PB pogosto razvije izvršilna disfunkcija, ki vključuje motnje v načrtovanju, opravljanju več nalog hkrati, motnja pozornosti. Okvare spomina in vidno-prostorske funkcije so lahko delno povezane z zmanjšano pozornostjo in izvršilno disfunkcijo, kar se pri bolnikih kaže s slabo organizacijo, načrtovanjem in oteženim priklicem. Taki bolniki pogosto podajo natančnejše odgovore pri nalogah prepoznavanja kot pri prostem priklicu. Govor je relativno ohranjen, prizadeto

pa je lahko razumevanje stavkov in verbalna fluidnost tako leksikalna (težave pri iskanju pravih besed) kot tudi semantična (težave z razumevanjem pomena ali razlikovanje med sorodnimi pojmi). Predvsem poglobitev prizadetosti slednje lahko nakazuje na prehod iz PD-MCI v demenco pri PB (1,5).

Diagnoza demence pri PB temelji na kliničnih kriterijih: diagnoza PB, diagnoza PB pred začetkom kognitivnega upada, PB, vezana na zmanjšano kognitivno delovanje, kognitivna prizadetost, ki bolnika ovira pri vsakodnevem življenju, in okvara več kot ene kognitivne domene (pozornosti, izvršilne funkcije, spomina, vizualno-konstruktivne sposobnosti). Narašča tudi zanimanje za biomarkerje, ki bi jih lahko v prihodnosti vključili v diagnostična merila. S kliničnega vidika se preiskave, kot so MR, EEG in razširjene laboratorijske vrednosti, pogosteje uporabljajo za izključitev drugih kognitivnih sindromov kot za neposredno diagnozo demence v sklopu PB (4,6).

Pogostejša nevropsihiatrična simptomatika, ki lahko spremlja PB, vključuje apatijo, psihoze, anksioznost, depresijo in motnje nadzora impulzov. Nevropsihiatrični simptomi se lahko pojavijo že v fazah blage kognitivne prizadetosti, ob čemer zapletajo in še dodatno poslabšujejo klinično sliko osnovne bolezni. Z napredovanjem PB nekateri izmed naštetih simptomov postanejo bolj izraziti. Potrebne so redne kontrole in kognitivne obravnave takšnih bolnikov za lažjo opredelitev vzrokov in ustrezno obravnavo (1).

Tabela 1: Razlike med demenco pri PB, DLB in Alzheimerjevo demenco (1).

	Demenca pri PB	DLB	AD
Začetek demence	Kasneje, > 1 leto po začetku motoričnih simptomov.	Zgodaj, < 1 leto po začetku motoričnih simptomov ali pred njimi.	Zgodaj.
Glavni kognitivni simptomi	Motnje pozornosti, izvršilna disfunkcija, vidno-prostorska disfunkcija.	Motnje pozornosti, izvršilna disfunkcija, vidno-prostorska disfunkcija.	Motnje spomina in govora.
Parkinsonizem	Da.	Pogost.	Redek.
Vidne halucinacije	Možne.	Pogoste.	Redke.
Nihanje kognitivne prizadetosti	Možno.	Pogosto.	Redko.
Motnje spanja REM	Pogoste.	Pogoste.	Redke.
Povprečno trajanje od pojava kognitivnih simptomov do smrti	5–7 let	5–7 let	7–10 let

DEMENCA Z LEWYJEVIMI TELESCI

DLB je druga najpogostejša nevrodegenerativna demenca za AD in predstavlja do 30 % primerov demenc. Prav tako je med obema stanjema pogosto prepletanje. Do 80 % kliničnih primerov DLB ima na obdukciji dokazano patologijo AD. Na drugi strani ima le 30 % demenc pri PB kopatologijo z AD (6).

V praksi lahko ločevanje med demenco pri PB in DLB predstavlja velik izziv, še posebej, ker se klinične značilnosti, sploh z napredovanjem bolezni, pogosto prekrivajo. Vidne halucinacije in kognitivna nihanja se lahko pojavijo v obeh primerih, čeprav so pogostejša in bolj izrazita pri DLB, kjer so lahko prisotna tudi že v zelo zgodnji fazi bolezni (1,7).

Glavna klinična ločnica med obema stanjema je časovna manifestacija simptomov. Poznano je tako imenovano pravilo enega leta: diagnoza demence pri PB je bolj verjetna, če so motorični simptomi prisotni že vsaj eno leto pred pojavom kognitivnih. Diagnozo DLB pa postavimo v ospredje, če začetek motoričnih in kognitivnih simptomov sovpada ali pa slednji nastopijo prej. Pri obeh stanjih lahko v kasnejših fazah srečamo motnje izvršilne in vidno-prostorske disfunkcije, vedenjskih simptomov in delovanja avtonomnega sistema. Praktični način za ločevanje med demenco pri PB in DLB tako temelji na določitvi, kateri simptomi (motorični ali kognitivni) so bolnika ali svojce spodbudili k obisku zdravnika (1,7).

ATIPičNI PARKINSONSKI SINDROMI

Med atipične parkinsonske sindrome uvrščamo multiplo sistemsko atrofijo (MSA), progresivno supranuklearno parezo (PSP) in kortikobazalni sindrom (CBS). Kognicija je v različnem obsegu prizadeta pri vseh naštetih stanjih, lahko tudi že v zgodnjih fazah bolezni. Izvršilna disfunkcija je najpogostejša kognitivna manifestacija, čeprav raziskave nakazujejo, da imajo posamezna parkinsonska stanja tudi specifično kognitivno simptomatiko (8).

MSA je skupaj s PB in DLB klasificirana kot sinukleinopatija, za katero je značilna različna kombinacija parkinsonizma, cerebelarne ataksije in hude avtonomne disfunkcije. Včasih demenca po diagnostičnih kriterijih ni imela večje veljave, čeprav je določena stopnja kognitivne prizadetosti prisotna v 22 do 37 % nevropatološko potrjenih primerih. Posledično je DLB najpogostejša napačno postavljena diagnoza v primerih, kjer je bila MSA potrjena na obdukciji (1,8).

S kvalitativnega vidika je kognitivni upad podoben pri MSA in DLB/PB demenci, vendar je načeloma pri MSA manj izrazit. Natančno nevropsihološko testiranje lahko pomaga pri diagnostiki bolnikov, kjer kognitivno presejanje ne bi bilo dovolj senzitivno za začetne blage spremembe v sklopu MSA (8).

PSP in CBS se uvrščata v skupino tauopatij. Klinično in nevropatološko se tako pogosto prekrivata s sindromi frontotemporalne demence (FTD). Do 70 % bolnikov s PSP bo razvilo demenco med potekom bolezni, 10 % primerov pa v začetnem stadiju bolezni pomoč sprva poišče prav na račun pojava kognitivne simptomatike (8).

Skupaj z glavnimi motorični značilnostmi PSP (posturalno nestabilnostjo, akinezijo, aksialno rigidnostjo, restrikcijo vertikalnega pogleda) pogosto zasledimo tudi izvršilno disfunkcijo, redkeje pa motnje spomina, govora, vidno-prostorske funkcije in socialne kognicije (8).

Verbalna fluentnost, tako leksična kot semantična, je pri PSP še posebej prizadeta. Sposobnost produkcije sedmih besed ali manj na minuto lahko pomaga pri diferenciaciji med PSP in PB s 85-% specifičnostjo in senzitivnostjo. Leksična fluentnost je pri PSP po navadi bolj prizadeta kot semantična, za razliko od tega, kar tipično srečamo v sklopu AD (1).

CBS se klinično kaže kot mešanica apraksije udov, parkinsonizma, distonije, mioklonizmov in fenomena tujega uda. Je najbolj asimetrično stanje izmed vseh parkinsonskih motenj (8).

Slikovna diagnostika glave pogosto pokaže asimetrično parietalno atrofijo. Izvršilna disfunkcija je lahko prisotna, bolj izrazito pa so po navadi prizadeti govor, vidno-prostorska in socialna kognicija (npr. prepoznavna obrazne mimike). Prednjači prizadetost parietalnega režnja s potencialno prostorskim ali vidnim neglektom, prav tako je motena praksija, pride lahko do pojava Balintovega sindroma (okularna ataksija, okulomotorna apraksija in simultanagnozija), Gerstmannovega sindroma (menjava levo-desno, agnozija prstov, akalkulija in agrafija), kortikalnih senzoričnih sprememb. Do 1/3 bolnikov s CBS ima motnje govora. Simptomatika se lahko izrazi s težavami pri iskanju besed, moteno repetitcijo, agrafijo in apraksijo govora (1,8).

OBRAVNAVA KOGNITIVNIH MOTENJ PRI PARKINSONSKIH STANJIH

Obravnavo kognitivnih sindromov pri parkinsonskih motnjah lahko vključuje farmakološke, nefarmakološke in psihosocialne strategije. Sprva je potrebna ocena morebitnih drugih dejavnikov, ki bi lahko vplivali na kognicijo, kot so stranski učinki zdravil, spremljajoče bolezni (npr. motnje spanja, ortostatska hipotenzija, depresija) in njihova prilagoditev (9).

Za zdaj je rivastigmin edina učinkovina, ki je bila odobrena s strani FDA in EMA-e za zdravljenje demence pri PB. Donepezil je odobren na Japonskem za DLB. Aktivno potekajo številne študije in metaanalize za terapijo PD-MCI, demence pri PB in DLB, predvsem glede učinkovitosti učinkovin, ki so v uporabi za AD, kot so inhibitorji holinesteraze in memantin (9).

Poudariti velja, da četudi ob uporabi inhibitorjev holinesteraze ne pride do opaznega izboljšanja stanja, se lahko terapija nadaljuje, saj lahko nenadna prekinitev, sploh pri bolnikih z DLB, stanje še dodatno poslabša (10).

Potekajo tudi testiranja številnih novejših učinkovin, predvsem za terapijo demence pri PB in DLB, kot so D1 pozitivni alosterični modulatorji in p38 alfa-kinaza inhibitorji. Na drugi strani pa so terapevtske možnosti kognicije pri MSA, PSP in CBS precej slabše raziskane (10).

Potencialno terapevtsko priložnost predstavlja tudi DBS, vendar za zdaj brez bistvenega uspeha na sicer skromnem vzorcu raziskav. Vsekakor je pri vseh parkinsonskih stanjih treba poudariti pomen zdravega življenjskega sloga, ki vključuje redno fizično aktivnost, aerobno vadbo, kognitivno-stimulativne aktivnosti in dober nadzor nad dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (1,9).

HOREA

Horea je hiperkinetična motnja gibanja, za katero so značilni nenamerni, neredni, tekoči gibi, ki lahko vključujejo ude, obraz in trup. Lahko je posledica nevrodegenerativnih stanj, kot je Huntingtonova bolezen ali sekundarnih vzrokov, kot na primer možganske kapi, metabolnih motenj ali nekaterih avtoimunskih bolezni (10).

HUNTINGTONOVA BOLEZEN

Huntingtonova bolezen (HB) je avtosomno dominantna nevrodegenerativna bolezen, posledica prepogostih ponovitev zaporedja trinukleotidov CAG v HTT genu na kromosomu 4. Povprečna starost, pri kateri se bolezen izrazi, je 40 let. Klinični trias HB vključuje motnje gibanja, kognicije in psihiatrično simptomatiko. Pred polno manifestacijo bolezni so pogosti nevropsihiatrični simptomi, kot npr. apatija, povečana razdražljivost in izvršilna disfunkcija (10).

Na nevropsiholoških testiranjih bolniki s HB kažejo izrazite primanjkljaje na področju psihomotoričnih in izvršilnih sposobnosti, spomina, prepoznavanja čustev in socialne kognicije. Psihomotorična upočasnenost je eden najzgodnejših in najboljših napovednikov napredovanja bolezni (10).

Na področju spomina je pogosto prizadet prosti priklic, medtem ko sta priklic s pomočjo namigov in prepoznavanje razmeroma dobro ohranjena. Bolniki s HB imajo lahko težave pri interpretaciji obrazne mimike, zlasti negativnih čustev, kar se lahko pojavi že zgodaj v poteku bolezni in vpliva na medosebne odnose, empatijo ter spoštovanje družbenih norm. Prav tako so navadno prizadeti tudi drugi aspekti socialne kognicije. Kognitivna področja, ki so manj odvisna od subkortikalnih regij, so pri HB običajno ohranjena (npr. semantični spomin, vidno-prostorske funkcije in orientacija). Dosedanje raziskave niso pokazale bistvene učinkovitosti znanih terapevtikov pri kognitivni prizadetosti bolnikov (1,10).

ATAKSIJA

Motena koordinacija hotenih gibov je glavna značilnost ataksičnih cerebelarnih stanj, vendar ne smemo zanemariti tudi pojava motenj koordinacije misli in vedenja (11).

Vloga malih možganov se je dolgo povezovala izključno s kontrolo motorike in v primeru patologije glavno simptomatiko ataksije, dismetrije, disartrijske in okulomotorne motnje. Po drugi strani pa je njihova vloga v kogniciji in vedenju vedno bolj priznana, predvsem na račun Schmahmanna in Shermana, ki sta leta 1998 prvič opisala cerebelarni kognitivni afektivni sindrom. Opredeljen kot »dismetrija misli«, cerebelarni kognitivni afektivni sindrom nastane kot posledica okvare cerebelarne regulacije hitrosti, stabilnosti in primernosti kognitivnega procesa (1,11).

Posteriorni režnj cerebeluma je najbolj vpleten v kognitivne in limbične mreže. Poškodba tega predela (ishemična možganska kap, krvavitev, tumor, nevrodegeneracija) lahko vodi v cerebelarni kognitivni afektivni sindrom. Klinično se kaže kot motnje izvršilnih funkcij, vidno-prostorske motnje, motnje govora, pozornosti in nadzora afekta. Prisotne so perseveracije, dezinhibicija in okrnjena verbalna fluentnost (1,11).

Ostale motnje gibanja s kognitivno simptomatiko

Kognitivne spremembe so vedno bolj prepoznane in priznane tudi v stanjih, ki so včasih veljala za čiste motnje gibanja, kot sta distonija in esencialni tremor. Dodatno imajo lahko zdravila, ki se uporabljajo v omenjenih boleznih, neželene učinke, ki prizadenejo kognicijo, npr. antiholinergiki in nekateri antiepileptiki (primidone, topiramet) (1).

DISTONIJA

Za distonijo so značilna počasna, vzdrževana in ponavljajoča se krčenja delov telesa, lahko mišic vek (blefarospazem), vratnih mišic (tortikolis), rok (grafospazem), celega telesa itd., ki povzročijo nenormalno držo. Nemotorični simptomi, vključno s kognitivno in vedenjsko simptomatiko, so vedno pogostejše izpostavljeni v sklopu distonij. Kognitivne spremembe lahko variirajo glede na tip in lokacijo distonije in so lahko neodvisne glede na jakost motoričnih simptomov in splošno stopnjo prizadetosti. Motnje pozornosti in izvršilne funkcije so opisane v primerih primarnih distonij kot tudi motnje socialne kognicije. Motnje v interpretaciji obrazne mimike, predvsem gnusa, in prepoznavanju neprimerne socialnega vedenja pa so bile opisane pri bolnikih s cervikalno distonijo (1,12).

ESENCIALNI TREMOR

Čeprav za zdaj še ne poznamo jasnega vzorca povezav med esencialnim tremorjem in pridruženimi kognitivnimi motnjami, se blaga prizadetost pogosto nakazuje na področjih pozornosti, delovnega spomina, izvršilne funkcije, verbalne fluidnosti in vidno-prostorske funkcije. Kljub po navadi blažji prizadetosti glede na kognitivna testiranja tudi takšna stopnja kognitivnih motenj opazno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Dodatno je tveganje za razvoj demence višje pri tistih, ki esencialni tremor razvijejo kasneje v življenju, še posebej po 65. letu starosti. Redna kognitivna presejanja igrajo tako pri bolnikih z esencialnim tremorjem pomembno vlogo (1,12).

Izvidi patoloških raziskav bolnikov z esencialnim tremorjem kažejo cerebelarna odstopanja, vključno z morfološkimi spremembami in izgubo Purkinjevih celic. Esencialni tremor bi tako lahko opredelili kot primarno disfunkcijo Purkinjevih celic in kot posledico motene povezave med malimi možgani in možgansko skorjo (1,12).

OBRAVNAVA KOGNITIVNIH ZNAČILNOSTI PRI NEPARKINSONSKIH MOTNJAH GIBANJA

Na voljo je malo z dokazi podprtih, učinkovitih možnosti za zdravljenje kognitivnega upada ali demence v neparkinsonskih motnjah gibanja. V klinični praksi se lahko pri posameznih primerih poskusi z inhibitorji holinesteraze in/ali memantinom glede na omejitve in učinkovitost ter varnostni profil omenjenih učinkovin. Ponovno velja poudariti pomen zdravega življenjskega sloga in nadzora nad dejavniki tveganja za vaskularne dogodke. Zagotovo so na tem področju potrebne podrobnejše raziskave večjega obsega, psihosocialna podpora bolnikov in njihovih skrbnikov kakor tudi redne kontrole in spremljanje (1,13).

ZAKLJUČEK

Nevrodegenerativna stanja, vključno z motnjami gibanja, se nahajajo na presečišču med motoričnimi, kognitivnimi in vedenjskimi kliničnimi simptomi in znaki. Zelo redko najdemo bolnika izključno le z motnjo gibanja. Zavedanje močnega prepleta motorične in kognitivne simptomatike znotraj specifičnih bolezni lahko izboljša natančnost diagnoze in učinkovitost zdravljenja. Ker kognitivni simptomi neposredno korelirajo s slabšo samostojnostjo, kakovostjo življenja ter večjo splošno obremenitvijo bolezni, so v prihodnje gotovo potrebne še dodatne raziskave za boljše razumevanje osnovnih vzrokov in ustrezne patofiziologije za potencialni razvoj učinkovitejših načinov zdravljenja.

LITERATURA

1. Goldman JG, Holden SK. Cognitive Syndromes Associated With Movement Disorders. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2022; 28 (3): 726 - 749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35678400/>
2. Abdelnour C, Poston KL. Cognitive Impairment in Neurodegenerative Movement Disorders. *Semin Neurol*. 2023; 43 (1): 81 - 94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36940727/>
3. Walterfang M, van de Warrenburg BP. Cognitive impairment in »Other« movement disorders: Hidden defects and valuable clues. *Movement Disorders*. 2014; 29 (5): 694 - 703. <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.25849>
4. Barbosa ER, Teive HAG, Tumas V. Cognitive dysfunction and dementia in movement disorders. *Dement Neuropsychol*. 2016; 10 (4): 259 - 260. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5619262/>
5. Burn D, Weintraub D, Ravina B, Litvan I. Cognition in Movement Disorders: Where Can We Hope to be in Ten Years? *Mov Disord*. 2014; 29 (5): 704 - 711. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4371593/>
6. Burn D, Weintraub D, Robbins T. Introduction: The Importance of Cognition in Movement Disorders. *Mov Disord*. 2015; 29 (5): 581 - 583. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4371581/>
7. Ruitenberg MFL. Cognition and movement in neurodegenerative disorders: a dynamic duo. *Neural Regen Res*. 2024; 19 (10): 2101 - 2102. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11034590/>
8. Ikeuchi T, Mezaki N, Miura T. Cognitive dysfunction and symptoms of movement disorders in adult - onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented gliosis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018; 46 (1): 39 - 41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827005/>
9. Daniels C, Rodriguez - Antiguada J, Jentschke E, Kulisevsky J, Volkman J. Cognitive disorders in advanced Parkinson's disease: challenges in diagnosis of delirium. *Neurol Res Pract*. 2024; 6: 14. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10938698/>
10. Holtbernd F, Eidelberg D. Functional brain networks in movement disorders: recent advances. *Curr Opin Neurol*. 2012; 25 (4): 392 - 401. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4554600/>
11. Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC et al. Diagnostic Criteria for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: Movement Disorder Society Task Force Guidelines. *Mov Disord*. 2012; 27 (3): 349 - 356. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3641655/>
12. Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Chaudhuri KR et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021; 7: 47. <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00280-3>
13. Cernera S, Okun MS, Gunduz A. A Review of Cognitive Outcomes Across Movement Disorders Patients Undergoing Deep Brain Stimulation. *Front Neurol*. 2019; 10: 419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31133956/>

IMUNSKO POGOJENE CEREBELARNE ATAKSIJE – PREGLED PRAKTIČNIH IZZIVOV DIAGNOZE IN ZDRAVLJENJA

Timotej Petrijan

Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Med imunsko pogojene cerebelarne ataksije (IPCA) uvrščamo paraneoplastično cerebelarno degeneracijo (PCD), glutensko ataksijo (GA), cerebelarno ataksijo s protitelesi proti dekarboksilazi glutamične kisline (GAD-Abs CA) in cerebelarni podtip Hashimotove encefalopatije (HECA). IPCA predstavljajo 32 % sporadičnih ataksij, kar je višji odstotek od pričakovanega, zato je pomembna zgodnja diagnoza in začetek zdravljenja. Iščemo potencialno ozdravljive vzroke cerebelarne ataksije, prioriteta je zdravljenje osnovne bolezni. V primeru, da je ta pristop neučinkovit, uporabljamo različne vrste imunoterapije. V prispevku so predstavljene najnovejše smernice za obravnavo in zdravljenje bolnikov z IPCA.

Ključne besede: glutenska ataksija, GAD-Abs cerebelarna ataksija, paraneoplastična cerebelarna degeneracija, na steroide odzivna IPCA s pozitivnimi ščitničnimi protitelesi, obravnavo in zdravljenje

1. UVOD

Patofiziologija cerebelarnih ataksij (CA) je raznolika kot številne nevrološke in sistemske bolezni, ki prizadenejo male možgane. V prvem koraku jih lahko v grobem razdelimo na genetske in negenetske. Negenetske CA so posledica pridobljenih bolezni, sporadičnih neurodegenerativnih bolezni in do sedaj neznanih mehanizmov (1-2). Mali možgani so ena glavnih tarč avtoimunosti v CŽS, kar dokazuje visoka pojavnost paraneoplastične cerebelarne degeneracije (PCD) med paraneoplastičnimi sindromi (3). Prvi opis le-te je iz leta 1919 (4). Od takrat naprej so bila odkrita številna avto-protitelesa, povezana z različnimi malignomi, in od osemdesetih let prejšnjega stoletja se je predvsem na račun predstavitev primerov pojavil koncept neparaneoplastičnih imunsko pogojenih cerebelarnih ataksij (IPCA)(5). Med slednjimi ločimo tri klinične entitete; glutenska ataksija (GA), cerebelarna ataksija s protitelesi proti dekarboksilazi glutamične kisline (GAD-Abs CA) in cerebelarni podtip Hashimotove encefalopatije (HECA) (2,5). Ker se v zadnjem času pri bolnikih s CA opisujejo nova avto-protitelesa, se v naslednjih letih pričakujejo nove klinične entitete IPCA (5). Mnoge od teh avto-protiteles prepoznajo specifične antigene, ki se nahajajo na dendritih Purkynejevih celic malih možganov. Vsem oblikam IPCA je skupno, da se pri imunohistokemičnem obarvanju vzorcev malih možganov pojavi vzorec »meduzine glave«, ki bi lahko nakazoval na skupno entiteto (5). IPCA predstavljajo 32 % sporadičnih ataksij (GA 27 %, PCD 3 % in GAD-Abs CA 3%) (2,5), kar predstavlja višji odstotek od pričakovanega, zato je še posebej pomembna zgodnja diagnoza in začetek zdravljenja. S tem namenom je Mitoma s sodelavci (5) na podlagi nekaj retrospektivnih raziskav in predstavitev primerov osnoval smernice za zdravljenje IPCA, ki jih bomo podrobneje predstavili tudi v tem prispevku. Predhodne raziskave so predlagale razdelitev IPCA v dve skupini; na zdravljenje dobro odzivna skupina (GA in HECA) in na zdravljenje slabo odzivna skupina (GAD-Abs CA in PCD) (5). Klinični časovni potek lahko razvrstimo v šest vzorcev; tip popolnega okrevanja, tip delnega okrevanja, tip stabilizacije, fluktuirajoči tip, postopoma napredujoči tip in hitro napredujoči tip (angl. *full recovery, partial recovery, stabilization, fluctuated, gradually progressive, rapidly progressive*)(slika 1)(5).

2. OBRAVNAVA BOLNIKA Z ATAKSIJO

Ko obravnavamo bolnika z ataksijo, je v prvi vrsti pomembna časovna opredelitev nastanka bolezni, na podlagi katere si že lahko izoblikujemo nekoliko zoženo diferencialno diagnozo. Akutna ataksija se pojavi v roku nekaj minut do ur in predstavlja nevrološko urgenco. Najpogostejši povzročitelji akutne ataksije so toksini, zdravila, okužbe, ishemična kap in krvavitev. Subakutna ataksija nastane v nekaj dnevih do tednih z napredovanjem v tednih do mesecih. Kot kronična napredujoča bolezen se najpogosteje izrazijo dedne in neurodegenerativne ataksije. IPCA se najpogosteje izrazijo subakutno ali kronično, redkeje je začetek nenaden. Upoštevati moramo starost bolnika ob nastanku ataksije, hitrost napredovanja in obliko poteka bolezni, pridružene nevrološke in sistemske znake bolezni in družinsko anamnezo (6-7). Pomemben je pregled seznama bolnikovih zdravil. Protiepileptična zdravila (predvsem fenitoin), litij in kemoterapevtiki lahko povzročajo akutno toksičnost ob visokih odmerkih ali kronično napredujočo ataksijo. V socialno anamnezo vključimo vprašanja o poklicni izpostavljenosti toksičnim snovem (težke kovine, topila), tveganih spolnih odnosih (HIV, sifilis), zlorabi drog in alkohola (Wernickova encefalopatija) (8).

V primeru IPCA najpogosteje ugotavljamo izoliran cerebelarni sindrom. Pogosto je najprej prizadeta hoja, ki je široka, s kratkimi koraki, z nezmožnostjo tandemske stoje in hoje. Lahko so prisotni znaki žariščne prizadetosti malih možganov; dizmetrija, ataksija udov in trunkalna ataksija, intencijski tremor, hipotonija, disartrija, nistagmus in druge oblike očesnih diskinezij. Posebno pozornost posvetimo tudi prizadetosti vestibularne funkcije, piramidnega in ekstrapiramidnega sistema in propioceptivnega senzoričnega sistema (senzorična ataksija).

Z namenom objektivizacije stopnje ataksije, hitrosti napredovanja in ocene terapevtskega odziva so se v raziskovalne namene dednih ataksij najprej razvile različne lestvice. Mednarodna kooperativna lestvica za oceno ataksije (angl. *International Cooperative Ataxia Rating Scale – ICARS*), Lestvica za oceno ataksije (angl. *Scale for Assessment and Rating of Ataxia – SARA*), Lestvica za oceno Friedreichove ataksije (angl. *Friedreich's Ataxia Rating Scale – FARS*) in Kratka lestvica za oceno ataksije (angl. *Brief Ataxia Rating Scale – BARS*) se lahko uporabljajo tudi v primeru pridobljenih ataksij. Za oceno funkcionalne prizadetosti bolnikov uporabljamo tudi modificirano Rankinovo lestvico (angl. *Modified Rankin Scale – mRS*) (8).

V nekaterih primerih je smiselno tudi psihološko testiranje. V zadnjem času se priznava vse večja vloga malih možganov pri višjih možganskih funkcijah. Mali možgani niso le organ koordinacije, temveč komunicirajo z velikimi možgani pri višjih funkcijah skorje, kot so čelne izvršilne funkcije, prostorska orientacija, motorični spomin, funkcije jezika, in prepoznavi ter izražanju čustev (8).

Diagnostike se lotimo stopenjsko in premišljeno na podlagi natančne anamneze in nevrološkega statusa. Pomembno je izluščiti potencialno ozdravljive vzroke ataksije, med katere spadajo tudi IPCA. Slikovna diagnostika – še posebej MR možganov – nam pokaže morebitne strukturne spremembe možganovine, če pa gre za nevrodegeneracijo, pa nam pomaga ločiti difuzno atrofijo možganov od izolirane atrofije malih možganov (7). S slikovno diagnostiko lahko postavimo sum na multiplo sistemsko atrofijo (MSA) – cerebelarni podtip (olivopontocerebelarna degeneracija), ki se lahko začne z izolirano prizadetostjo malih možganov (8). Po nekaterih raziskavah se bolezen, sprva diagnosticirana kot idiopatska napredujoča ataksija, v 25 do 35 % razvije v MSA v obdobju 5 do 10 let (7).

Potrebna je razširjena laboratorijska diagnostika; določimo ščitnične hormone, ščitnična protitelesa, vitamin B1, B6, B12 in folno kislino, naredimo serologijo na borelijo, sifilis, HIV, nevrotropne viruse, toksoplazmozo, določimo antigliadinska in antiendomizijska protitelesa, anti-GAD protitelesa in celoten spekter paraneoplastičnih protiteles. V primeru pozitivnih titrov protiteles v serumu določimo titre protiteles za dokaz intratekalne sinteze tudi v možganski tekočini. S pomočjo posebnih formul izračunamo indeks protiteles, ki nam prikazuje razmerje protiteles v serumu in možganski tekočini. V izbranih primerih je smiselna določitev terapevtskega nivoja antiepileptikov in določitev vrednosti težkih kovin. Ob sumu na Miller-Fisherjev sindrom določimo panel antigangliozidnih protiteles (anti-GQ1b). Pri mlajših bolnikih je smiselna določitev vitamina E, holesterola in albuminov (ataksija z okulomotorno apraksijo tip 1), lipoproteina (abetalipoproteinemija), a-fetoproteina (ataksija-telangiektazija, ataksija z okulomotorno apraksijo tip 2), dolgoverižnih maščobnih kislin ter vrednosti bakra in ceruloplazmina (Willsonova bolezen) (7-8).

Sporadična ataksija z začetkom v otroštvu in mladosti je lahko posledica doslej neidentificiranih mutacij v enem genu. Sporadična ataksija s poznim začetkom je lahko odraz kompleksnega prepletanja genetskih in okoljskih dejavnikov. Pri bolnikih s sporadično ataksijo bomo v zelo nizkem odstotku dobili pozitiven test ene izmed znanih genetskih mutacij (7). Možnosti genetskega testiranja za dedne oblike ataksij se v posameznih državah razlikujejo. Tovrstna testiranja so zelo natančna, in če jih uporabljamo smotrno, navadno cenejša od razširjene laboratorijske diagnostike. Izbor testov naredimo na podlagi klinične slike in natančne analize vzorca dedovanja za vsaj tri generacije nazaj. Če ugotovimo avtosomno dominantno (AD) obliko dedovanja, so za začetek smiselni presejalni testi za spinocerebelarno ataksijo (SCA) tip 1, 2, 3, 6, 7 in 17, ki so tudi najpogostejše oblike AD CA. Od AD oblik so možnosti genetskega testiranja za CAG ekspanzije v primeru SCA tipa 1, 2, 3, 6, 7, 12, 17 in DRPLA. Dostopni so DNK testi za CTG ekspanzijo v primeru SCA8 in ATTCT ekspanzijo v primeru SCA10, detekcijo mutacije pri SCA5, SCA13, SCA14, SCA28 in epizodično ataksijo (EA) tip 2. Pri avtosomno recesivnih (AR) oblikah in mlajših bolnikih (arbitrarno 50 let) testiramo na Friedreichovo ataksijo (FA). Med AR oblikami je možno testirati FA GAA ekspanzije in mutacije v POLG, genu za aprataksin in senataksin. S specifično analizo mutacij ali sekvenciranjem celotnega eksoma oz. genoma lahko testiramo tudi druge doslej neznane točkaste mutacije oz. de novo mutacije. Ataksija se lahko pojavi v sklopu nekaterih mitohondropatij (MERF, MELAS, NARP), za kar so komercialno dostopni testi za najpogostejše mutacije mitohondrijske DNK, obstajajo pa tudi možnosti mitohondrijskega sekvenciranja (7-8).

Za zdaj nimamo trdnih smernic glede genetskega testiranja pri bolnikih s sporadično ataksijo poznega začetka. Svetuje se izključitev MSA s kliničnim pregledom, slikovno diagnostiko in testiranjem avtonomnega živčnega sistema. Če gre za izolirano atrofijo malih možganov brez drugih strukturnih sprememb možganov in klinično za izolirano prizadetost malih možganov, z razširjeno laboratorijsko diagnostiko iščemo potencialno ozdravljive vzroke ataksije, med katere sodijo tudi IPCA. V primeru, da so klinične značilnosti ataksije tipične za eno izmed dednih oblik kljub negativni družinski anamnezi, se usmerjeno odločimo za genetsko testiranje. V nekaterih primerih je smiselno iskanje novih mutacij (7-8).

3. GLUTENSKA ATAKSIJA

Celiakija (glutenska enteropatija) je avtoimunska bolezen s protitelesi proti gliadinu (komponenta glutena) in endomiziju (protein, prisoten v vezivnem tkivu gladkega mišičja). Celiakija se pojavi pri genetsko dovzetnih posameznikih, predvsem pri belcih severno-evropejskega porekla. Klasični simptomi so posledica malabsorpcije; driska, steatoreja, izguba telesne teže in pomanjkanje vitaminov. Klinična slika se pri večini izrazi z milejšimi gastrointestinalnimi simptomi in negastrointestinalnimi simptomi in znaki. Velikokrat gre za asimptomatsko obliko. Nevrološke manifestacije bolezni vključujejo periferno polinevropatijo, CA, glavobol, anksioznost, depresijo, epilepsijo itd. Glutenska ataksija (GA) je idiopatska sporadična ataksija s pozitivnimi anti-gliadinskimi protitelesi ali drugimi serološkimi markerji glutenske (pre)občutljivosti (9-12). Pojavi se lahko z ali brez enteropatije. Najpogostejše klinične značilnosti so ataksija hoje, ataksija udov, očesni znaki okvare malih možganov in disartrija (10,13). Tipično se pojavlja v petem in šestem desetletju življenja in ima večinoma počasen, progresiven potek. Opisani so tudi primeri hitrega napredovanja bolezni. Slikovna diagnostika v 60 % razkrije atrofijo malih možganov (14-15). Patogeneza ni popolnoma jasna, šlo naj bi za navzkrižno reakcijo anti-gliadinskih protiteles z antigeni malih možganov in neposredni imunsko pogojeni proces po principu molekularne mimikrije. Sama teza je podkrepljena z raziskavami, ki dokazujejo povišane serumske vrednosti anti-gliadinskih protiteles, protiteles proti tkivni transglutaminazi tipa 2 ali 6 pri bolnikih s sporadičnimi in hereditarnimi oblikami ataksij (9-12, 16). K patogenezi pripomore tudi pomanjkanje vitaminov v sklopu enteropatije (17).

Učinkovitost brezglutenske diete pri bolnikih s celiakijo in herpetiformnim dermatitisom je bila dokazana že pred časom. O vplivu brezglutenske diete na nevrološke manifestacije glutenske (pre)občutljivosti obstaja le nekaj raziskav, večinoma predstavitev primerov bolnikov s potrjeno celiakijo, ki so pozneje razvili še nevrološke simptome in znake. Hadjivassiliou s sodelavci (13) je na vzorcu 43 bolnikov z GA dokazal ugoden vpliv brezglutenske diete. 26 bolnikov je bilo podvrženih strogi dieti in pri vseh so serološko dokazali padec titra protiteles. Do enakih zaključkov so prišli tudi po izključitvi bolnikov s sočasno enteropatijo (17). Dolgoročni učinek brezglutenske diete so retrospektivno preučevali na vzorcu 371 bolnikov z GA, 74 % jih je imelo blago ataksijo (hoja brez opore), 16 % jih je imelo zmerno ataksijo (hoja z oporo) in 10 % jih je imelo hudo ataksijo (vezani na voziček). Stroga brezglutenska dieta v času enega leta (z dokazanimi znižanimi titri protiteles) je povzročila izboljšanje hoje pri vseh, najizraziteje pri tistih z blago ataksijo, pri bolnikih z zmerno in hudo obliko bolezni je bila že prisotna napredovala atrofija malih možganov, ki je dokazano ireverzibilna (17). Bolniki brez diete so se poslabšali klinično in radiološko. To dokazuje, da brezglutenska dieta bodisi izboljša bodisi stabilizira GA (5).

Majhna nekontrolirana raziskava (18) je preučevala vpliv zdravljenja z intravenskimi imunoglobulini (IVIg) na bolnike z GA brez enteropatije. Do izboljšanja klinične slike je prišlo pri 3 od 4 bolnikov. Ugoden učinek intravenskih kortikosteroidov do zdaj še ni bil opisan (5,18). Kljub strogi brezglutenski dieti je bolezen pri nekaterih bolnikih napredovala. Ti so večinoma v času diagnoze že imeli atrofijo malih možganov in so z dieto začeli dolgo po začetku GA (19). Glavni vzrok napredovanja bolezni je slaba adherenca bolnikov (19-20). Eden od razlogov je tudi minimalna vsebnost glutena v večini označenih brezglutenskih izdelkih. Pri zelo občutljivih bolnikih lahko tudi majhna količina povzroči okvaro malih možganov (20-21). MR je pri bolnikih s preobčutljivostjo na majhne količine glutena dokazala atrofijo vermisa malih možganov (19). Souayah s sod. (19) opisuje tri bolnike z GA in nevropatsko bolečino (sindrom nevropatije tankih vlaken). Vsi so bili neodzivni na brezglutensko dieto in so se odzvali na začetno zdravljenje z IVIg. Po ukinitvi zdravljenja je prišlo do poslabšanja klinične slike pri dveh bolnikih. Vzdrževalni odmerek IVIg je stabiliziral potek bolezni. Tudi Nanri s sod. (22) opisuje prehodni odziv na IVIg pri dveh bolnikih. Iz tega lahko zaključimo, da pride pri bolnikih, pri katerih kljub strogi dieti ugotavljamo pozitiven titer anti-gliadinskih protiteles, v pošteev vzdrževalno zdravljenje z IVIg ali imunosupresivi (ciklosporin, ciklofosfamid in mikofenolat mofetil)(5).

Opisani so primeri glutenske (pre)občutljivosti z mioklono ataksijo in na zdravljenje neodzivno celiakijo (22). Gre za redko entiteto. Med več kot 600 bolniki z nevrološkimi manifestacijami glutenske (pre)občutljivosti je bilo opisanih le devet primerov. Kljub strogi dieti so simptomi malabsorpcije in z biopsijo potrjene napredovale enteropatije vztrajali pri petih bolnikih. Dva bolnika sta razvila limfom. Imunosupresija z mikofenolatom mofetilmom je le deloma izboljšala CA, ni imela vpliva na trdovratni mioklonus, so pa z antikonvulzivi uspeli preprečiti generalizacijo napadov (23).

4. CEREBELARNA ATAKSIJA S PROTITELESI PROTI DEKARBOKSILAZI GLUTAMIČNE KISLINE

Cerebelarna ataksija s protitelesi proti dekarboksilazi glutamične kisline (GAD-Abs CA) je redka, vendar v zadnjem času vse pogostejše diagnosticirana avtoimunska nevrolška bolezen, za katero je značilen cerebelarni sindrom s pozitivnimi GAD-Abs v serumu in možganski tekočini (2,22-24). Nedavne predstavitev primerov (2,27) opisujejo še redkejšo GAD-Abs CA z nizkimi titri protiteles, ki naj bi še boljše reagirala na imunoterapijo. GAD-Abs CA povezujejo s sladkorno boleznijo tipa I in drugimi avtoimunskimi endokrinimi boleznimi (28). Kljub temu družinska nagnjenost h GAD-Abs CA do sedaj ni bila dokazana (2,28). Trenutno klinično in imunološko znanje o GAD-Abs CA temelji na podlagi predstavitev primerov in manjših retrospektivnih raziskav z več ali manj kratkim sledenjem. Arino s sodelavci (26) je izvedel retrospektivno kohortno raziskavo, ki je vključevala 34 bolnikov z GAD-Abs CA z visokimi titri. Ugotovili so, da se je vrtoglavica, okvara možganskega debla in/ali malih možganov v 26 % pojavila nekaj mesecev pred razvojem CA. Za kroničen potek bolezni je šlo pri 62 % bolnikov. Pri zdravljenih bolnikih je bilo izboljšanje definirano kot znižanje za vsaj eno točko na modificirani Rankinovi lestvici (mRS) ob zadnjem pregledu v primerjavi z mRS oceno ob diagnozi.

Tovrstne motnje CŽS se pogosto pojavijo sočasno z drugimi avtoimunskimi motnjami, predvsem sladkorno boleznijo tipa 1 (25). Arino s sod. (26) je dokazal specifično organsko avtoimunost pri 85 % bolnikov z GAD-Abs CA z visokimi titri protiteles. V raziskavi Nanrija s sod. (27) so avtoimunske motnje imeli trije od šestih bolnikov s GAD-Abs CA z nizkimi titri protiteles.

V predhodnih predstavitev primerov bolnikov z GAD-Abs CA z visokimi titri so bile opisane številne oblike imunoterapije (22,29-35). Najpogostejše uporabljene oblike so bili cikli IVlg in metilprednizolona. Izboljšanje klinične slike so ugotovili pri 80 % bolnikov. Vendar pa v teh primerih ni prišlo do izboljšanja glede na mRS, kot v raziskavi Arina s sod. (26). V slednjem primeru je 80 % bolnikov prejelo imunoterapijo in pri 35 % je prišlo do izboljšanja klinične slike. 40 % od teh bolnikov je ostalo stabilnih brez nadaljnjega vzdrževalnega zdravljenja. Nobena raziskava do zdaj ni dokazala smiselnosti vzdrževalne terapije (26).

Raziskava Nanrija s sod. (27) predstavlja podskupino bolnikov z GAD-Abs CA z nizkimi titri (< 100 E/mL) protiteles v serumu. GAD-Abs CA z visokimi in nizkimi titri bi lahko imeli drugačen patofiziološki mehanizem. V primeru GAD-Abs CA z visokimi titri lahko protitelesa neposredno povzročijo okvaro nevronov, medtem ko pri GAD-Abs CA z nizkimi titri pride do okvare posredno ali s popolnoma drugačnim patofiziološkim mehanizmom. Zato pri GAD-Abs CA z nizkimi titri ni nujna prisotnost protiteles v likvorju. V raziskavi Nanrija s sod. (27) je bil indeks GAD protiteles < 1 pri dveh od petih bolnikov, pri vseh ($n = 6$) so ugotovili izolirano atrofijo malih možganov. Predhodne predstavitev primerov so pokazala pomemben odziv na imunoterapijo pri teh bolnikih (2,27,36-38). Šest od sedmih bolnikov se je dobro odzvalo na imunoterapijo; IVlg ($n = 3$), metilprednizolon ($n = 1$), oralni prednizolon ($n = 2$) in kombinacija metilprednizolona in prednizolona ($n = 1$).

Pred leti smo objavili primer 68 let stare bolnice s tri leta trajajočo napredujočo ataksijo hoje (2). Za oceno prizadetosti smo poleg mRS uporabili še ICARS in SARA. Serija CT in MR posnetkov je pokazala progresivno atrofijo malih možganov. Razen blago povišanih vrednosti glikiranega hemoglobina (HbA1c), so bile ostale rutinske laboratorijske preiskave v mejah normalnega. Avtoimunske laboratorijske preiskave so pokazale pozitivna (25,8 U/mL) serumska GAD-Abs. Indeks GAD-Abs protiteles je bil < 10 . Analiza CSF ni pokazala prisotnosti oligoklonalnih trakov. Začeli smo z zdravljenjem z IVlg, po katerem je prišlo do pomembnega kliničnega izboljšanja. Postavljena je bila diagnoza GAD-Abs CA z nizkimi titri protiteles (2).

5. PARANEOPLASTIČNA CEREBELARNA DEGENERACIJA

Nevrološki paraneoplastični sindromi so heterogena skupina nevroloških motenj, ki so povezana s sistemskim malignomom ali povzročene z mehanizmi, neodvisnimi od metastaz, metabolnega ali prehranskega pomanjkanja, okužb, motenj strjevanja krvi ali stranskih učinkov zdravljenja raka. Mali možgani so pogosta tarča paraneoplastične avtoimunosti. Paraneoplastična degeneracija malih možganov (PCD) je redka motnja, ki je lahko povezana s katerim koli karcinomom, najpogosteje pa s karcinomom pljuč, ginekološkimi karcinomi in limfomom (39). Nevrološki simptomi in znaki se pogosto pojavijo pred diagnozo karcinoma, lahko tudi več let.

Vsa do zdaj identificirana paraneoplastična protitelesa so bila povezana s PCD (40-54). Nekatera od teh protiteles so povezana s specifičnimi kliničnimi slikami, kar nas lahko usmeri k odkrivanju točno določenega malignoma. Le dve protitelesi, anti-Yo in anti-Tr, sta pretežno povezani z izolirano okvaro malih možganov. Ostala paraneoplastična protitelesa so po navadi povezana s simptomi, ki vključujejo še ostale dele CŽS. Anti-Yo protitelesa (protitelo Purkinjevih celic tip 1 ali PCA-1) se prvenstveno pojavljajo pri bolnikih s PCD, ki boleajo za karcinomom dojke, jajčnikov, endometrija ali jajcevodov (42-43,55-57). Opisani so bili redki primeri anti-Yo protiteles pri moških z adenokarcinomom in PCD (58-62). Anti-Hu protitelesa (protinevrnska jedrna protitelesa tip 1 ali ANNA-1) se pogosto pojavljajo pri bolnikih z drobnoceličnim karcinomom pljuč in PCD. V raziskavi s 57 bolniki z drobnoceličnim karcinomom pljuč je 44 % imelo visok titer anti-Hu protiteles (40). Anti-Tr protitelesa, uperjena proti antigenu citoplazme (angl. *Delta/Notch Like Epidermal Growth Factor-Related Receptor* –DNER) Purkinjevih celic (63), so specifična za bolnike s Hodgkinovim limfomom s PCD. Redkeje se pojavljajo pri bolnikih z ne-Hodkinovim limfomom (46-47,64-67). Z razliko od ostalih sindromov se PCD pri teh bolnikih pogosto pojavi po diagnozi v fazi remisije (64). Pri bolnikih s sočasno PCD in Lamber-Eatonovim miasteničnim sindromom se v velikem odstotku pojavljajo protitelesa proti P/Q tipu napetostno odvisnih kalcijevih kanalčkov molekularnega sloja malih možganov (41,68-69).

Poleg imunskega odgovora, pogojenega s protitelesi, k patogenezi PCD prispeva tudi citotoksični T-celični odziv (70-71). Patološke preiskave pokažejo obsežno degeneracijo Purkinjevih celic z minimalno prizadetostjo molekularnega in granularnega celičnega sloja, skupaj z vnetnim procesom (odvisnim od stopnje bolezni) v skorji in globokih jedrih malih možganov ter spodnjem jedru olive (42). PCD se pogosto začne z omotico, slabostjo in bruhanjem, ki se lahko izrazijo akutno. Po nekaj dneh sledi nestabilnost hoje, oscilopsija, dvoslike, ataksija udov in trupa, disartrijska in disfagija. Sledi nekaj tednov ali mesecev napredovanja bolezni, ko pride do stabilizacije (55-56). Pogosto se poleg znakov prizadetosti malih možganov pojavijo še drugi nevrološki znaki. Ko se PCD pojavi skupaj z encefalomielitisom, je v približno 80 % prisoten drobnocelični karcinom pljuč (40). Celo bolniki z anti-Yo protitelesi in izolirano PCD imajo v 20 % vsaj blažjo okvaro višjih možganskih funkcij (55). V 60 do 70 % bolniki s PCD nimajo postavljene diagnoze karcinoma, ko se pojavijo prvi nevrološki simptomi in znaki (55-56).

Prognosa bolnikov s PCD je slaba, vendar je odvisna od tipa protiteles (72). Temelj je operativno zdravljenje, radioterapija, kemoterapija in fizioterapija. Cilj je preprečevati razsoj bolezni in odstranjevati antigene, ki sprožajo imunsko pogojeni proces (39). Predhodne raziskave niso pokazale znatnega izboljšanja CA pri bolnikih s PCD, zdravljenimi z imunoterapijo in uspešno zdravljenim malignomom (3,39). Candler s sod. (73) je raziskoval dolgoročni izid 63 bolnikov z enim izmed paraneoplastičnih sindromov, od tega 13 s PCD. Bolniki so prejeli različne kombinacije onkološke terapije z ali brez imunoterapije (kortikosteroidi, IVIg in/ali plazmafereza). Srednje preživetje bolnikov s PCD je bilo 42 mesecev, do zadnjega pregleda je umrlo 23,1 % bolnikov. Srednje preživetje vseh bolnikov s paraneoplastičnim sindromom je bilo 43 mesecev, do zadnjega pregleda jih je umrlo 26,9 %. Za posamezne primere ni bilo opredeljeno, ali je bil vzrok smrti onkološki ali nevrološki. Nevrološki izid je bil povezan le z zdravljenjem malignoma. Keime-Guilbert s sod. (74) je preučeval vpliv imunoterapije pri 16 bolnikih s PCD, povezano z anti-Hu (n=10) in anti-Yo (n=6) protitelesi. Bolniki so prejeli od 1 do 9 ciklov kombinacije IVIg, metilprednizolona in ciklofosfamida. Klinično izboljšanje je bilo definirano kot sprememba 1 točke na mRS. Za stabilizacijo je veljala ohranitev ocene po mRS po treh ciklih kombinirane terapije. Glede na te kriterije, nobeden izmed bolnikov ni pokazal izboljšanja, medtem ko so trije od devetih bolnikov z mRS ≤ 3 pokazali stabilizacijo CA za 4, 16 in 35 mesecev. Srednje preživetje od začetka imunoterapije je bilo 10,2 meseca, do zadnjega pregleda je umrlo 88 % bolnikov. Vzrok smrti je pri devetih bolnikih bil onkološki, pri treh nevrološki in neznan pri dveh. PCD z anti-Hu in anti-Yo protitelesi je torej povezana s hudo obliko CA, odporno na imunoterapijo. Po drugi strani so

številne retrospektivne raziskave in predstavitve primerov ugotavljale blagodejni učinek kortikosteroidov in IVlg pri bolnikih z anti-Hu in anti-Yo PCD (75-78). Povprečno obdobje spremljanja teh bolnikov je bilo 33,9 meseca. Volz je predlagal poskus zdravljenja z imunoterapijo po onkološkem zdravljenju. Najprej metilprednizolon, če je zdravljenje po 1 do 2 tednih neučinkovito, IVlg, in če je neučinkovito, po 1 do 2 tednih plazmafereza ali ciklofosamid (79).

Kot smo že omenili, je prognoza odvisna od tipa protiteles. V nekaterih primerih, kot je pri PCD z anti-Yo protitelesi, pride do zgodnje smrti Purkinjevih celic malih možganov in je nevrološko izboljšanje malo verjetno. V drugih primerih lahko pred smrtjo celic pride le do nevronske blokade, zaradi česar so zgodnji začetek imunoterapije ter onkološke terapije nujni. Tak primer je PCD z anti-Tr/DNER, pri kateri so ugotovili klinično izboljšanje po zgodnji onkološki terapiji limfoma ne glede na zdravljenje z imunoterapijo (80). Tudi bolniki z anti-Ri PCD naj bi se dobro odzvali na imunoterapijo (77). Po drugi strani imajo najslabšo prognozo bolniki z anti-Yo, anti-Hu in anti CV2/CRMP5 PCD. Najverjetneje gre za različni patološki mehanizem pri posamezni vrsti protiteles (81).

6. NA STEROIDE ODZIVNA IPCA S POZITIVNIMI ŠČITNIČNIMI PROTITELESI (CEREBELARNI PODTIP HASHIMOTOVE ENCEFALOPATIJE-HECA)

Hashimotova encefalopatija (HE) je relativno nova klinična entiteta redkega imunske pogojenega sindroma, povezanega s Hashimoto tiroiditisom, ki je bil prvič opisan leta 1966 (82). Značilen je subakutni začetek z motnjo zavesti, epileptičnimi napadi in mioklonusom. Cerebelarni tip Hashimotove encefalopatije (HECA) je še redkejša oblika bolezni s prevladujočo oz. izolirano prizadetostjo malih možganov (82). HECA diagnosticiramo na podlagi povišanih titrov ščitničnih protiteles in odzivnosti na kortikosteroide ob izključitvi ostalih možnih vzrokov CA (3,83). Do sedaj opisane predstavitve primerov so pokazale imunske pogojeni mehanizem nastanka HECA, ker pa je tudi v zdravi populaciji visoka pojavnost ščitničnih protiteles, ostaja zaenkrat klinična entiteta predmet razprave (3). HECA se lahko prekriva z ostalimi tipi IPCA; bolniki z GA in GAD-Abs CA imajo lahko v nekaterih primerih povišane vrednosti ščitničnih protiteles (22,27). Značilnosti analize možganske tekočine pri teh bolnikih so lahko heterogene (84). V 75 % so prisotne povišane vrednosti proteinov (48-298 mg/dL), v 10–25 % je prisotna limfocitna pleocitoza (8–196 celic), prisoten je lahko oligoklonalni zobec (85). V primeru hitro napredujoče bolezni so bile opisane povišane vrednosti proteina 14-3-3 (85). Da bi lahko klinično kategorizirali HECA, so potrebne nadaljnje dolgoročne sistematične raziskave na kortikosteroide odzivnih IPCA, brez sočasno prisotnih GAD-Abs in antigliadinskih protiteles (5).

Matsunaga s sod. (86) je na skupini bolnikov dokazal pomemben odziv na imunoterapijo pri bolnikih s HECA v primerjavi z drugimi podtipi IPCA. 12 bolnikov je prejelo kortikosteroidno terapijo, pred tem niso bili zmožni hoje brez opore. Štirje bolniki so popolnoma okrevale, štirje bolniki so postali pokretni brez opore, pri štirih bolnikih so opazili izboljšanje na račun ataksije udov, medtem ko so ostali pokretni s pomočjo opore. Niso ugotovili statistično značilne razlike med prednizolonom in intravenoznim metilprednizolonom. Pri enem bolniku so zaradi sočasne sladkorne bolezni aplicirali IVlg, opazili so delno izboljšanje klinične slike na račun ataksije udov. Odličen odziv na imunoterapijo je sovpadal s prisotnostjo protiteles proti NH2 terminalu a-enolaze (NAE) (86). NAE titer se je pri nekaterih bolnikih po zdravljenju s kortikosteroidi znižal (82). Matsunaga s sod. (86) ni ugotovil statistično značilne povezave med odzivom na imunoterapijo in začetkom zdravljenja HECA. Bolnika, ki sta se začela zdraviti 10 let po začetku bolezni, sta oba pokazala dober odziv na imunoterapijo, pri nobenem na MR še ni bila prisotna atrofija malih možganov. Na podlagi teh dognanj sledi, da so kortikosteroidi zdravilo prvega izbora za zdravljenje HECA (5).

7. ZAKLJUČEK

Ko imamo opravka s CA je pomembno identificirati potencialno ozdravljive vzroke, kamor sodijo IPKA. Izključiti moramo ostale možne genetske in ne-genetske vzroke CA. Pri tem predstavljajo trd diagnostični oreh bolezni, ki se začnejo z izolirano prizadetostjo malih možganov, pozneje pa se razvijejo še drugi nevrološki simptomi in znaki. Ker so nekatere IPKA sprožene z znanimi antigenskimi sprožilci, je prioriteta zdravljenje osnovne bolezni; brezglutenska dieta pri GA in zdravljenje malignoma pri PCD. V primerih, ko CA napreduje kljub zdravljenju osnovne bolezni, se poslužujemo imunoterapije. Po drugi strani pa je v primeru, ko CA ni posledica druge osnovne bolezni (GAD-Abs CA in HECA), v prvi vrsti pomembna indukcijska imunoterapija, če je smiselno, pa tudi vzdrževalna.

LITERATURA

1. Fogel BL, Perlman S. An approach to the patient with late-onset cerebellar ataxia. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(11):629–35.
2. Petrijan T, Menih M. Low-Titre GAD Antibody-Associated Late-Onset Cerebellar Ataxia with a Significant Clinical Response to Intravenous Immunoglobulin Treatment. *Cerebellum* (2017) 16: 868.
3. Mitoma H, Adhikari K, Aeschlimann D, Chattopadhyay P, Hadjivassiliou M, Hampe CS, et al. Consensus paper: neuroimmune mechanisms of cerebellar ataxias. *Cerebellum*. 2016;15:213–32.
4. Brouwer B. Beitrag zur kenntnis der chronischen diffusen kleinhirnerkrankungen. *Neurol Zentralbl*. 1919;38:674-82.
5. Mitoma H, Hadjivassiliou M, Honnorat J. Guidelines for treatment of immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum & Ataxias*. 2015;2:14.
6. Van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur. J. Neurol*. 2014; 21: 552-562.
7. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotto JC, Pomeroy SL, eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th ed. Vol 2. London: Elsevier; 2016. p. 1480-1483.
8. Ashizawa T, Xia G. Ataxia, eds. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. Vol 22. Iss 4 (Movement Disorders). AAN; Aug 2016. p. 1208–1226.
9. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet*. 1998; 352:1582.
10. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012; 10:13.
11. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*. 2013; 80:1740.
12. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*. 2006; 66:373.
13. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord*. 2012; 27:935.
14. Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*. 2003; 126:685.
15. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010; 9:318.
16. Bushara KO, Goebel SU, Shill H, et al. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. *Ann Neurol*. 2001; 49:540.
17. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GAB, Sandres DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1221-4.
18. Bürk K, Melms A, Schulz JB, Dichgans J. Effective of intravenous immunoglobulin therapy in cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Ann Neurol*. 2001;50:827-8.
19. Souayah N, Chin RL, Brannagan TH, Latov N, Green PHR, Kokoszka A, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on cerebellar ataxia and neuropathic pain associated with celiac disease. *Eur J Neurol*. 2008;15:1300–3.
20. Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GAB. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:560–3.
21. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, Williamson C, Grünewald RA. Gluten ataxia. *Cerebellum*. 2008;7:494–8.
22. Nanri K, Okita M, Takeguchi M, Taguchi T, Ishiko T, Saito H, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for autoantibody-positive cerebellar ataxia. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2009;48:783–90.
23. Sarriannis PG, Hoggard N, Sanders DS, Aeschlimann D, Grünewald RA, Unwin ZC, et al. Myoclonic ataxia and refractory coeliac disease. *Cerebellum & Ataxias*. 2014;1:11
24. Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain*. 2008;131:2553–63.
25. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol*. 2010;257:509–17.
26. Ariño H, Gresa Arribas N, Blanco Y, Martínez Hernández E, Sabater L, Petit Pedrol M, et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: immunologic profile and long-term effect of immunotherapy. *JAMA Neurol*. 2014;71:1009–16.
27. Nanri K, Niwa H, Mitoma H, Takei A, Ikeda J, Harada T, et al. Low-titer anti-GAD-antibody-positive cerebellar ataxia. *Cerebellum*. 2013;12:171–5.
28. Honnorat J, Saiz A, Giometto B, Vincent A, Brieva L, Andres C, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol*. 2001;58:225–30.
29. Planche V, Marques A, Ulla M, Ruivard M, Durif F. Intravenous immunoglobulin and rituximab for cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Cerebellum*. 2013;13(3):318–22.
30. Lauria G, Pareyson D, Pitzolu MG, Bazzigaluppi E. Excellent response to steroid treatment in anti-GAD cerebellar ataxia. *Lancet Neurol*. 2003;10:634–5.
31. Bonnan M, Cabre P, Olindo S, Signate A, Saint-Vil M, Smadja D. Steroid treatment in four cases of anti-GAD cerebellar ataxia. *Rev Neurol*. 2008;164(5):427–33.
32. Bayreuther C, Hieronimus S, Ferrari P, Thomas P, Lebrun C. Auto-immune cerebellar ataxia with anti-GAD antibodies accompanied by de novo late-onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2008;34(4, pt 1):386–8.
33. Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A, Chizzolini C, Seeck M. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(2):187–9.

34. Abele M, Weller M, Mescheriakov S, Bürk K, Dichgans J, Klockgether T. Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Neurology*. 1999;52(4):857–9.
35. McFarland NR, Login IS, Vernon S, Burns TM. Improvement with corticosteroids and azathioprine in GAD65-associated cerebellar ataxia. *Neurology*. 2006;67(7):1308–9.
36. Virgilio R, Corti S, Agazzi P, Santoro D, Lanfranconi S, Candelise L, et al. Effect of steroid treatment in cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):95–6.
37. Pedroso JL, Braga Neto P, Dutra LA, Barsottini OG. Cerebellar ataxia associated to anti-glutamic acid decarboxylase autoantibody (anti-GAD): partial improvement with intravenous immunoglobulin therapy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):993.
38. Nociti V, Frisullo G, Tartaglione T, Pantanella AK, Iorio R, Tonali PA, et al. Refractory generalized seizures and cerebellar ataxia associated with anti-GAD antibodies responsive to immunosuppressive treatment. *Eur J Neurol*. 2010;17(1):e5.
39. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008; 7:327
40. Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain*. 1997; 120 (Pt 8):1279.
41. Fukuda T, Motomura M, Nakao Y, et al. Reduction of P/Q-type calcium channels in the postmortem cerebellum of paraneoplastic cerebellar degeneration with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol*. 2003; 53:21.
42. Furneaux HM, Rosenblum MK, Dalmau J, et al. Selective expression of Purkinje-cell antigens in tumor tissue from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *N Engl J Med*. 1990; 322:1844.
43. Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:216.
44. Fathallah-Shaykh H, Wolf S, Wong E, et al. Cloning of a leucine-zipper protein recognized by the sera of patients with antibody-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88:3451.
45. Albert ML, Darnell JC, Bender A, et al. Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med*. 1998; 4:1321.
46. Graus F, Gultekin SH, Ferrer I, et al. Localization of the neuronal antigen recognized by anti-Tr antibodies from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease in the rat nervous system. *Acta Neuropathol*. 1998; 96:1.
47. Bernal F, Shams'ili S, Rojas I, et al. Anti-Tr antibodies as markers of paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *Neurology*. 2003; 60:230.
48. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché JP, Magistris M, Absi L, Mosnier JF et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2001; 49:214.
49. Honnorat J, Antoine JC, Derrington E, Aguera M, Belin MF. Antibodies to a subpopulation of glial cells and a 66 kDa developmental protein in patients with paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:270.
50. de la Sayette V, Bertran F, Honnorat J, Schaeffer S, Iglesias S, Defer G. Paraneoplastic cerebellar syndrome and optic neuritis with anti-CV2 antibodies: clinical response to excision of the primary tumor. *Arch Neurol* 1998; 55:405.
51. Bataller L, Wade DF, Graus F, et al. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer. *Neurology* 2004; 62:778.
52. Vernino S, Lennon VA. New Purkinje cell antibody (PCA-2): marker of lung cancer-related neurological autoimmunity. *Ann Neurol* 2000; 47:297.
53. Chan KH, Vernino S, Lennon VA. ANNA-3 anti-neuronal nuclear antibody: marker of lung cancer-related autoimmunity. *Ann Neurol* 2001; 50:301.
54. Silveis Smitt P, Kinoshita A, De Leeuw B, et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 2000; 342:21.
55. Peterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 1992; 42:1931.
56. Rojas I, Graus F, Keime-Guibert F, et al. Long-term clinical outcome of paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies. *Neurology* 2000; 55:713.
57. McKeon A, Tracy JA, Pittock SJ, et al. Purkinje cell cytoplasmic autoantibody type 1 accompaniments: the cerebellum and beyond. *Arch Neurol* 2011; 68:1282.
58. Sutton LJ, Fursdon Davis CJ, Esiri MM, et al. Anti-Yo antibodies and cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Neurol* 2001; 49:253.
59. Meglic B, Graus F, Grad A. Anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with gastric adenocarcinoma. *J Neurol Sci* 2001; 185:135.
60. Krakauer J, Balmaceda C, Gluck JT, et al. Anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of unknown origin. *Neurology* 1996; 46:1486.
61. Matschke J, Kromminga A, Erbersdobler A, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration and anti-Yo antibodies in a man with prostatic adenocarcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:775.
62. Debes JD, Lagarde SM, Hulsboom E, et al. Anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a man with adenocarcinoma of the gastroesophageal junction. *Dig Surg* 2007; 24:395.
63. Greene M, Lai Y, Baella N, et al. Antibodies to Delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor in patients with anti-Tr, paraneoplastic cerebellar degeneration, and Hodgkin lymphoma. *JAMA Neurol* 2014; 71:1003.
64. Hammack J, Kotanides H, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration. II. Clinical and immunologic findings in 21 patients with Hodgkin's disease. *Neurology* 1992; 42:1938.
65. Geromin A, Candoni A, Marcon G, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-neuronal anti-Tr antibodies in a patient with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:1960.
66. Briani C, Vitaliani R, Grisold W, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; 76:705.
67. de Graaff E, Maat P, Hulsboom E, et al. Identification of delta/notch-like epidermal growth factor-related receptor as the Tr antigen in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2012; 71:815.
68. Clouston PD, Saper CB, Arbizu T, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration. III. Cerebellar degeneration, cancer, and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1992; 42:1944.
69. Graus F, Lang B, Pozo-Rosich P, et al. P/Q type calcium-channel antibodies in paraneoplastic cerebellar degeneration with lung cancer. *Neurology* 2002; 59:764.
70. Albert ML, Austin LM, Darnell RB. Detection and treatment of activated T cells in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 2000; 47:9.
71. Aye MM, Kasai T, Tashiro Y, et al. CD8 positive T-cell infiltration in the dentate nucleus of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neuroimmunol* 2009; 208:136.
72. Demarquay G, Honnorat J. Clinical presentation of immune-mediated cerebellar ataxia. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:408–17.
73. Candler PM, Hart PE, Barnett M, Weil R, Ress JH. A follow up study of patients with paraneoplastic neurological disease in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1411–5.

74. Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, Renè R, Honnorat J, Broet P, et al. Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, Anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:479–82.
75. Moll JWB, Henzen-Logmans SC, van Meche FGA, Vecht CH. Early diagnosis and intravenous immune globulin therapy in paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56:112.
76. Stark E, Wurster U, Patzold U, Sailer M, Haas J. Immunological and clinical response to immunosuppressive treatment in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Arch Neurol*. 1995;52:814–8.
77. Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Curr Treat Opinons Neurol*. 2013;15:185–200.
78. Honnorat J. Therapeutic approaches in antibody-associated central nervous system pathologies. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170:587–94.
79. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes: an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Lancet Neurol*. 2002;1:294–305.
80. Briani C, Vitaliani R, Grisold W, Honnorat J, Graus F, Antoine JC, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology*. 2011;76:705–10.
81. Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, Camdessanche JP, Carpentier AF, Rogemond V, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:412–6.
82. Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, Kinomoto K, Kuriyama M. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:196–7.
83. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology*. 1991;41:228–33.
84. Mitoma H, Yoneda M, Saitow F, Suzuki H, Matsunaga A, Ikawa M, et al. Presynaptic dysfunction caused by cerebrospinal fluid from a patient with the ataxic form of Hashimoto's encephalopathy. *Neurol Clin Neurosci*. 2014.
85. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol*. 1996; 243:585.
86. Matsunaga A, Ikawa M, Fujii A, Nakamoto Y, Kuriyama M, Yoneda M. Hashimoto's encephalopathy as a treatable adult-onset cerebellar ataxia mimicking spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol*. 2013;69:14–20.

CERVIKALNA DISTONIJA, ZDRAVLJENJE Z BOTULINOM

Marija Menih

Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Tortikolis je kronična nevrološka motnja gibanja, pri kateri je vrat nehoteno obrnjen bodisi v levo, desno, navzgor ali navzdol. Stanje se imenuje tudi vratna oz. cervikalna distonija. Pri distoniji se hkratio krčijo tako agonistične kot antagonistične mišice, kar vodi v nehotene in nenavadne položaje vratu in glave. Vzroki za tortikolis so v večji meri nepojasneni, le majhen delež bolnikov razvije motnjo zaradi določene bolezni. Terapija izbora za vse vrste vratnih distonij je botulinski nevrotoksin.

UVOD

Distonije se delijo na žariščne, segmentne ali generalizirane. Najpogostejša žariščna distonija je tortikolis, oz. distonija vratnih mišic. Vratna distonija je motnja gibanja, pri kateri pride do nehotenih mišičnih krčev, ki vodijo v ponavljajoče se gibe in nenavadne položaje glave in vratu. To stanje se običajno imenuje tudi tortikolis ali spazmodični tortikolis. Ta izraz je lahko zavajajoč, ker tortikolis pomeni okvaro, ki je izključno rotacijska, medtem ko imajo bolniki pogosto različne distonične drže, ki so kombinacija vseh možnih gibov glave in vratu (1). Začetni simptomi tortikolisa so običajno blagi. Nekateri na začetku občutijo blag in neviden tremor glave že nekaj mesecev pred polno izraženo sliko vratne distonije. Simptomi se lahko poslabšajo med določeno aktivnostjo ali v obdobju povečanega stresa. Dodatno v klinični sliki pogosto ugotavljamo hipertrofijo prekomerno aktivnih mišic, bolečine v vratu, dizatrijo in tremor glave (1, 2).

Epidemiološke študije so pokazale, da je vratna distonija (VD) pogostejša pri ženskah (Ž) kot moških (M) v razmerju M:Ž 1: 1,4 do 1: 2,2 s povprečno starostjo 39,2 let pri moških in 42,9 let za ženske (3, 4).

PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija tortikolisa je še vedno dokaj neznana. S študijami fMRI in PET so ugotovili pomanjkanje kortikalne motorične inhibicije, ki je povezana z nepravilnostmi v motoričnih zankah, ki vključujejo senzornomotorični korteks, bazalne ganglije in cerebelum (5). Pri teh bolnikih ne ugotavljamo strukturnih nevrodegenerativnih sprememb. Čeprav v bazalnih ganglijah ni prisotnih lezij, so študije pokazale funkcionalne nenormalnosti bazalnih ganglijev in hiperaktivacijo kortikalnih področij, kar je posledica zmanjšane palidne inhibicije talamusa, ki vodi do prekomerne aktivnosti motornega korteksa. Pri distonijah je prisotno neravnovesje nevrottransmitterjev, kot so dopamin, acetilholin in gama-aminobutirna kislina (5).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Vzroki so lahko primarni (idiopatski) ali sekundarni (simptomatski). Večina žariščnih distonij je idiopatskih, čeprav obstajajo tudi sekundarne simptomatske žarišne distonije. Pomembno je razlikovati med idiopatsko in simptomatsko obliko, da bi lahko ustrezno določili prognozo in potek zdravljenja (1). Primarni tortikolis je opredeljen kot distonični krči mišic vratu z občasnim tremorjem glave. Nekatere redke vrste primarnega tortikolisa so lahko dedne (6).

Kadar se tortikolis razvije v sklopu kakšne bolezni, govorimo o sekundarnem tortikolisu. Različne bolezni in zunanji vplivi lahko povzročijo poškodbe možganov in posledično tortikolis, kot npr. obporodna poškodba možganov, možgansko-žilne bolezni, zdravila, tumor centralnega živčnega sistema, poškodbe perifernega ali centralnega živčnega sistema, infekcijske ali post-infekcijske encefalopatije, strupi, metabolične motnje, paraneoplastični sindromi, centralna pontina mielinoliza (7). Najpogostejša vrsta simptomatske žariščne distonije pri odraslih je tardivna distonija, ki jo lahko povzroči dolgotrajno jemanje nevroleptikov, kot tudi uporaba antiemetikov. Kot del anamneze je treba bolnike vprašati glede uporabe teh zdravil. Bolniki s tardivno distonijo so manj odzivni na zdravljenje kot tisti s idiopatsko distonijo (1, 2).

Če je bolnik mlajši od 40 let, je treba opraviti teste za Wilsonovo bolezen. To je dedna motnja, ki povzroči kopičenje bakra v telesu. Bolniki s to boleznijo imajo lahko distonijo, stanje pa se zdravi z zdravili in spremembo prehrane (1).

KLINIČNI PREGLED IN POLOŽAJI GLAVE

Tortikolis lahko dodatno razdelimo po smeri in rotaciji obrata glave. Tortikolis je v osnovi vodoravni rotacijski obrat glave, pri katerem se aktivirata dve glavni mišici: ipsilateralni splenius in kontralateralni sternokleidomastoid (različica čeljust-rama).

Laterokolis je nagib glave od strani do strani (uho-rama). Vključuje več mišic: ipsilateralni sternokleidomastoid, ipsilateralni splenius, ipsilateralni skaleni, ipsilateralni levator lopatice in ipsilateralne zadajšnje paravertebralne mišice.

Anterokolis je nagnjenost vratu in glave naprej (čeljust-prsni koš). Nastane zaradi aktivacije obojestranskih sternokleidomastoidnih mišic ter obojestranskih submentalnih mišic.

Retrokolis (brada-v-zraku) je nagib glave nazaj in nastane zaradi aktivacije mišic: obojestranski splenius, obojestranski zgornji trapezius, obojestranske globoke zadajšnje paravertebralne mišice. Pogoste pa so tudi kombinacije vseh teh položajev glave in vratu (8, 9).

Pri pregledu moramo ugotoviti, katere mišice so prekomerno aktivne in prispevajo k nepravilni drži. Za oceno stopnje prizadetosti in pridružene bolečine pri tortikolisu uporabljamo različne lestvice, najpogosteje Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) (9, 10, 11).

S to lestvico ocenjujemo distonični položaj glave, vratu in ramen, vključuje pa točke na podlestvicah za resnost (0–35), prizadetost (0–30) in bolečino (0–20), pri čemer višji rezultati kažejo na večjo okvaro (9, 10, 11).

ZDRAVLJENJE

Obstaja več načinov zdravljenja tortikolisa, najpogosteje uporabljamo injekcije botulinskega toksina v distonične mišice vratu. Drugi načini zdravljenja so peroralna zdravila, selektivna kirurška denervacija živcev, ki oživčujejo distonične mišice, in globoka možganska stimulacija (12).

Peroralna zdravila zagotavljajo le majhno simptomatsko korist pri zdravljenju distonije (12). Zdravila, ki se uporabljajo v majhnih odmerkih, so benzodiazepini, baklofen ali antiholinergiki in so lahko koristna v zgodnjih fazah VD. Bolniki, ki so prejeli antiholinergična zdravila (triheksifenidil), so poročali o približno 40% izboljšanju simptomatike (13) vendar pa večjih odmerkov teh zdravil v poznejših fazah pogosto ni bilo mogoče prenašati zaradi neželenih učinkov kot so suha usta, kognitivne motnje, zaspanost, dvojni vid, glavkom in retenca urina (13, 14).

Zdravljenje rezistentne distonije je lahko tudi kirurško s selektivno denervacijo živcev, ki oživčujejo distonične mišice, vendar se v zadnjih letih ta metoda vse manj uporablja (15).

Druga kirurška metoda zdravljenja VD je globoka možganska stimulacija (GMS), ki se sicer uspešno uporablja pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, indikacije za tovrstno zdravljenje pa so tudi motnje gibanja kot je distonija. Pri GMS bolnikom z VD vstavijo elektrode večinoma v globus pallidus internus (GPi) obojestransko. Stimulacija GPi moti nenormalni vzorec aktivnosti, kar povzroči zaviranje hiperaktivnega korteksa (16). Prednosti GMS vključujejo reverzibilnost postopka in sposobnost prilagajanja nastavitvev stimulacije.

Neželeni učinki so redki, najpogostejši je glavobol, ki se pojavi pri 15% bolnikov, sledi okužba (4,4%) in kognitivna disfunkcija (4%). Resni neželeni učinki so redki in vključujejo epileptične napade in možganske krvavitve (16).

Botulinski nevrotoksin (BoNT) je terapija izbora za vse oblike VD. Botulinski toksin se trenutno šteje za najučinkovitejše zdravilo za VD. Najpogosteje se uporablja botulinski toksin tipa A, ki preprečuje sproščanje acetilholina iz presinaptične aksonske motorične ploščice ter tako paralizira distonično mišico (16).

Po injekcijah botulina se pri bolnikih zmanjša simptomatika tortikolisa za določeno obdobje, približno za 12 do 16 tednov (17).

Obstaja več vrst botulinskega toksina, vendar se za terapijo distonije uporabljajo samo štirje, trije tipa A: OnaBoNTA (Botox), AboBoNTA (Dysport), IncoBoNTA (Xeomin), in eden tipa B RimaBoNTB (NeuroBloc/Myobloc). Botulinski toksin tipa A so trije, vendar njihovi odmerki pri zdravljenju VD niso enaki. V Tabeli 1 so prikazani primeri odmerkov (v enotah - E) različnih BoNTA-jev za nekatere tarčne mišice pri štirih glavnih vrstah vratne distonije (9).

Tabela 1.: Primeri odmerkov botulina tip A za nekatere tarčne mišice pri različnih vrstah vratne distonije (9).

	OnaBoNTA (Botox)	AboBoNTA (Dysport)	IncoBoNTA (Xeomin)
Tortikolis			
kontralateralni sternokleidomastoid	20-50	40-120	20-50
ipsilateralni splenius capitis	40-100	100-350	40-100
Laterokolis			
ipsilateralni sternokleidomastoid	20-50	40-120	20-50
ipsilateralni splenius	40-100	100-350	40-100
ipsilateralni skaleni	5-30	20-100	5-30
ipsilateralni levator lopatice	20-100	60-250	20-100
Anterokolis			
kontralateralni sternokleidomastoid	20-50	40-120	20-50
ipsilateralni sternokleidomastoid	20-50	40-120	20-50
ipsilateralni skaleni	5-30	20-100	5-30
kontralateralni skaleni	5-30	20-100	5-30
Retrokolis			
ipsilateralni splenius capitis	40-100	100-350	40-100
kontralateralni splenius capitis	40-100	100-350	40-100
obojestranski zgornji trapezius	25-100	60-300	25-100

- Štirje kriteriji kažejo na dobro odzivnost na botulin:
1. bolniki imajo več kot 25% izboljšanje po lestvici TWSTRS,
 2. ugoden učinek aplikacije traja vsaj 12 tednov,
 3. prenosljivost zdravlila je dobra, brez hudih stranskih učinkov,
 4. bolniki imajo subjektivni občutek izboljšanja (18).

Približno 20% bolnikov prekine zdravljenje zaradi neuspešnega zdravljenja, neželenih učinkov in drugih razlogov. Najpogostejši neželeni učinki so bolečina na mestu injiciranja (do 28%), disfagija zaradi širjenja v sosednje mišice (do 40%), suha usta (do 33%), prekomerna šibkost injiciranih ali sosednjih mišic (do 56%) in utrujenost (do 17%). Večina stranskih učinkov izzzveni spontano, znotraj 2 tednov (16, 19, 20).

ZAKLJUČEK

Najpogostejša žariščna distonija je tortikolis, oz. distonija vratnih mišic, pri kateri pride do nehotenih mišičnih krčev, ki vodijo v ponavljajoče se gibe in nenavadne položaje glave in vratu. Vzroki za tortikolis so v večji meri nepojasneni, le majhen delež bolnikov razvije motnjo zaradi določene bolezni. Za oceno stopnje prizadetosti in pridružene bolečine pri tortikolisu uporabljamo različne lestvice, najpogosteje Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS).

Vratna distonija ni ozdravljiva, z zdravili lahko lajšamo le simptome. Terapija izbora za vse vrste vratnih distonij je botulinski nevrotoksin, ki ga je treba v distonične mišice aplicirati redno, ponavadi na 12-16 tednov.

LITERATURA

1. Crowner BE. Cervical dystonia: disease profile and clinical management. *Psy Ther.* 2007;87:1511-26.
2. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology.* 1991;41:1088-91.
3. Jankovic J, Tsui J, Bergeron C. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(7):411-6.
4. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol.* 2000;247(10):787-92.
5. Vidailhet M, Grabli D, Roze E. Pathophysiology of dystonia. *Curr Opin Neurol.* 2009;22:406-13.
6. de Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol.* 2002;1(5):316-25.
7. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *The Lancet Neurology.* 2006;5(9):780-90.
8. Brashear A. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 2004;15(2):122-7.
9. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, Duzynski W, Khatkova S, Marti MJ, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol.* 2015;262:2201-13.
10. Comella CL, Stebbins GT, Goetz CG, Chmura TA, Bressman SB, Lang AE. Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale. *Mov Disord.* 1997;12:570-5.
11. Albanese A, Sorbo FD, Comella C, Jinnah HA, Mink JW, Post B, et. al. Dystonia rating scale: critique and recommendations. *Mov Disord.* 2013;28:874-83.
12. Adler CH, Kumar R. Pharmacological and surgical options for the treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 2000;55(12):9-14.
13. Balash Y, Gilardi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol.* 2004;11:361-70.
14. Bressman SB. Dystonia update. *Clin Neuropharmacol.* 2000;23:239-51.
15. Braun V, Richter HP. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: 13-year experience with 155 patients. *J Neurosurg.* 2002;97:2017-12.
16. Adam OR, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13(Suppl 3):S362-8.
17. Velickovic M, Benabou R, Brin MF. Cervical dystonia pathophysiology and treatment options. *Drugs.* 2001;61(13):1921-43.
18. Misra VP, Ehler E, Zakine B, Maisonneuve P, Simonetta-Moreau M; INTEREST IN CD group. Factors influencing response to Botulinum toxin type A in patients with idiopathic cervical dystonia: results from an international observational study. *BMJ Open.* 2012;2(3).pii:e000881.
19. Truong D. Botulinum toxins in the treatment of primary focal dystonias. *J Neurol Sci.* 2012;316:9-14.
20. Han Y, Stevens AL, Dashtipour K, Hauser RA, Mari Z. A mixed treatment comparison to compare the efficacy and safety of botulinum toxin treatments for cervical dystonia. *J Neurol.* 2016;263:772-80.

MULTIPLA SISTEMSKA ATROFIJA – PRIKAZ PRIMERA

David Kastelic¹, Marija Menih²

¹Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta Maribor, Taborska ulica 8, 2000 Maribor

²Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Multipla sistemska atrofija je redka, hitro napredujoča sinukleinopatija, ki spada med atipične parkinsonizme. V grobem so zanjo značilni cerebelarni znaki ter parkinsonizem v kombinaciji z avtonomno disfunkcijo. Pogosto je diagnosticirana pozno, saj znaki pogosto sprva ne nakazujejo na dotično patologijo. S prikazom primera želimo osvetliti predvsem mogočo povezano indukcijo bolezni z (vse)življenjsko izpostavljenostjo herbicidu glifosatu. Zdravljenje je zgolj simptomatsko, pri tem je odzivnost v skladu z atipičnimi parkinsonizmi na levodopo slaba.

Ključne besede: multipla sistemska atrofija, atipičen parkinsonizem, glifosat, klinična slika, diagnostika, zdravljenje

UVOD

Multipla sistemska atrofija (MSA) je progresivno napredujoča alfa-sinukleinopatija, pogostejše pozno nastopajoča. Zajema nevrodegeneracijo nigrostriatnega sistema, cerebeluma, ponsa, spodnjega olivarnega sistema in jedra možganskega debla ter hrbtenjače, ki so pomembni pri avtonomnih funkcijah. Klasificiramo jo kot sinukleinopatijo, poleg Parkinsonove bolezni (PB) in demence z Lewyjevim telesci (DLT), kot najbolj agresivno med njimi (1–3). Prevalenca MSA variira med 0,5 na 100.000 prebivalcev v Španiji do 17 na 100.000 na Japonskem, nekoliko pogostejše pri moški populaciji. Razširjenost bolezni v Evropi variira med 0,5 ter 6,2 na 100.000 prebivalcev, številke so nekoliko višje v panevropskih državah. Razliko med razširjenostjo bi lahko pripisali različni starostni distribuciji, diagnostičnim kriterijem, okoljskim dejavnikom. Obstajata dva glavna podtipa bolezni, cerebelarni (MSA-C) in parkinsonski (MSA-P). MSA-C je predominantni v Aziji, MSA-P pa je pogostejši v Evropi in Severni Ameriki, vendar je treba upoštevati, da je MSA-P tip zdaj nekoliko pogostejši tudi v Aziji zaradi staranja populacije in boljšega razlikovanja med PB in MSA-P (4–6). V primerjavi s PB je o dejavnikih tveganja malo znano, ko govorimo o MSA. Obravnavamo jo kot primarno sporadično bolezen, ki ima najverjetneje tudi genetske komponente. Domneva se, da na razvoj bolezni vplivajo čezmerna ekspresija alfa-sinukleina, oksidativni stres. Na razvoj najverjetneje tudi vplivajo interakcije med geni, med geni in okoljem in epigenetski dejavniki (1,7). Funkcionalno okvarjene variante COQ2 so bile povezane s povečanim tveganjem za razvoj MSA pri dveh japonskih družinah in pri sporadičnih oblikah (8). Nekaj epidemioloških študij je pokazalo, da cigarete, alkohol in uporaba pesticidov lahko vplivajo na tveganje za razvoj MSA ter na starost pojava bolezni. Najverjetneje gre za interakcijo med COQ2 ter pesticidi, in sicer okvarijo mitohondrijsko funkcijo, kar vodi v nastanek reaktivnih kisikovih spojin (9). Kajenje naj bi protektivno vplivalo na nastanek MSA, vendar pa je druga študija pokazala, da je čezmerno pitje alkohola in/ali kajenje povezano z zgodnejšo diagnozo MSA brez vpliva na preživetje (10,11). Kot omenjeno zgoraj, gre za sinukleinopatijo, za katero so značilni agregati alfa-sinukleina v oligodendrocitih (GCI – angl. *Glial Cytoplasmic Inclusions*). Histološko gre predvsem za spremembe v striatonigralnih (MSA-P) in olivopontocerebelarnih strukturah (MSA-C). Za razliko od DLT so agregati pretežno nevralni, medtem ko gre pri MSA pretežno za alfa-sinukleinske inkluzije v oligodendrocitih (inkluzije naj bi vsebovale alfa-sinuklein, ubikvinin, tau, tubulin, p25-alfa, p62 kinaze) in so tudi glavni patološki znak MSA, skupaj z neuroinflamacijo in demielinizacijo. V eni izmed študij so v možgane nečloveških primatov vnesli GCI (glialne citoplazemske inkluzije) pacientov z MSA. Po dveh letih so analize pri njih pokazale izgubo dopaminergičnih nevronov v enem izmed stiatalnih nukleusov kot tudi oligodendrocitov v isti regiji, prisotna je bila neuroinflamacija, demielinizacija in akumulacija a-sinukleinov (1,12,13). Domneva se, da bi lahko na razvoj bolezni vplivala raven železa, sicer ključnega pri mielinizaciji CNS, ta naj bi bil povečan v striatumu in ponsu pri pacientih z MSA (14–16). Makroskopske spremembe nakazujejo atrofijo cerebeluma, srednjega cerebelarnega pedunkulusa, njegovih nukleusov ter blago kortikalno atrofijo frontalnega korteksa. Pri tipu MSA-P je prisotna diskoloracija posterolateralnega putamna in bledica v lokusu ceruleusu ter črni substanci (substantia nigra). Glavne značilnosti tipa MSA-C so diskoloracija bele substance malih možganov, degeneracija baze ponsa in srednjega cerebelarnega pedunkla (13,17).

Klinično se kaže z avtonomnimi znaki, parkinsonizmom (slabo odzivnim na levodopo), ataksijo ter piramidnimi znaki. Med 5–10 % pacientov z motnjo vedenja v spanju REM (angl. *REM behavior disorder* – RBD) čez čas razvije MSA, ostalih 90 % pogostejše razvije PB ali DLT. Motnja RBD lahko nastopi tudi dve desetletji pred nastopom motorne simptomatike (18,19). Pogosto se bolezen začne z avtonomnimi znaki, še posebej z znaki spodnjega urinarnega trakta. Začetni urinarni simptomi so edina manifestacija MSA pri 18 % pacientov in so se pojavili približno tri leta pred nastopom motornih simptomov. Idiopatska ortostatska hipotenzija je čedalje bolj prepoznana kot dejavnik tveganja za razvoj sinukleinopatije s stopnjo fenokonverzije med 12–35 %, pri tem pa najpogostejše pride do pojava MSA (51 %) (20–23). Pred tako imenovanimi definitivnimi kriteriji za diagnostiko MSA se lahko pojavijo tudi subtilni motorični znaki, še posebej, če so simetrični in brez tremorja. Lahko pride do pojava anozmije, ki pa je sicer bolj značilna za PB ter DLT (3). Klasificiramo jo kot MSA-P, če prevladuje parkinsonska simptomatika, v primeru prevladujoče cerebelarne simptomatike pa kot MSA-C. Sčasoma vsi pacienti razvijejo tako motorne kot tudi avtonomne motnje (1). Ker MSA pogosto oponaša PB, so študije pokazale, da ima 10 % pacientov z diagnozo PB v resnici MSA, obratno pa 7 % pacientov (24). Do 30 % pacientov s pozno nastalo cerebelarno ataksijo ima v resnici MSA (25,26). Za tip MSA-P je značilna akinezija/bradikinezija, rigidnost ter posturalna nestabilnost, iregularni posturalni in akcijski tremor. Okoli 2/3 pacientov ima tako imenovan

minipoliklonus (posturalni tremor, vključujoč roke). Tretjina pacientov ima blag tremor v mirovanju. Opozorilni znaki so še zgodnja posturalna nestabilnost in padci, hitra progresija kljub dopaminergičnemu zdravljenju. Lahko pride do pojava hemibalizma, horee, distonije (orofacialna, sindrom Pisa), ki ni povezana z dopaminergično terapijo. Značilnosti tipa C so cerebelarni sindromi, opisani v nadaljevanju (2,27–31). Prominentni simptom je prav tako disfagija (32). Pojavi se lahko kamptokormija, anterokolis, ki je še posebej značilen za MSA. Disavtonomije se pojavijo pri obeh tipih MSA (33). V primerjavi s PB se simptomi urinarne disfunkcije pojavijo mnogo prej in mnogo bolj izrazito. Ugotovljeno je bilo, da je pri 58 % pacientov v štirih letih prišlo do zmanjšane detruzorske aktivnosti z dizurijo. Pogosto je prihajalo tudi do denervacije zunanega sfinktra (34). Eden izmed prvih avtonomnih znakov pri moških je erektilna disfunkcija, ki je prisotna pri veliki večini pacientov z MSA (2). Po navadi se kmalu po pojavu urogenitalnih simptomov pojavi nevrogena ortostatska hipotenzija. Pogost avtonomni simptom je tudi konstipacija (35,36). Med nemotoričnimi simptomi so pogoste spalne motnje in motnje dihanja oz. tako imenovane angl. *sleep-related sleeping disorders*, obstruktivna spalna apneja, stridor, centralna spalna apneja. Pogosto imajo moreče, nasilne sanje, med spanjem so nemirni, glasni in motijo partnerja. Stridor sproži laringospazem, sprva se pojavi med spanjem, kasneje tudi preko dneva. Zgoden pojav stridorja je neugoden prognostični dejavnik (19,37–39). Zaradi manjše kortikalne vpletenosti ter pojava bolezni pri nekoliko mlajših pacientih (v primerjavi s PB ter ostalimi atipičnimi parkinsonizmi) je kognitivna funkcija pogosto precej dobro ohranjena. Pacienti lahko razvijejo emocionalno inkontinenco (tj. psevdobulbarni afekt), za katerega je značilno neprimerno jokanje ali smejanje (pogostejše sicer pri PSP – progresivna supranuklearna paraliza). Pogosto so osebe z MSA depresivne in anksiozne. MSA povezujemo tudi z Raynaudevim fenomenom (40–43).

Leta 2022 so bili predstavljeni novi kriteriji za diagnostiko MSA.

Pri pacientih s klinično sliko MSA opravimo MR, ki pokaže atrofijo putamna, ponsa, srednjega cerebelarnega pedunkla (angl. *Medial Cerebellar Peduncle* – MCP), hiperintenzivnost ponsa na sekvenci T2 (tj. *hot-cross bun* – gre za degeneracijo transverznih pontocerebelarnih vlaken). Povečana difuznost putamna ter MCP so diagnostični za MSA-P. Za postavitev diagnoze tipa C je potreba vsaj atrofija ali povečana difuznost putamna/atrofija ponsa ali MCP/*hot-cross bun*. Izolirana atrofija cerebeluma ali povečana difuznost v MCP nista diagnostična za MSA-C. Tako imenovan angl. *rim sign* v T2 sekvenci je umaknjen iz novih kriterijev, saj se pogosto vidi pri zdravih posameznikih pri uporabi tomografa 3T MR in ima slab diferencialni diagnostični potencial, ko govorimo o ločevanju PSP ter MSA. Dodatni biomarkerji niso nujno potrebni in niso vključeni v novih diagnostičnih kriterijih. Za ločevanje PB in MSA se lahko uporablja FDG-PET, ki pokaže hipometabolizem putamna, možganskega debla, cerebeluma (tip P) ter putamna pri tipu C. Cerebelarni hipometabolizem je sicer lahko vzrok drugih cerebelarnih degeneracij. Dodatno diagnostično orodje je še ¹²³I-MIBG scintigrafija. Pri MSA je prizadeto centralno živčevje, postganglijski nevroni, ki inervirajo srce, pa ostanejo neprizadeti, posledično so rezultati scintigrafije normalni, medtem ko pri PB pogosto pride do okvar postganglijskih simpatičnih nevronov in posledično patoloških rezultatov. Lahko uporabljamo tudi merjenje ravni norepinefrina (NE) leže. Pri bolnikih z MSA je raven relativno ohranjena in je > 100 pg/mL, raven NE je znižana pri PB z nevrogeno ortostatsko hipotenzijo. Za MSA je značilna detruzorska hiperaktivnost z okvarjeno kontrakcijo ali detruzor-sfinktrska dissinergija na urodinamskem testiranju, značilen je tudi nenormalni sfinktrski EMG (3).

Tabela 1 in 2: Povzeto po The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy.

Izključitveni kriteriji:

1. dobra dopaminska odzivnost
2. nepojasnjena anozmija
3. vizualne halucinacije, ki niso sprožene z zdravili znotraj 3-letnega nastopa bolezni
4. motnje kognicije (še posebej pozornosti in zgodnji padec vizualne percepcije)
5. demenca znotraj treh let od pojava bolezni (po DSM-V) (DLT, PSP, kortikobazalna degeneracija)
6. supranuklearna paraliza pogleda navzdol ali upočasnitev vertikalnih sakad (PSP)
7. MR, ki nakazuje drugo diagnozo
8. dokumentacija, ki nakazuje na drugo stanje

Zdravljenje je simptomatsko in podobno zdravljenju PB, vendar manj učinkovito. Glavna značilnost je slab odziv na zdravljenje z L-dopo, kljub temu je to zdravilo prvega izbora za zdravljenje parkinsonizmov. Odziv je kratkotrajen. Dnevna doza mora preseči 1000 mg dnevno preko obdobja treh mesecev, da lahko zdravljenje označimo za neuspešno. V primeru odzivnosti lahko uporabimo tudi intestinalni gel levodopa-karbidopa (44–46). Pri približno 50 % pacientov so značilne diskinezije, predvsem oro- in cervikofacialne (46,47). Dopaminski agonisti so v drugi liniji izbora, ker lahko poslabšajo ortostatsko hipotenzijo. Kljub pomanjkanju dokazov o učinkovitosti se za zdravljenje diskinezij uporablja amantidin, in sicer 300 mg dnevno (48). Za zdravljenje distonij uporabljamo lokalne injekcije botulinum toksina, pri tem pazimo, da ne induciramo disfagije. Za zdravljenje cerebelarne ataksije ni učinkovitega zdravila, kljub temu se uporablja propranolol (49,50). Pogosto imajo pacienti disfagijo, ki jo lajšamo z zmanjšanjem volumna obroka, nastavitvijo PEG sonde (51–53). Zdravilo izbora za motnje spanja je melatonin, lahko v kombinaciji s klonazepamom. Depresijo zdravimo s SSRI, lahko s fluoksetinom (52,53). Ortostatsko hipotenzijo zdravimo podobno kot druge nevrogene ortostatske hipotenzije (sprva nefarmakološko – tj. povečan vnos soli in vode, kompresijske nogavice, v drugi liniji uporabimo fludrokortizon, če ne zadostuje droxidopa, midodrin) (54). Čezmerno aktivni detruzor mehurja sprva zdravimo nefarmakološko, nato uporabljamo beta-3 adrenergične agoniste (mirabegron) in antimuskarinike (55).

Bolniki z MSA povprečno preživijo 6 do 10 let od nastopa simptomov. Ugodnejšo prognozo imajo bolniki pod 40. letom starosti. Dejavniki tveganje za krajše preživetje so MSA-P, višja starost ob nastopu bolezni, zgodnja ali huda avtonomna disfunkcija, zgodnji nastop stridorja, ženski spol (56,57).

PRIKAZ PRIMERA

Dvainšestdesetletni desnični gospod, sicer kmetovalec, je leta 2016 postal nestabilen pri hoji, začelo ga je zanašati, spotikal se je pri hoji. Govorica je postala težje razumljiva, tišja, pisava vedno grša. Imel je težave s požiranjem, slabšo mišično moč, težje je dvigal večja bremena, v obdobju pol leta je shujšal za pet kilogramov. Celo življenje je delal na kmetiji ter v vinogradu, kjer je škropil trte s škropivi Boom-Effect in Roundup. Prvi pregled je opravil leta 2018, ko so bile laboratorijske preiskave v mejah normale, prav tako EMG spodnjih okončin, genetsko testiranje ni pokazalo posebnosti. Februarja 2018 je opravil MR možganov, ki je pokazal kortikalno cerebralno in cerebelarno atrofijo. Leta 2018 je pri nevrološkem pregledu izvajal test prst-nos-prst ataktično z intencijskim tremorjem in dismetrično obojestransko, test peta-koleno je izvajal ataktično obojestransko, prisotna je bila ataktična hoja na široki osnovi, ki je bila primerno spremljana z rokami. Leta 2019 je bilo opravljeno testiranje avtonomnega živčnega sistema (AŽS), kjer je bila ugotovljena blaga kardiovagalna disfunkcija. Februarja 2020 je bila v nevrološkem statusu ob sprejemu ugotovljena dizartrofonična govorica, pri pregledu bulbomotorike sledilni gibi niso bili gladki, žrelni refleks je bil slabo izziven, Ahilova refleksa slabše izzivna, blaga disdiadohokineza obojestransko na zgornjih okončinah, test prst-nos-prst je izvajal ataktično z intencijskim tremorjem in

dismetrično obojestransko, test peta-koleno je izvajal prav tako ataktično obojestransko, hoja je bila na širši osnovi, ataktična. Leta 2020 je MR možganov pokazala še izrazitejšo atrofijo cerebeluma. Julija 2023 je bil na Kliniko za nevrologijo sprejet zaradi infuzijske terapije z amantadinom. V zadnjem letu se je stanje dodatno poslabšalo, postal je praktično nepokreten, ob izdatni opori se je izravnal, s težavo naredil nekaj drobnih korakov, stopal pri hoji praktično ni mogel dvigniti od tal. Razvile so se tudi težave s požiranjem in govorom ter okornostjo okončin. V zadnjega pol leta je opazal inkontinenco za vodo in blato. Ob kliničnem pregledu je v statusu izstopal hipomimičen videz, močno dizartrična govorica, tonus v okončinah močno zvišan po rigidnem tipu, bolj desno kot levo, samostojne hoje ni bil zmožen, ob izdatni opori je naredil nekaj drobnih korakov z zamrznitvami, posturalno popolnoma nestabilen. Ponovljena je bila MR glave, ki je pokazala izrazito kortikalno atrofijo ter tudi izrazito atrofijo cerebeluma, lahko v sklopu multiple sistemske atrofije. Atrofija je bila nekoliko izrazitejša kot pri prejšnji preiskavi. Glede na klinično sliko in slikovno diagnostiko je bil postavljen sum na cerebelarno obliko MSA. Parenteralno je prejemal 5-dnevno terapijo z amantidinom, uvedena je bila terapija z levodopo. Avgusta 2023 je bil opravljen PET/CT možganov z 18F-FDG, ki je pokazal blago znižano kopičenje radiofarmaka v obeh frontalnih režnjih. Primerne intenzitete je bila aktivnost v korteksu ostalih možganov. Na spodnji meji normale je bilo kopičenje radiofarmaka v obeh caput nuclei caudati, znižano do odsotno pa v obeh putamnih. Primerne intenzitete je bila aktivnost v talamusi, izrazito znižana pa v malih možganih. Patološko znižan je bil metabolizem v putamnih in malih možganih in blago znižan metabolizem v frontalnih režnjih – spremembe so bile združljive z MSA-C. Septembra 2023 je bil opravljen DaTscan, ki je pokazal izpad kopičenja radiofarmaka v področju obeh putamnov. Bolezen je napredovala, oktobra 2024 je bila govorica izrazito dizartrično disfonična s hipomimijo obrazne miškulature. V področju možganskih živcev je bila bulbomotorika netekoča, na zgornjih in spodnjih okončinah obojestransko bradi- in hipokinezija, tonus je bil rigidno povišan, hoja je bila v sključeni drži, z izdatno podporo je naredil nekaj manjših korakov, pri hoji je bil nestabilen. Ugotovljena je bila ortostatska hipotenzija (OH), posledično v terapiji uveden fludrokortizon.

RAZPRAVA

Diagnostika MSA je zahtevna, saj nas avtonomna simptomatika lahko zavede v smeri diagnostike cerebelarnih ataksij, kot se je sprva pokazalo pri pacientu. Izključeni so bili tudi metabolni, toksični, vnetni, paraneoplastični in genetski vzroki za cerebelarno degeneracijo. V kasnejšem poteku bolezni, leta 2023, je bolnik izpolnjeval kriterije za MSA-C, najverjetneje inducirane zaradi dolgoletne izpostavljenosti glifosatu. Pri gospodu je bila klinično potrjena MSA. V času diagnoze sicer pacient še ni imel nevrogene ortostatske hipotenzije, jo je pa razvil kasneje. Bil je slabo odziven na levodopo, imel je več kot 2 cerebelarna sindroma (ataksija hoje, udov ter dizartrijska), več podpornih kliničnih značilnosti (hitro napredujoča motorna simptomatika, posturalna nestabilnost, huda okvara govora), prav tako ni bilo izključitvenih kriterijev, MR je pokazal atrofijo cerebeluma. DaTscan se uporablja kot dodatno orodje za razlikovanje med nevrodegenerativnimi parkinsonizmi ter tistimi, ki imajo nedopaminergično etiologijo (tj. npr. sekundarnimi), slednji je pokazal izpad kopičenja radiofarmaka v obeh putamnih, kar je še dodatno potrdilo sum na MSA, saj je izpad v primerjavi s PB pogostejše simetričen (58,59). V terapiji sta bila uvedena amantidin in levodopa zaradi parkinsonizma ter fludrokortizon zaradi ortostatske hipotenzije. Od suma na MSA (julij 2023) do danes je pacient praktično nepokreten, vendar je potrebno poudariti relativno pozno postavitve diagnoze, saj se je simptomatika začela pojavljati že v letu 2016. V dotičnem primeru je treba poudariti dolgoletno uporabo herbicida na bazi glifosata (Boom Effect, Roundup). Neposrednih dokazov o njegovi toksičnosti nimamo, vendar tudi ne dovolj kakovostnih študij. Glifosat je eden izmed najbolj uporabljenih herbicidov na svetu, za katerega naj bi veljalo, da je teratogen, nevrotoksičen, karcinogen preko delovanja na nevrotransmisijo in indukcijo oksidativnega stresa, mitohondrijske disfunkcije, ki naj bi negativno delovali na nigrostriatni sistem (60). Leta 2023 je bila v Evropski uniji dovoljena njegova nadaljnja uporaba do leta 2033 (v Mehiki prepovedan z januarjem 2024) (61). V študiji iz leta 2022 so ugotavljali, ali glifosat infiltrira možgane in dviguje nivo TNF-alfa. Miši so prejele različne odmerke glifosata. Prvič so ugotovili, da infiltrira možgane ter da dviguje nivo TNF-alfa in topnih Abeta (proinflammatory citokinov) (62). Za zdaj nimamo neposrednih dokazov, ali ima pesticid nevrotoksične učinke (63,64). V eni izmed študij so ugotovili, da glifosat povzroča prokonvulzivno vedenje pri živalih (65). Hkrati naj bi imel neugoden učinek na razvoj centralnega živčnega sistema na plod pri živalih. V eni izmed študij so miši izpostavili herbicidom na bazi glifosata in ugotovili, da so imele miši povečanje v

ekspresiji BCL-2 (faktorji, ki regulirajo apoptozo) in tkivno hiperermijo (66,67). V enem izmed člankov so ugotovili, da so imele osebe, izpostavljene glifosatu, večje tveganje za razvoj simptomov depresije in težave s sluhom (68). Do zdaj je bilo prikazanih le nekaj primerov, pri katerih naj bi glifosat povzročil nastanek parkinsonizmov. Eden izmed takih je 44-letna bolnica, ki je bila tri leta 50 ur na teden izpostavljena proizvodnji glifosata brez ustrezne zaščite. Razvila je parkinsonski sindrom (69). Opisan je tudi primer reverzibilnega parkinsonizma z akutno intoksikacijo z glifosatom (70). Naslednji izmed redkih primerov, ki nakazujejo povezavo med PB in glifosatom, je primer 38-letnega Japonca, ki je štiri leta po poskusu samomora z glifosatom razvil znake atipičnega parkinsonizma (71).

ZAKLJUČEK

MSA je za zdaj še neozdravljiva bolezen, ki hitro napreduje, zdravimo jo le simptomatsko. Ugodna je zgodnja diagnostika, saj tako lahko omilimo vsaj simptome in tako izboljšamo kakovost življenja pacientov. Pri MSA gre za atipični parkinsonizem, pri katerem je dodatna značilnost avtonomna disfunkcija. V prikazanem primeru je potrebno poudariti pomen dolgotrajne izpostavljenosti herbicidu glifosatu, ki je v dotičnem primeru najverjetneje glavni dejavnik tveganja za razvoj MSA.

LITERATURA

- Poewe W, Stankovic I, Halliday G, Meissner WG, Wenning GK, Pellecchia MT, et al. Multiple system atrophy. *Nature Reviews Disease Primers* 2022 8:1 [Internet]. 2022 Aug 25 [cited 2024 Dec 6];8(1):1–21. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-022-00382-6>
- Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-System Atrophy. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Jan 15 [cited 2024 Dec 1];372(3):249–63. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1311488>
- Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The Movement Disorder Society Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Movement Disorders*. 2022 Jun 1;37(6):1131–48.
- Matsushima M, Yabe I, Sakushima K, Kanatani Y, Nishimoto N, Matsuoka T, et al. Multiple system atrophy in Hokkaido, Japan: a prospective registry study of natural history and symptom assessment scales followed for 5 years. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Feb 8 [cited 2024 Dec 6];11(2):e045100. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7871682/>
- Tokuhashi Y, Watanabe S, Yoshikawa H. Changes in clinical features of multiple system atrophy in Japan. *Clin Park Relat Disord*. 2020 Jan 1;3:100054.
- Kaplan S. Prevalence of multiple system atrophy: A literature review. *Rev Neurol (Paris)*. 2024 May 1;180(5):438–50.
- Tseng FS, Foo JQX, Mai AS, Tan EK. The genetic basis of multiple system atrophy. *Journal of Translational Medicine* 2023 21:1 [Internet]. 2023 Feb 10 [cited 2024 Dec 6];21(1):1–15. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-023-03905-1>
- Collaboration TMSAR. Mutations in COQ2 in Familial and Sporadic Multiple-System Atrophy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 Jul 18 [cited 2024 Dec 6];369(3):233–44. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1212115>
- Kuo MC, Lu YC, Tai CH, Soong BW, Hu FC, Chen ML, et al. COQ2 and SNCA polymorphisms interact with environmental factors to modulate the risk of multiple system atrophy and subtype disposition. *Eur J Neurol* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2024 Dec 6];29(10):2956–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35748722/>
- Jackson L, Coon EA, Ahlskog JE, Bower JH, Sandroni P, Benarroch EE, et al. Earlier age of onset in multiple system atrophy with smoking and heavy alcohol use. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Dec 6];66:212–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327626/>
- Tseng FS, Deng X, Ong YL, Li HH, Tan EK. Multiple System Atrophy (MSA) and smoking: a meta-analysis and mechanistic insights. *Aging* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Dec 6];12(21):21959–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33161394/>
- Teil M, Dovero S, Bourdenx M, Arotcarena ML, Camus S, Porras G, et al. Brain injections of glial cytoplasmic inclusions induce a multiple system atrophy-like pathology. *Brain* [Internet]. 2022 Apr 29 [cited 2024 Dec 10];145(3):1001–17. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awab374>
- Jellinger KA. Multiple system atrophy: An oligodendroglioneuronal synucleinopathy. *Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2018 Sep 26 [cited 2024 Dec 10];62(3):1141–79. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JAD-170397>
- Visanji NP, Collingwood JF, Finnegan ME, Tandon A, House E, Hazrati LN. Iron deficiency in parkinsonism: region-specific iron dysregulation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Parkinsons Dis* [Internet]. 2013 [cited 2024 Dec 10];3(4):523–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24113558/>
- Dexter DT, Carayon A, Javoy-agid F, Agid Y, Wells FR, Daniel SE, et al. Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* [Internet]. 1991 Aug [cited 2024 Dec 10];114 (Pt 4)(4):1953–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1832073/>
- Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. *Glia* [Internet]. 2009 [cited 2024 Dec 10];57(5):467–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18837051/>
- Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: New thoughts about pathogenesis. *Movement Disorders* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2024 Dec 10];29(14):1720–41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mds.26052>
- Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: A multicentre study. *Brain*. 2019;142(3).
- Postuma RB, Iranzo A, Högl B, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Manni R, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter study. *Ann Neurol*. 2015;77(5).
- Coon EA, Mandrekar JN, Berini SE, Benarroch EE, Sandroni P, Low PA, et al. Predicting phenoconversion in pure autonomic failure. *Neurology*. 2020;95(7).
- Singer W, Berini SE, Sandroni P, Fealey RD, Coon EA, Suarez MD, et al. Pure autonomic failure: Predictors of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology*. 2017;88(12).

22. Giannini G, Calandra-Buonaura G, Asioli GM, Cecere A, Barletta G, Mignani F, et al. The natural history of idiopathic autonomic failure: The IAF-BO cohort study. *Neurology*. 2018;91(13).
23. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Biaggioni I, Low PA, Singer W, et al. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Ann Neurol*. 2017;81(2).
24. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology [Internet]*. 2016 Feb 9 [cited 2024 Dec 10];86(6):566–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26764028/>
25. Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain [Internet]*. 2002 [cited 2024 Dec 10];125(5):961–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11960886/>
26. Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann JD. Multiple system atrophy of the cerebellar type: clinical state of the art. *Mov Disord [Internet]*. 2014 [cited 2024 Dec 10];29(3):294–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615754/>
27. Kaindlstorfer C, Granata R, Wenning GK. Tremor in Multiple System Atrophy – a review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2013;3(0).
28. Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Köllensperger M, Diem A, Ndayisaba JP, et al. The European Multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG). In: *Journal of Neural Transmission*. 2005.
29. Chen R, Ashby P, Lang AE. Stimulus-sensitive myoclonus in akinetic-rigid syndromes. *Brain*. 1992;115(6).
30. Salazar G, Valls-Solé J, Martí MJ, Chang H, Tolosa ES. Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy. *Movement Disorders*. 2000;15(1).
31. Steiger MJ, Pires M, Scaravilli F, Quinn NP, Marsden CD. Hemiballism and chorea in a patient with parkinsonism due to a multisystem degeneration. *Movement Disorders*. 1992;7(1).
32. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. A review of 117 cases. *J Neurol Sci*. 1982;53(2).
33. Bloch F, Pichon B, Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M, Roze E, et al. Urodynamic analysis in multiple system atrophy: Characterisation of detrusor-sphincter dyssynergia. *J Neurol*. 2010;257(12).
34. Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, Josephs KA, Sangha H, Kilford L, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: Clinicopathological correlations. *Brain*. 2004;127(12).
35. Wenning GK, Shlomo Y Ben, Magalhães M, Danie SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy: An analysis of 100 cases. *Brain*. 1994;117(4).
36. Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, Liu R, Asahina M, Yamaguchi K, et al. Colonic transit time, sphincter EMG, and rectoanal videomanometry in multiple system atrophy. *Movement Disorders*. 2004;19(8).
37. Claassen DO, Josephs KA, Ahlskog JE, Silber MH, Tippmann-Peikert M, Boeve BF. REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010;75(6).
38. Giannini G, Calandra-Buonaura G, Mastrolilli F, Righini M, Bacchi-Reggiani ML, Cecere A, et al. Early stridor onset and stridor treatment predict survival in 136 patients with MSA. *Neurology*. 2016;87(13).
39. Rekik S, Martin F, Dodet P, Redolfi S, Leu-Semenescu S, Corvol JC, et al. Stridor combined with other sleep breathing disorders in multiple system atrophy: a tailored treatment? *Sleep Med*. 2018;42.
40. Bak TH, Crawford LM, Hearn VC, Mathuranath PS, Hodges JR. Subcortical dementia revisited: Similarities and differences in cognitive function between progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and multiple system atrophy (MSA). *Neurocase*. 2005;11(4).
41. Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG, Bak T, Uttner I, Dubois B, et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2010;133(8).
42. Zhang L, Cao B, Hou Y, Gu X, Wei QQ, Ou R, et al. Fatigue in Patients with Multiple System Atrophy: A Prospective Cohort Study. *Neurology*. 2022;98(1).
43. Schrag A, Sheikh S, Quinn NP, Lees AJ, Selay C, Mathias C, et al. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Movement Disorders*. 2010;25(8).
44. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L, Kempster PA, Holton JL, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain [Internet]*. 2008 May 1 [cited 2024 Dec 14];131(5):1362–72. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/brain/awn065>
45. Low PA, Reich SG, Jankovic J, Shults CW, Stern MB, Novak P, et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: A prospective cohort study. *Lancet Neurol [Internet]*. 2015 Jul 1 [cited 2024 Dec 14];14(7):710–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442215000587/fulltext>
46. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: A prospective European cohort study. *Lancet Neurol [Internet]*. 2013 Mar 1 [cited 2024 Dec 14];12(3):264–74. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1474442212703277/fulltext>
47. Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry [Internet]*. 1992 [cited 2024 Dec 14];55(11):1009–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1469394/>
48. Rascol O, Fabbri M, Poewe W. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease and other movement disorders. *Lancet Neurol [Internet]*. 2021 Dec 1 [cited 2024 Dec 14];20(12):1048–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34678171/>
49. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol [Internet]*. 2019 Jan 1 [cited 2024 Dec 14];149:137–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779811/>
50. Perez-Lloret S, Flabeau O, Fernagut PO, Pavy-Le Traon A, Rey MV, Foubert-Samier A, et al. Current Concepts in the Treatment of Multiple System Atrophy. *Mov Disord Clin Pract [Internet]*. 2015 Mar 1 [cited 2024 Dec 14];2(1):6–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30363880/>
51. Calandra-Buonaura G, Alfonsi E, Vignatelli L, Benarroch EE, Giannini G, Irazo A, et al. Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment. *Parkinsonism Relat Disord [Internet]*. 2021 May 1 [cited 2024 Dec 14];86:124–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839029/>
52. Martinez J, Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Garakani A, Kaufmann H. Impact of depressive symptoms on self-perceived severity of autonomic dysfunction in multiple system atrophy: relevance for patient-reported outcomes in clinical trials. *Clin Auton Res [Internet]*. 2020 Jun 1 [cited 2024 Dec 14];30(3):215–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246226/>
53. Rascol O, Cochen de Cock V, Pavy-Le Traon A, Foubert-Samier A, Thalamas C, Sommet A, et al. Fluoxetine for the Symptomatic Treatment of Multiple System Atrophy: The MSA-FLUO Trial. *Mov Disord [Internet]*. 2021 Jul 1 [cited 2024 Dec 14];36(7):1704–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792958/>
54. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. Vol. 26, *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. 2020.
55. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. Vol. 33, *Movement Disorders*. 2018.
56. Batla A, De Pablo-Fernandez E, Erro R, Reich M, Calandra-Buonaura G, Barbosa P, et al. Young-onset multiple system atrophy: Clinical and pathological features. *Movement Disorders*. 2018;33(7).
57. Tada M, Onodera O, Tada M, Ozawa T, Piao YS, Kakita A, et al. Early development of autonomic dysfunction may predict poor prognosis in patients with multiple system atrophy. Vol. 64, *Archives of Neurology*. 2007.

58. Vergnet S, Hives F, Foubert-Samier A, Payoux P, Fernandez P, Meyer M, et al. Dopamine transporter imaging for the diagnosis of multiple system atrophy cerebellar type. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2025 Feb 14];63:199–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30745212/>
59. Bega D, Kuo PH, Chalkidou A, Grzeda MT, Macmillan T, Brand C, et al. Clinical utility of DaTscan in patients with suspected Parkinsonian syndrome: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Parkinsons Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Feb 14];7(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34031400/>
60. Costas-Ferreira C, Durán R, Faro LRF. Toxic Effects of Glyphosate on the Nervous System: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Dec 14];23(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35562999/>
61. Glyphosate - European Commission [Internet]. [cited 2024 Dec 14]. Available from: https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/approval-active-substances-safeners-and-synergists/renewal-approval/glyphosate_en#why-was-the-approval-of-glyphosate-renewed-in-2023
62. Winstone JK, Pathak K V., Winslow W, Piras IS, White J, Sharma R, et al. Glyphosate infiltrates the brain and increases pro-inflammatory cytokine TNF α : implications for neurodegenerative disorders. *J Neuroinflammation*. 2022 Dec 1;19(1).
63. Bloem BR, Boonstra TA. The inadequacy of current pesticide regulations for protecting brain health: the case of glyphosate and Parkinson's disease. *Lancet Planet Health* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Dec 14];7(12):e948–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2542519623002553/fulltext>
64. Paul KC, Krolewski RC, Lucumi Moreno E, Blank J, Holton KM, Ahfeldt T, et al. A pesticide and iPSC dopaminergic neuron screen identifies and classifies Parkinson-relevant pesticides. *Nature Communications* 2023 14:1 [Internet]. 2023 May 16 [cited 2024 Dec 14];14(1):1–18. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-38215-z>
65. Naraine AS, Aker R, Sweeney I, Kalvey M, Surtel A, Shanbhag V, et al. Roundup and glyphosate's impact on GABA to elicit extended proconvulsant behavior in *Caenorhabditis elegans*. *Scientific Reports* 2022 12:1 [Internet]. 2022 Aug 23 [cited 2024 Dec 14];12(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-17537-w>
66. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2008 9:1 [Internet]. 2008 Jan [cited 2024 Dec 14];9(1):47–59. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrm2308>
67. Bifaroni RMS, Binotti GD, Bruneri KP, Tavares MEA, Ueda RMR, Rossi RC, et al. Neurotoxic effects associated with chronic inhalation and oral exposure to glyphosate-based herbicide IN adult rats. *Toxicol Res (Camb)* [Internet]. 2024 Sep 2 [cited 2024 Dec 14];13(5). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/toxres/tfae148>
68. Hsiao CC, Yang AM, Wang CK, Lin CY. Association between glyphosate exposure and cognitive function, depression, and neurological diseases in a representative sample of US adults: NHANES 2013–2014 analysis. *Environ Res*. 2023 Nov 15;237:116860.
69. Wang G, Fan XN, Tan YY, Cheng Q, Chen S Di. Parkinsonism after chronic occupational exposure to glyphosate. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2011 Jul [cited 2024 Dec 14];17(6):486–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21367645/>
70. Zheng Q, Yin J, Zhu L, Jiao L, Xu Z. Reversible Parkinsonism induced by acute exposure glyphosate. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Dec 14];50:121. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29398490/>
71. Eriguchi M, Iida K, Ikeda S, Osoegawa M, Nishioka K, Hattori N, et al. Parkinsonism Relating to Intoxication with Glyphosate. *Intern Med* [Internet]. 2019 [cited 2024 Dec 14];58(13):1935–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30799335/>

BOLNICA S HEMIHOREO: POSKUS ZDRAVLJENJA Z GLOBOKO MOŽGANSKO STIMULACIJO

Janina Ulbl, Dejan Krajnc

Klinika za nevrologijo, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Horea je hiperkinetična motnja gibanja z nerednimi, nehotenimi zgibki predvsem distalnih delov okončin. Vaskularna horea je najpogostejše posledica možganske kapi ali arteriovenske malformacije v predelu bazalnih ganglijev. Pojavi se lahko akutno ob nastanku vaskularne patologije ali s časovnim zamikom tudi več let. Tipično je prehodne narave. V primeru vztrajanja nehotenih zgibkov jih lahko lajšamo farmakološko. Če simptomatika vztraja in je neodzivna na farmakološko terapijo, je možno tudi kirurško zdravljenje z globoko možgansko stimulacijo (GMS). V prispevku je predstavljena 77-letna bolnica z akutno nastalo desnostransko hemihoreo-hemibalizmom. Le-ta je bila posledica lezije v mezencefalonu levo, ki je bila opredeljena kot krvavitev iz kavernoma. Glede na visoko funkcionalno prizadetost in farmakorezistentno stanje smo se odločili za poskus zdravljenja z HMS. Elektrodi sta bili vstavljeni kontralateralno v predel notranjega dela globusa palidusa (GPi) in ventralnega intermedialnega jedra talamusa (ViM). Učinek lezije je bil ugoden, sam učinek HMS bo zaradi zakasnjene nastopa treba ocenjevati v daljšem časovnem obdobju.

Namen prispevka je predstaviti bolnico s farmakorezistentno hemihoreo-hemibalizmom, kjer je bil opravljen poskus zdravljenja z globoko možgansko stimulacijo.

Ključne besede: Vaskularne diskinezije, horea, kavernom, globoka možganska stimulacija, HMS.

UVOD

Horea je hiperkinetična motnja gibanja, za katero so značilni neredni, nehoteni zgibki predvsem distalnih delov okončin, lahko tudi obraza in trupa. Zgibki imajo tipično relativno visoko frekvenco in nizko amplitudo (1). S tem se razlikujejo od balizma, za katerega so značilni bolj počasni zgibki proksimalnih delov okončin z večjo amplitudo. Atetozu prav tako kot horea prizadene distalne dele okončin, vendar so zgibki bolj ritmični in počasnejši. Nehoteni gibi lahko imajo značilnosti kombinacije več različnih hiperkinetičnih motenj gibanja. V takih primerih lahko za opredelitev uporabimo sestavljen izraz (npr. horeoatetozu ali horea-balizem) (1).

Etiološko ločimo primarno oz. dedno horeo, ki je posledica genetske motnje, in sekundarno oz. pridobljeno horeo, ki nastane zaradi drugih vzrokov. Prva je praviloma obojestranska in kronična, medtem ko sekundarna horea pogosteje nastane subakutno do akutno in je pogosteje enostranska (1). Najpogostejša dedna bolezen, pri kateri se pojavlja horea, je Huntingtonova bolezen. Po pogostosti sledijo bolezni, povzročene z mutacijo gena C9ORF72 (2). Najpogostejši vzrok pridobljene horee pri odraslih predstavljajo z levodopo povzročene diskinezije. Drugi pridobljeni vzroki horee so neoplazma v predelu bazalnih ganglijev, metabolne motnje (hiperglikemija, hipotiroidizem, elektrolitske motnje), infekcijski vzroki (meningitis, encefalitis, nevroborelijoza, nevrosifilis in drugi) ter avtoimune bolezni (antifosfolipidni sindrom, Hashimotova encefalopatija, sarkoidoza, Sjögrenova bolezen in drugi) (2).

Možen pridobljen vzrok predstavlja tudi vaskularna patologija (ishemična ali hemoragična možganska kap, arteriovenska malformacija), ki v izolirani obliki ter akutni pojavitvi predstavlja t. i. kameleona možganske kapi (3). Vaskularne motnje gibanja v širšem smislu delimo na hipokinetične motnje, kamor uvrščamo parkinsonizem, in hiperkinetične motnje oz. diskinezije, kamor spadajo horeatične diskinezije, distonije in tremor, mioklonus ter asteriksiz (4). Prevalenca motenj gibanja pri možganski kapi je ocenjena na 1–4 % (3). Pri diskinezijah po možganski kapi gre pogosto za kombinacijo različnih hiperkinetičnih motenj gibanja. Najpogostejša vaskularna motnja gibanja je hemihorea-hemibalizem, tipično je prizadeta kontralateralna stran telesa (3).

Motnje gibanja se lahko pojavljajo pri vaskularnih lezijah v različnih anatomskih strukturah v možganih. Najpogosteje jih povezujemo z lezijami v bazalnih ganglijih, srednjih možganih in talamusu, redkeje tudi v subtalamičnem jedru, coroni radiati, ponsu in možganski skorji (5,6). Zgolj pri manjšini bolnikov (približno 1 %) z možgansko kapjo v bazalnih ganglijih se dejansko pojavi motnja gibanja, ki jo lahko povežemo z lezijo v specifični anatomski lokaciji. Razlogi za to so domnevno v nevroplastičnosti bazalnih ganglijev, kompenzatornih mehanizmih in predispoziciji posameznika (6). Poudariti je treba tudi, da ne moremo preprosto sklepati na vrsto diskinezije iz same anatomske lokacije lezije znotraj motoričnega sistema. Lezije na različnih lokacijah lahko namreč povzročajo klinične slike iste diskinezije, po drugi strani pa sama prisotnost lezije v določeni anatomski strukturi ne pomeni nujno klinične manifestacije v obliki motnje gibanja (5,6).

Za razumevanje nastanka horee in drugih hiperkinetičnih motenj gibanja vaskularne etiologije je potrebno poznavanje anatomske-fizioloških osnov. Bazalne ganglije tvorijo subkortikalna jedra telencefalona s predvsem motorično funkcijo. Sestavljajo jih corpus striatum (tega tvorita nucleus caudatus in nucleus lentiformis; ta obsega globus palidus in putamen). Funkcionalno povezane strukture sta dve jedri mezencefalona (substantia nigra in nucleus ruber) ter subtalamično jedro diencefalona (7).

V poenostavljenem smislu delovanje bazalnih ganglijev prikažemo s kortiko-striato-palido-talamo-kortikalno povratno zanko. Možganska skorja pošlje ekscitatorni signal za gib v striatum. Le-ta inhibira palidum, ta pa inhibira talamus. Od striatuma potekata dve ločeni poti do paliduma. Prva je direktna pot (»pojdi«), ki poteka do globusa palidusa internusa; druga je indirektna (»stoj«), ki gre do globus palidusa externusa in nato preko subtalamičnega jedra prav tako do globusa palidusa internusa. Med motorično aktivnostjo striatum inhibira palidum, da le-ta preneha zavirati talamus. Nato lahko talamus ekscitira motorični del korteksa, kar rezultira v gibu. V tem procesu sodelujejo nevrottransmiterji z inhibitorno funkcijo (GABA, γ -aminomaslena kislina) ter ekscitatorno funkcijo (glutamat) in nevromodulatorji (dopamin in acetilholin). Prav zato v terapevtske namene za lajšanje vaskularnih diskinezij uporabljamo dopaminergične modulatorje (7,8).

Tipično mesto lezije pri hemibalizmu je subtalamično jedro, pri hemihorei pa v striatumu ali talamusu (3). Predvideva se, da lezija povzroči premajhno aktivnost indirektna poti (oz. prekomerno aktivnost direktna poti).

Posledica je zmanjšana inhibicija paliduma na talamus. Ob odsotnosti inhibitornega delovanja talamusa na korteks se pojavijo nehoteni gibi, ki so sicer zavrti (3,9).

Obstaja velika časovna variabilnost pri času nastanka motnje gibanja po možganski kapi: le-ta se lahko pojavi akutno ali celo z do nekajletnim zamikom. Akutna možganska kap se lahko sama po sebi izrazi s čisto hemihoreo-hemibalizmom. Dodatno pogosto ugotavljamo še vsaj blago hemiparezo, ki lahko v začetni fazi nekoliko prikrije samo diskinezijo. Le-ta ob izboljševanju pareze postane bolj izrazita. Za horeo in druge diskinezije vaskularne etiologije je značilno, da v večini primerov spontano izzvenijo v nekaj tednih do mesecih ob rehabilitaciji (3). Prav zaradi tega dolgotrajna farmakoterapija ni potrebna oz. je potrebna le prehodno. V osnovi je potreben dober nadzor nad dejavniki tveganja za možgansko-žilne bolezni. Za simptomatsko terapijo horee so najbolj učinkovita zdravila iz skupine zaviralcev dopaminskih D2 receptorjev. Za lajšanje horeatičnih zgibkov se uporabljajo antipsihotiki prve generacije, kot je haloperidol. Ob dopaminergični blokadi obstaja tveganje za razvoj akutne distonične reakcije in z zdravili povzročene parkinsonizma (4). V izogib tovrstnim neželenim učinkom lahko uporabljamo antipsihotike druge generacije, kot so olanzapin, aripiprazol, risperidon in kvetiapin (za lajšanje horee učinkovit le v visokih odmerkih). Za terapijo horee imajo potencial tudi učinkovine, ki znižajo raven dopamina. Med njimi so zaviralci presinaptičnega monoaminskega transporterja tipa 2 (VMAT2), kot je tetrabenazin (4,8).

V literaturi so opisani tudi primeri kirurškega zdravljenja farmakorezistentne horee s palidotomijo in globoko možgansko stimulacijo (GMS). O kirurškem načinu zdravljenja je smiselno razmišljati, kadar gre za težjo obliko diskinezije, ki bolnika funkcionalno ovira, ko odziv na farmakoterapijo ni zadovoljiv oz. uporabo zdravil omejujejo njihovi neželeni učinki in kadar motnja gibanja vztraja dlje časa (10). V literaturi je orientacijska časovna meja vsaj leto dni. Izbor primernih kandidatov za poskus zdravljenja horeatičnih diskinezij z HMS je lahko zahteven. Etiologija diskinezij je raznolika, izkušnje s tovrstnim zdravljenjem so relativno omejene, prav tako pa je samo motnjo gibanja težko objektivizirati zaradi pomanjkanja standardiziranih ocenjevalnih lestvic (10). V praksi se za opredelitev horee uporablja motorični del lestvice za oceno Huntingtonove bolezni (angl. *Unified Huntington's Disease Rating Scale*) (11), kar smo uporabili tudi na primeru naše bolnice.

V preglednem članku iz leta 2023 navajajo 11 primerov uporabe HMS pri horei-balizmu različne etiologije tako vaskularne kot hiperglikemične in infekcijske (10). Pri večini je šlo za enostransko stimulacijo notranjega dela globusa palidusa (GPi), v enem primeru je bila tarča tudi ventralno intermedialno jedro talamusa (ViM). Predvideva se, da se ob stimulaciji GPi modulira njegova inhibitorna aktivnost na talamus. Posledica je manjša ekscitacija korteksa s strani talamusa, kar lahko vodi do zmanjšanja nehotenih gibov (3,10).

Težava HMS pri zdravljenju hiperkinetičnih motenj gibanja je, da je učinek v veliki meri nepredvidljiv in se lahko pojavi z nekajmesečnim zamikom. Samo višanje jakosti stimulacije lahko ovira pojav stranskih učinkov, kot sta disartrijska in parestezijska, zaradi draženja sosednjih struktur. Parametri stimulacije HMS so v omenjenih primerih variirali med 0,8–4,5 V (amplituda), 60–210 μ s (pulzna širina) in 60–160 Hz (frekvenca). Izmed 11 predstavljenih je zgolj pri enem prišlo do popolne resolucije simptomov, pri ostalih so opažali signifikantno izboljšanje v obdobju od enega tedna do enega leta po posegu ob reprogramiranju stimulacije (10).

Namen prispevka je torej predstaviti bolnico s farmakorezistentno hemihoreo-hemibalizmom vaskularne etiologije, kjer je bil opravljen poskus zdravljenja z globoko možgansko stimulacijo.

OSREDNJI DEL – PREDSTAVITEV PRIMERA

77-letna desnična gospa z arterijsko hipertenzijo, hiperlipidemijo in atrijsko fibrilacijo na antikoagulantni terapiji je bila v nevrološki obravnavi zaradi akutno nastalih nehotenih zgibkov desnih okončin. Šlo je za horeatične zgibke desnih okončin, občasno so bili prisotni tudi elementi balizma. Zgibki so bili intermitentni z akcijsko komponento, okrepili so se ob psihofizični obremenitvi. Prvo CT-slikanje glave ni pokazalo akutnih patoloških sprememb v možganovini. Kasnejše MR-slikanje glave je pokazalo lezijo velikosti do 16 mm v področju mezencefalona levo, ki je najverjetneje predstavljalo krvavitev iz kavernoma (venski angioma). Glede na anatomsko lokacijo ob notranjem subtalamičnem jedru levo je omenjena lezija bila simptomatska. Ob visoki stopnji suma na vaskularni vzrok smo v terapijo uvedli haloperidol, po katerem ni prišlo do bistvenega izboljšanja zgibkov. Farmakoterapevtsko smo

haloperidol titrirali do odmerka 3-krat 10 mg dnevno, dodali smo tetrabenazin do 2-krat 50 mg, prejela je tudi diazepam v odmerku 3-krat 5 mg dnevno. Ob tem je prišlo zgolj do blagega izboljšanja zgiebkov, predvsem na račun hitrosti, ne pa tudi obsega. Bolnica je poročala o neželenih učinkih v smislu depresivnega razpoloženja, apatije in omotice. Nehoteni zgiebki so jo močno funkcionalno ovirali in so ob rednih vračanjih na kontrole trajali več kot leto dni. Konzilij nevrologov, nevrokirurgov in nevroradiologov je glede na funkcionalno prizadetost predlagal poskus zdravljenja z GMS. Za operacijo same lezije se glede na tveganost posega nismo odločili. Z namenom povečanja možnosti uspeha stimulacije je bila opravljena levostranska stimulacija notranjega dela globusa palidusa (GPi) in ventralnega intermedialnega jedra talamusa (ViM).

Pred operacijo so bila postopno ukinjena vsa zdravila, ki jih je prejela z namenom blažitve nehotenih zgiebkov. Intenzivnost zgiebkov smo ocenili z motoričnim delom lestvice za oceno Huntingtonove bolezni (angl. *Unified Huntington's Disease Rating Scale*, UHDRS), in lestvico za oceno nehotenih zgiebkov (angl. *Abnormal Involuntary Movement Scale*, AIMS). Pred operacijo je na motoričnem delu lestvice UHDRS prejela 7 točk in na lestvici AIMS 17 točk. Stanje smo s privolitvijo bolnice večkrat videodokumentirali. Operacija je potekala po standardnem postopku v budnem stanju s pomočjo slikovne, elektrofiziološke in klinične kontrole. Med intraoperativno stimulacijo jasnega ugodnega učinka nismo izzvali, je bil pa prag za stranske učinke v vseh pregledanih tarčah ugoden. Med in neposredno po posegu se je začel kazati učinek lezije, kar je v naslednjih 3 tednih izzvenelo do stopnje predhodne prizadetosti.

Tri tedne po operativnem posegu je bilo opravljen monopolarni pregled vseh kontaktov obeh elektrod, pri čemer ponovno nismo zaznali takojšnjega učinka na stimulacijo. Bolnici smo vključili monopolarni način stimulacije v področju jedra GPi. Po vklopu GMS smo intenzivnost zgiebkov ponovno ocenili z lestvicami. Na motoričnem delu UHDRS je prejela 5 točk in na AIMS 11 točk, kar kaže na blago izboljšanje glede na stanje pred operativnim posegom. Pri bolnici smo predvideli redne kontrole.

ZAKLJUČEK

V prispevku je predstavljena 77-letna bolnica s hemihoreo, ki je bila posledica akutne krvavitve iz kavernoma v področju peri-subtalamičnega dela mezencefalona. Glede na slabo učinkovitost medikamentozne terapije je bila pri bolnici opravljena GMS kontralateralnega GPi in ViM jedra. Ob ugodnem učinku lezije čakamo na odložen oz. zakasnen učinek po vklopu možganske stimulacije. GMS je možna terapevtska metoda za farmakorezistentno obliko hiperkinetičnih motenj gibanja vaskularne etiologije, kot je hemihorea.

LITERATURA

1. Stimming Furr E, Bega D. Chorea Review Article. *Continuum* (Minneapolis, Minn). 2022;28(5, Movement Disorders):1379–408.
2. Cardoso F. Non-degenerative Chorea. In: Burn D, editor. *Oxford Textbook of Movement Disorders*. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 2013. p. 231–40.
3. Nakawah MO, Lai EC. Post-stroke dyskinesias. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016 Nov;Volume 12:2885–93.
4. Fahn S, Jankovic J, Hallet M. Clinical overview and phenomenology of movement disorders. In: *Principles and Practice of Movement Disorders*. Third. Elsevier; 2022. p. 1–51.
5. Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in cerebrovascular disease. *Lancet Neurol*. 2013 Jun;12(6):597–608.
6. Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: The Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci*. 1997 Mar;146(2):109–16.
7. Bähr M, Frotscher M, Duus P. Duus' topical diagnosis in neurology : anatomy, physiology, signs, symptoms. Thieme; 2012.
8. Siniscalchi A, Gallelli L, Labate A, Malferrari G, Palleria C, De Sarro G. Post-stroke Movement Disorders: Clinical Manifestations and Pharmacological Management. *Curr Neuropharmacol*. 2012 Sep 1;10(3):254–62.
9. Krajnc D. Vaskularne motnje gibanja. In: *Sodobni pogledi na možgansko kap*. Maribor: Univerzitetni klinični center, Oddelek za nevrološke bolezni; 2018. p. 173–91.
10. Masood Z, Domino JS, Gragg A, Burchiel K, Kinsman M, Sharma VD. Deep Brain Stimulation for the Treatment of Hemichorea: Case Series and Literature Review. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*. 2023;13(1).
11. Unified Huntington's disease rating scale: Reliability and consistency. *Movement Disorders*. 1996 Mar 4;11(2):136–42.

