

# Spinocerebelarne ataksije

---

**Rozić, Matea**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:568944>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-20**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Rozić**

# **Spinocerebelarne ataksije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Rozić**

# **Spinocerebelarne ataksije**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2015.**

Diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Srđane Telarović, spec. neur. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## **POPIS KRATICA**

<b>AD</b>	autosomno dominantno
<b>AR</b>	autosomno recesivno
<b>DRPLA</b>	dentatorubralna-palidoluisianska atrofija
<b>EA</b>	Epizodna ataksija
<b>FA</b>	Friedreichova ataksija
<b>HB</b>	Huntingtonova bolešt
<b>MJB</b>	Machado– Joseph-ova bolešt
<b>MR</b>	magnetska rezonanca
<b>MSA</b>	multisustavna atrofija
<b>SCA</b>	spinocerebelarna ataksija

## SADRŽAJ

<b>1. SAŽETAK</b>	
<b>2. SUMMARY</b>	
<b>3. UVOD</b> .....	<b>1</b>
3.1 DEFINICIJA ATAKSIJE.....	1
3.2 PODJELA CEREBELARNIH ATAKSIJA .....	1
3.2.1 AUTOSOMNO RECESIVNE ATAKSIJE.....	3
3.2.2 AUTOSOMNO DOMINANTNE ATAKSIJE.....	3
3.3 DEFINICIJA SPINOCEREBELARNIH ATAKSIJA .....	4
<b>4. PREVALENCIJA SCA</b> .....	<b>4</b>
<b>5. KLINIČKA SLIKA SCA</b> .....	<b>6</b>
5.1 CEREBELARNI SIMPTOMI.....	6
5.2 EKSTRACEREBELARNI SIMPTOMI .....	7
5.3 DOB NASTUPA I TRAJANJE SCA.....	8
<b>6. GENSKA PODLOGA SCA</b> .....	<b>9</b>
6.1 GENOTIPSKA HETEROGENOST .....	9
6.2. FENOTIPSKA HETEROGENOST .....	10
6.3 ANTICIPACIJA.....	10
<b>7. DIJAGNOSTICIRANJE SCA</b> .....	<b>11</b>
7.1 ANAMNEZA .....	11
7.2 FIZIKALNI PREGLED I RADIOLOŠKE PRETRAGE.....	13
7.3 GENETIČKO TESTIRANJE.....	15
<b>8. PODJELA SCA</b> .....	<b>17</b>
8.1.HARDINGOVA KLASIFIKACIJA .....	17
8.2. SCA (1- 31, DRPLA).....	17
<b>9. TERAPIJA SCA</b> .....	<b>28</b>
<b>10. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>30</b>
<b>11. ZAHVALE</b> .....	<b>31</b>
<b>12. LITERATURA</b> .....	<b>32</b>
<b>13. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>45</b>

# 1. SAŽETAK

**Naslov rada:** Spinocerebelarne ataksije

**Autor:** Matea Rozić

Spinocerebelarne ataksije (SCA) su heterogena grupa dominantno nasljednih bolesti karakteriziranih cerebelarnom ataksijom i mnoštvom dodatnih cerebelarnih i ekstracerebelarnih simptoma. Ataksija je simptom, a ne specifična bolest ili dijagnoza, a očituje se slabom koordinacijom pokreta. Uz mali mozak u većini SCA najčešće je zahvaćena kralježnička moždina te se zbog toga i nazivaju tim imenom. Osim malog mozga i kralježničke moždine bolešću mogu biti zahvaćeni bazalni gangliji, piramidalni sustav, produžena moždina i periferni živčani sustav. Uzrokovane su različitim genskim mutacijama od kojih je najčešća ekspanzija CAG tripleta u genima za protein nazvan ataksin. Mutacije pokazuju izrazitu sklonost anticipaciji, tj. pogoršavanju simptoma u idućim generacijama. SCA spadaju u skupinu rijetkih bolesti čija je prevalencija 3-4,2/ 100.000. Postoji najmanje 30 različitih tipova SCA, a nazvane su redoslijedom otkrivanja bolesti. SCA 9 i 24 još nisu identificirane. Kod većine njih simptomi se javljaju u odrasloj dobi i uglavnom sporo progrediraju. Najčešći tip je SCA 3, a prevalencija pojedinih SCA ovisi o geografskom području. Kliničke slike pojedinih ataksija izrazito se preklapaju i zbog toga je konačna dijagnoza moguća jedino genetičkim testom. Ne postoji kauzalno i posve učinkovito liječenje, no simptomatska terapija olakšava brojne simptome bolesti.

**Ključne riječi:** ataksije, spinocerebelarne, cerebelarna ataksija, ataksin

## 2. SUMMARY

**Title:** Spinocerebellar ataxias

**Author:** Matea Rozić

Spinocerebellar ataxias (SCA) are a heterogeneous group of autosomal dominant diseases characterized by cerebellar ataxia in association with many cerebellar and extracerebellar symptoms. Ataxia is a symptom, not a specific disease or diagnosis and it is presented with weak coordination of movement. With cerebellum, the most common affected structure in SCA is the spinal cord and that is why they are called by that name. Beside cerebellum and the spinal cord, the disease can affect basal ganglia, pyramidal system, brainstem and peripheral nervous system. SCA are caused by different gene mutations among which the most common is the CAG trinucleotide repeat in genes for protein called ataxin. These mutations shows great tendency for anticipation, which means increasing the symptoms in subsequent generation. They belong to a group of rare diseases with the prevalence of 3-4,2/100.000. There are at least 30 different types of SCA and they are called by the order of identification. Most of the SCA usually have adult-onset. The most common type is SCA 3, and the prevalence of each SCA depends on the geographic area. Clinical findings of different SCA overlap and that is why the diagnosis is possible only with a genetic test. There is no causal and efficient therapy for SCA, but supportive therapy reduces many symptoms of the disease.

**Key words:** ataxia, spinocerebellar ataxias, cerebellar ataxia, ataxin



### **3. UVOD**

#### 3.1 DEFINICIJA ATAKSIJE

Ataksija je simptom, a ne specifična bolest ili dijagnoza (O' Sullivan Smith et al. 2004). To je skup poremećaja u izvođenju voljnih pokreta uzrokovan bolestima i ozljedama malog mozga, proprioceptivnog sustava ili vestibularnog sustava. Mali mozak zaslužan je za nadzor snage i točne vremenske usklađenosti započinjanja i prekidanja pokreta. Ovisno o tome koji su dijelovi malog mozga zahvaćeni degeneracijom (i u kojoj mjeri), takva neusklađenost može pogoditi mišiće trupa te uzrokovati trunkalnu ataksiju (prilikom oštećenja vestibulocerebeluma), mišiće udova i ataksiju udova (oštećenjem cerebelarnih hemisfera), a kada zahvati dišne mišiće i mišiće grkljana, jezika i usta nastaje ataksija govora. Osim takve, cerebelarne ataksije, razlikujemo i senzornu ataksiju (ataksiju uzrokovanu oštećenjem proprioceptivnog poremećaja), te vestibularnu ataksiju (ataksiju uzrokovanu oštećenjem vestibularnog sustava).

#### 3.2 PODJELA CEREBELARNIH ATAKSIJA

Tri su glavne kategorije cerebelarnih ataksija. To su nasljedne, stečene i nenasljedne-degenerativne (Klockgether & Paulson 2011). U Tablici 1 prikazana je klasifikacija ataksija. Nasljedne ataksije mogu se nasljeđivati autosomno dominantno, autosomno recesivno, x-vezano ili mitohondrijskim nasljeđivanjem (Klockgether & Paulson 2011; Jayadev & Bird 2013). Stečene ataksije najčešće su rezultat nekog žarišnog oboljenja malog mozga, kao što su ozljede, tumori, infarkti, krvarenja i demijelinizacijske bolesti. Nenasljedne-degenerativne ataksije su neurodegenerativne ataksije koje se najčešće javljaju u starijoj životnoj dobi, a etiologija im još uvijek nije poznata.

Tablica 1. : Klasifikacija ataksija. Prema : Klockgether & Paulson 2011.

<p><b>1. NASLJEDNE ATAKSIJE</b></p> <p>1.1 Autosomno recesivne</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1.1.1 Friedreichova ataksija</li><li>1.1.2 Teleangiektatična ataksija</li><li>1.1.3 Ataksija sa okulomotoričkom apraksijom tip 1 ( AOA1)</li><li>1.1.4 Ataksija sa okulomotoričkom apraksijom tip 2 ( AOA2)</li><li>1.1.5 Spastična ataksija Charlevoix- Saguenay ( ARSACS)</li><li>1.1.6 Ataksija sa deficijencijom vitamina E</li><li>1.1.7 Marinesco- Sjörgeren sindrom ( MMS)</li><li>1.1.8 Autosomno recesivna ataksija sa POLG mutacijama ( MIRAS,SANDO)</li><li>1.1.9 Cerebrotendinozna ksantomatoza (CTX)</li><li>1.1.10 Refsumova bolest</li><li>1.1.11 Abetalipoproteinemija</li><li>1.1.12 Druge autosomno recesivne ataksije</li></ul> <p>1.2 Autosomno dominantne</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1.2.1 Spinocerebelarne ataksije (SCA)</li><li>1.2.2 Epizodne ataksije (EA)</li></ul> <p>1.3 X- vezane</p> <ul style="list-style-type: none"><li>1.3.1 Ataksija/ tremor sindrom vezan uz fragilni x kromosom</li><li>1.3.2 Druge x-vezane ataksije</li></ul> <p>1.4 Mitohondrijske ataksije</p>
<p><b>2. NENASLJEDNE DEGENERATIVNE ATAKSIJE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>2.1 Multisustavna atrofija, cerebelarni tip ( MSA-C)</li><li>2.2 Sporadična ataksija odrasle dobi nepoznatog uzroka (SAOA)</li></ul>
<p><b>3. STEČENE ATAKSIJE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>3.1 Alkoholna cerebelarna degeneracija</li><li>3.2 Ataksija zbog drugih toksičnih uzroka</li><li>3.3 Ataksija zbog vitaminske deficijencije</li><li>3.4 Paraneoplastična cerebelarna degeneracija</li><li>3.5 Druge imunološke ataksije</li><li>3.6 Ataksija u kroničnoj CNS infekciji</li><li>3.7 Superficialna sideroza</li></ul>

### 3.2.1. AUTOSOMNO RECESIVNE ATAKSIJE

Najčešća autosomno recesivna ataksija je Friedreichova ataksija (FA) sa prevalencijom od 1/30-50.000 (Pandolfo 2008; Jayadev & Bird 2013). Uzrokovana je mutacijom FRDA gena koji kodira bjelančevinu frataksin. Obično se ne javlja prije 25. godine, ali iznimke mogu postojati i tada se naziva ili kasna FA (LOFA- *late onset* FA) ili vrlo kasna FA (VLOFA- *very late onset* FA) (Brinar et al. 1999; Jayadev & Bird 2013). Kliničke manifestacije bolesti kombinacija su cerebelarnih i osjetnih simptoma, a ataksija trupa obično je prvi prepoznati simptom. Bolest je progresivna i nakon 10-15 godina pacijenti obično završe u invalidskim kolicima (Embirucu et al. 2009; Jayadev & Bird 2013).

Druge autosomno recesivne ataksije navedene su u Tablici 1.

### 3.2.2. AUTOSOMNO DOMINANTNE ATAKSIJE

U skupini autosomno dominantnih ataksija nalazi se velika skupina SCA, koje su opisane u daljnjem tekstu.

Osim SCA autosomno dominantne ataksije su i Epizodna ataksija 1 (EA1) i Epizodna ataksija 2 (EA2).

#### EA1

EA1 uzrokovana je mutacijom KCNA1 gena koji kodira jednu vrstu kalcijevog voltažnog kanala (Paulson 2009; Baloh 2012). Bolest obilježavaju kratke epizode ataksije (najčešće trajanja od par minuta) i perzistentna miokimija (Paulson 2009; Graves et al. 2014). Napadi ataksije mogu biti precipitirani naglim pokretima, stresom ili infekcijom, a pacijenti mogu imati upozoravajuće znakove prije napada (VanDyke et al. 1975; Brunt and van Weerden 1990). Najčešće se javlja u djetinjstvu ili adolescenciji, a napadi se uglavnom jave nekoliko puta dnevno (Rajakulendran et al 2007).

## EA2

Ovo je najčešći oblik epizodne ataksije (Jayadev & Bird 2013), a uzrokovana je mutacijom CACNA1A gena koji kodira jednu vrstu kalcijevog voltažnog kanala (Nachbauer et al. 2014). Epizode ataksije duže su od onih u EA1 i mogu trajati satima, a nekada i danima (Paulson 2009). Između napadaja klinička slika može varirati od asimptomatske do progresivnih cerebelarnih simptoma (Nachbauer et al. 2014).

### 3.3 DEFINICIJA SCA

SCA su autosomno dominantne nasljedne ataksije. One čine veliku kompleksnu grupu heterogenih neurodegenerativnih progresivnih poremećaja praćenih degenerativnim promjenama malog mozga, te njegovih aferentnih i eferentnih puteva (Teive 2009, Shakkottai & Vogel 2013). Osim malog mozga, bolešću mogu biti zahvaćeni i drugi dijelovi živčanog sustava i to najčešće leđna moždina i moždano deblo, zbog čega su SCA i dobile ime. Također, neurodegeneracija može zahvatiti i bazalne ganglije, piramidalni sustav, periferni živčani sustav, kao i druge dijelove središnjeg živčanog sustava. Broj poznatih SCA raste velikom brzinom. Danas ih znamo 31, a numerirane su po redoslijedu otkrića mutiranog gena koji uzrokuje bolest, a ne po učestalosti pojedine SCA (Paulson 2009). SCA tipovi 9 i 24 još nisu identificirani i ta dva imena rezervirana su za poremećaje koji tek trebaju biti opisani u literaturi (Teive 2009).

## **4. PREVALENCIJA SCA**

Prevalencija SCA u svijetu iznosi 3-4,2/ 100.000 (Erichsen et al. 2009, Klockgheter & Paulson 2011) i prema trenutnim izvješćima Američkog Nacionalnog instituta za zdravlje i Europske komisije one spadaju u rijetke bolesti (Klockgheter & Paulson 2011). SCA 3

najčešći je tip SCA u svijetu (Lopes- Cendes 1997; Duenas et al. 2006; Teive 2009; Paulson 2009; Ruano et al. 2014 ), a skupa sa SCA 1, 2, 6 i 7 čini 50% svih SCA u svijetu (Jayadev & Bird 2013).Prevalencija tipova 1, 2, 6, 7 i 8 mnogo varira obzirom na etničko podrijetlopa tako određene ataksije imaju različitu prevalenciju u različitim zemljama (Lopes- Cendes 1997; Duenas et al. 2006;Soong 2009; Teive, 2009; Ruano 2014). Obzirom na nasljedni karakter bolesti nije nimalo začuđujuće da određena SCA uglavnom ima najveću incidenciju u onoj zemlji u kojoj je prvi put otkrivena (Soong 2009). Tako je SCA 2 najčešća ataksija na Kubi (Velazquez- Perez et al. 2001), SCA 10 u Meksiku (Matsuura et al. 2002), a SCA 3 na Azurima i u Portugalu (Sequeiros & Coutinho 2001). Tablica 2 pokazuje prevalenciju najčešćih SCA u različitim državama (Teive 2009).

Tablica 2 : SCA -geografske varijacije prevalencije. Prema : Teive 2009.

SCA	PREVALENCIJA
SCA1	Italija, Ujedinjeno Kraljevstvo (UK), Francuska
SCA 2	Kuba, Indija, UK, Francuska, SAD
SCA3	Portugal, Brazil, Njemačka, Japan, Kina
SCA6	Japan, Australija, Njemačka
SCA 7	Švedska, Finska. SAD, Kina
SCA 10	Meksiko, Brazil
Dentatorubropalidoluisianska ataksija (DRLPA)	Japan

## 5. KLINIČKA SLIKA SCA

### 5.1 CEREBELARNI SIMPTOMI SCA

Glavni simptom svih SCA, po kojemu su te bolesti i dobile ime jest sporo ili brzo progresivna ataksija. Kao što je ranije spomenuto, ataksija nije jedan simptom već je skup poremećaja u izvodjenju voljnih pokreta. Tri glavna znaka ataksije su (Judaš & Kostović 1997):

- 1) dismetrija – poremećaji metrike pokreta (podbačaji i prebačaji)
- 2) disdijadokokineza – smanjena sposobnost izvođenja naglih, pravilnih, izmjeničnih pokreta
- 3) razlaganje (dekompozicija) pokreta- pogreške vremenskog uskađivanja komponenti određenih pokreta koje uključuju više zglobova

Sva tri poremećaja nastaju zbog istog temeljnog razloga- patoloških promjena malog mozga. Osim ataksije, u bolestima maloga mozga kao što su i SCA, prisutna je i hipotonija mišića te cerebelarni, akcijski ili intencijski tremor. Zahvaćanjem vestibulocerebeluma, dijela malog mozga zaslužnog za ravnotežu trupa i nadziranje očnih pokreta, u pacijenta sa SCA prisutni su i poremećaji bulbomotorike, ponajviše nistagmus. Nistagmus je u cerebelarnim ataksijama smjernopogledni (Judaš & Kostović 1997; Brinar et al. 1999), a nastaje zbog nemogućnosti malog mozga da informacije iz vestibularnog aparata primjeni za koordinaciju očiju (Judaš & Kostović 1997). Pacijenti sa SCA zbog oštećenja malog mozga hodaju na širokoj osnovi i nesigurnog koraka, a oslabljena im je sposobnost mirnog stajanja te umjesto toga stalno titubiraju ("hod pijanog mornara"). Njihovi pokreti su nekoordinirani i nesigurni – ataktični. U blažim oblicima ili na početku bolesti, ti simptomi ne moraju biti stalno prisutni, ali se mogu pojaviti prilikom hodanja po neravnom tlu ili u slučaju smanjenih proprioceptivnih signala - npr. pri slabom osvjetljenju (Shakkottai & Fogel 2013). Zbog ataksije govora, riječi su im razlomljene u slogove te ih pacijent izgovara isprekidanim, *staccato* ritmom (Judaš & Kostović 1997).

## 5.2 EKSTRACEREBELARNI SIMPTOMI SCA

Osim simptoma oboljenja malog mozga, pacijenti sa SCA pokazuju i simptome zahvaćenosti drugih struktura živčanog sustava. U slučaju da degeneracija zahvaća motoričke jezgre moždanog debla, bit će prisutna atrofija, slabost i fascikulacije mišića jezika, facijalnih mišića i temporalnog mišića. Zahvaćanje piramidalnog sustava, što je često prisutno u SCA 1 i SCA 3 (Jayadev & Bird 2013), može dovesti do spasticiteta i hiperrefleksije, a u slučaju da je neurodegeneracija prisutna i u području bazalnih ganglija, što je pogotovo često kod SCA sa ranijim početkom, pacijenti će imati simptome bradikinezije i generalizirane distonije. Koreja se može manifestirati kod pacijenata sa SCA 17 ili DRPLA (Song & Paulson 2007; Jayadev & Bird 2013), a klinički sindromi povezani sa SCA 2 mogu uključivati parkinsonizam i bolest gornjeg motoneurona (Ross et al. 2001; Van Damme et al. 2011).

Simptomi specifični za pojedinu SCA prikazani su u Tablici 3, a uz pomoć prisutnosti ili odsutnosti određenih simptoma, lakša je odluka za određeno genetičko testiranje bez kojeg je nemoguće postaviti točnu dijagnozu upravo zbog preklapajuće kliničke slike između velikog broja SCA. Neke SCA, npr. SCA 6, imaju tendenciju prezentacije "čisto" cerebelarnih simptoma, bez zahvaćanja piramidalnog puta ili bazalnih ganglija. Iako i čisti cerebelarni oblik bolesti može voditi do stadija koji zahtijeva invalidska kolica, ovakve SCA češće su povezane sa dostizanjem normalnog životnog vijeka (Paulson 2009).

Tablica 3: Fenotipski pokazatelji u pojedinim ataksijama. Prema: Brinar et al. 2009.

Varijabilna životna dob / anticipacija	SCA 1, 2, 3, 7
Samo cerebelarni simptomi	SCA 6, 4, 8, 11
Gubitak vida	SCA 7
Simptomi oštećenja gornjeg motoneurona	SCA 1, 3, 7
Parkinsonizam, koreja, distonija	SCA 3, 17, DRPLA
Posturalni tremor	SCA 6, 12
Sporiji sakadirajući pokreti bulbusa	SCA 2, 7
Nistagmus usmjeren prema dolje	SCA 6
Epileptični napadaj	SCA 10, DRPLA
Mioklonije	SCA 14, DRPLA
Demencije	SCA 1, 17, DRPLA
Epizodna ataksija	SCA 8

### 5.3. DOB NASTUPA I TRAJANJE SCA

U većini SCA prvi simptomi bolesti pojavljuju se nakon 18. godine života i to uglavnom između 20. i 50. godine (Schöls et al. 2004; Duenas et al. 2006; Teive 2009). Sama progresija bolesti također je varijabilna, ali najčešće progrediraju polagano, tijekom desetljeća. Životni vijek može biti jako skraćen u SCA 1, 2, 3 i 7 (Tezenas du Montcel et al. 2012), dok je u nekim SCA posve normalan.



## 6. GENSKA PODLOGA SCA

### 6.1 GENOTIPSKA HETEROGENOST SCA

Tri su glavna mehanizma nastanka mutacija u SCA (Paulson 2009, Teive 2009). To su :

1) ekspanzija CAG tripleta u kodirajućoj regiji gena

SCA 1, 2, 3, 6, 7 te DRPLA uzrokovane su mutacijom u kodirajućoj regiji gena za protein ataksin, uzrokovanoj nestabilnim CAG trinukleotidnim ponavljanjima. Ta ponavljanja prevode se u poliglutaminske sekvence te se zbog toga takve bolesti nazivaju i poliglutaminske bolesti. Mutirani protein ataksin nakuplja se u obliku staničnih inkluzija u različitim stanicama živčanog sustava te na različite načine (ovisno o bolesti i specifičnoj mutaciji) interferira sa staničnim metabolizmom, a najčešće preko ubikvitin-proteazon i *chaperonskog* sustava.

2) ekspanzija nukleotida u nekodirajućim regijama gena

Druga grupa SCA, koja uključuje SCA 8, 10 i 12 uzrokovana je ekspanzijom nukleotida, ali u nekodirajućoj regiji gena za proteine povezane s bolestima. Mutacijama u tim regijama dolazi do promjena u regulaciji tih istih proteina te nastanka bolesti. SCA 8 povezana je s CTG ekspanzijom; SCA 10 s pentanukleotidnim (ATTCT) ponavljanjima; a SCA 12 s promjenama u regulaciji proteina fosfataze 2 (PP2), enzima koji ima važnu ulogu u Purkinjeovim stanicama.

3) konvencionalno nastale mutacije ( delecija, insercija, duplikacija,...)

U trećoj grupi SCA, SCA tip 5, 11, 13, 14, 15 i 27, bolest je uzrokovana različitim mehanizmima kojima nastaju promjene u aminokiselinskom slijedu navedenih proteina:  $\beta$ III spektrin, tau-tubulin kinaza, protein kinaza C, protein za kalijске kanale, fibroblastni faktor rasta 14, inozitol 1,4,5-trifosfatni receptor,....

Iako su različiti mehanizmi nastanka pojedinih bolesti, brojne SCA karakterizira ekstenzivna atrofija malog mozga koja uključuje sve njegove dijelove. Upravo zbog toga, SCA jedne od drugih najviše razlikujemo po zahvaćenosti ostalih dijelova živčanog sustava. Npr., u svih

SCA prisutna je zahvaćenost moždanog debla. Jedina iznimka, SCA 6, "čista" je cerebelarna ataksija za koju je tipična degeneracija Purkinjeovih stanica, ali osim njih gotovo ništa drugo nije zahvaćeno. Zahvaćenost bazalnih ganglija je također česta pojava u brojnim SCA, za razliku od kore velikog mozga koja je zahvaćena samo u nekim SCA, a najviše se primjećuje u SCA 17 (Jayadev & Bird 2013). Degeneracija leđne moždine i perifernog živčanog sustava je također česta pojava u brojnim SCA, a za razliku od toga neke su kliničke prezentacije gotovo patonogmonične za određene SCA, kao što su degeneracija retine u SCA 7 (Jayadev & Bird 2013) te epilepsija u SCA 10 (Jayadev & Bird 2013).

## 6.2 FENOTIPSKA HETEROGENOST

Druga osobitost SCA, osim razlike u genotipu, jest i ogromna razlika u fenotipu kod istog tipa SCA. Ova heterogenost simptoma ponajviše nastaje jer je ekspanzija ponavljajućih regija DNA, koja je uzrok najvećem broju SCA, podložna promjeni svoje veličine. Zbog tendencije mijenjanja broja ponavljajućih tripleta ove se mutacije u literaturi često opisuju kao "dinamične" mutacije. Veće ekspanzije uzrokuju mnogo teži oblik bolesti i raniju pojavu simptoma, a manji broj ponavljajućih tripleta uzrokovat će kasniju pojavnost bolesti i puno slabiji stupanj degeneracije zahvaćenih struktura.

## 6.3 ANTICIPACIJA

Treća osobitost genskog nasljeđivanja SCA je pojava anticipacije. Anticipacija je tendencija pogoršavanja simptoma bolesti unutar obitelji prilikom prenošenja mutacija iz jedne generacije u drugu. Taj zanimljivi klinički fenomen objašnjava se dvjema činjenicama: 1) broj tripleta ima tendenciju povećanja prilikom prenošenja, 2) veći broj ponavljajućih tripleta uglavnom prate teži simptomi. Anticipacija nije tipična za sve oblike SCA, već naravno samo za one uzrokovane ponavljajućim tripletima, a i između njih u jačoj se mjeri primjećuje u

pojedinin bolestima, kao što su npr. SCA 7 i DRPLA (La Spada 1997). U slučaju SCA 7 anticipacija može biti toliko snažna da djeca sa nasljeđenim težim oblikom bolesti mogu umrijeti prije nego što je roditeljima bolest postala simptomatska (Jayadev & Bird 2013). U većini slučajeva anticipacija je snažnija kada se bolest nasljeđuje od oca, no iznimka je SCA 8, kada je ekspanzija CAG ponavljanja veća tijekom transmisije od majke (Jayadev & Bird 2013).

Različiti mehanizmi nastanka mutacija, "slučajne" mutacije, pojava anticipacije i varijacije broja tripleta koji uzrokuju bolest lako mogu objasniti sve veću pojavu bolesti. Naime, velik je broj tzv. intermedijarnog broja ponavljajućih tripleta koji nisu dovoljno veliki da izazovu promjene u fenotipu, ali su dovoljno veliki da postanu temelj za daljnju ekspanziju u idućim generacijama i pojavu bolesti u pojedinca s dotada, naizgled, negativnom obiteljskom anamnezom.

## **7. POSTAVLJANJE DIJAGNOZE SCA**

Dijagnoza SCA postize se uz pomoć anamneze, fizikalnog i neurološkog pregleda, radioloških pretraga i genetičkog testiranja.

### 7.1 ANAMNEZA

U anamnezi je važno prikupiti sve podatke koji bi nam mogli pomoći u razlikovanju jedne ataksije od drugih. Važno je uzeti detaljnu obiteljsku anamnezu zbog utvrđivanja poznatih i uočavanja eventualno neprepoznatih nasljednih ataksija u obitelji. Iz osobne anamneze važno je pronaći podatke koji bi nas uputili na određeni uzrok stečenih ataksija. Za dijagnozu pojedine ataksije jako je važna dob pojavljivanja simptoma te tempo njihove progresije (Tablica 4) (Shakkottai & Vogel 2013).

Tablica 4 : Moguća etiologija ataksije s obzirom na početak simptoma. Prema: Shakkottai & Vogel 2013.

Početak i brzina progresije simptoma	Moguća etiologija
Epizodno	Upalna Genetička Toksična Vaskularna
Akutno	Infektivna Metabolička Toksična Traumatska Vaskularna
Subakutno	Autoimuna Infektivna Upalna Neoplastična Paraneoplastična
Kronično	Autoimuna Degenerativna Genetska Upalna Metabolička Paraneoplastična
Statično	Kongenitalna Ozljede malog mozga

## 7.2 FIZIKALNI PREGLED I RADIOLOŠKE PRETRAGE

Fokus u fizikalnom pregledu treba biti na pronalasku simptoma oboljenja malog mozga, te simptoma ekstracerebelarnih struktura koji su specifični za pojedine tipove ataksija. Pregled započinje pronalaskom simptoma ataksije. Detaljan neurološki pregled sa posebnim naglaskom na ispitivanje funkcije malog mozga, osjeta (posebno propriocepcije) te vestibularnih funkcija esencijalan je za pronalazak tih simptoma. U Tablici 5 prikazani su svi znakovi koji se mogu pronaći u statusu pacijenta sa SCA (Shakkottai & Fogel 2013).

Posebnu pozornost treba pridati i pažljivom pregledu očiju zbog pronalaska raznih poremećaja pokreta očiju jer su takvi prisutni u brojnim ataksijama (Teive 2009). Najčešći od njih, kao što su mijenjanje amplitude i brzine sakadičnih pokreta očiju, smjernopogledni nistagmus, te oslabljen vestibulo-okularni refleks učestaliji su kod određenih tipova ataksija. Npr., spori sakadirajući pokreti češći su kod SCA 2, smjernopogledni nistagmus i disfunkcija vestibulo-okularnog refleksa učestaliji su kod SCA 3, a okularna hipermetrija češća je kod SCA 1 (Perlman 2003; Soong & Paulson 2007).

Tablica 5: Znakovi ataksije koji se mogu pronaći u fizikalnom statusu. Prema: Shakkottai & Fogel 2013.

Mali mozak	Smjernopogledni nistagmus
	Abnormalni pokreti očiju
	Disartrija
	Dismetrija
	Disdijadokokineza
	Ataksija udova i/ ili titubacija glave
	Hod na širokoj osnovi
	Nemogućnost tandemskog hoda
Vestibularni sustav	Spontani nistagmus
	Negativan Dix-Hallpike-ov test
	Negativan pokus prst –nos
Osjetni sustav	Smanjen osjet propriocepcije
	Smanjen osjet vibracije
	Abnormalni Romberg-ov test

Za detekciju ekstracerebelarnih simptoma, pažnju treba obratiti na najčešće zahvaćene strukture u ataksijama. Najbolja radiološka pretraga za dijagnozu SCA je magnetna rezonanca (MR). Ključna je za utvrđivanje cerebelarne atrofije te za isključivanje mogućih uzroka stečene ataksije (vaskularno oštećenje, tumor, itd.) i lezija povezanih s nenasljednim-degenerativnim ataksijama (Jayadev & Bird 2013). Kada se utvrdi da pacijent ima ataksiju, ona mora biti definirana kao nasljedna ili stečena (Tablica 6).

Tablica 6: Definiranje nasljedne ataksije. Prema: Shakkottai & Vogel 2013.

KRITERIJI ZA DIJAGNOZU NASLJEDNIH ATAKSIJA:
prisutnost tipičnih simptoma ataksije
isključenje nenasljedne vrste ataksije
dokaz nasljednog karaktera bolesti (genetičkim testiranjem, pronalaskom članova obitelji sa istom bolesti, pronalaskom simptoma tipičnih za nasljedne ataksije)

U slučaju da je ataksija sporadična od primarne je važnosti detaljnim pregledom isključiti (ili potvrditi) sve stečene ataksije, jer one imaju veliki potencijal za učinkovitu terapiju (Shakkottai & Vogel 2013). Kada se isključe stečene ataksije, može se krenuti na daljnje ispitivanje novonastalih genskih mutacija. U slučaju ataksije kod bolesnika s obiteljskom anamnezom nasljednih ataksija mogu se nešto ranije upotrijebiti genetička testiranja, ali ni kod njih se ne smiju zaobići testovi za dokazivanje stečenih ataksija (Shakkottai & Vogel 2013).

### 7.3 GENETIČKO TESTIRANJE

Iako se ova vrsta dijagnostičkog testa čini najlakšim i najbržim načinom dolaska do dijagnoze, komplicirana je zbog velikog broja mutacija i tipova bolesti, a velikog fenotipskog preklapanja među njima. Najbolja strategija testiranja bazira se na prepoznavanju manje učestalih dodatnih kliničkih simptoma prisutnih samo kod jedne ili nekoliko tipova SCA, uočavanju moguće etničke predilekcije i obiteljske anamneze te u skladu s tim odabiranjem prikladnog genskog testa. Kliničar može upotrijebiti genetički test za: dijagnostičko testiranje, prediktivno testiranje (traženje mutacije kod osoba koje su pod rizikom za nasljednu bolest), prenatalno testiranje, testiranje za nositelja, testiranje za ustanovu rizičnih faktora (Paulson 2009). Iako je danas na raspolaganju mnoštvo različitih testova za dijagnostiku SCA, bilo bi poželjno da se koriste tek onda kada specifične druge pretrage upute na određenu vrstu ataksije. Primarna korist genskog testa je da on pruža točnu i specifičnu dijagnozu bolesti. U

slučaju SCA genetički test je i osjetljiv i specifičan (za razliku od MR) jer samo se njime može potvrditi točna dijagnoza bolesti u nizu SCA sa sličnim simptomima. Iako za većinu SCA nema učinkovite terapije pa samo dijagnosticiranje vrste pojedine ataksije i ne čini veliku razliku, bitno je ustanoviti o kojoj je SCA riječ, zbog daljnjih istraživanja u svrhu pronalaska terapije, ali i zbog samog bolesnika. Pozitivni psihološki učinak dodjeljivanja imena dotadašnjim neobjašnjenim i misterioznim simptomima, čak i kada za bolest nema lijeka, ne bi trebao biti podcijenjen (Paulson 2009). Genetičko testiranje smije se provesti samo kada su pacijentu objašnjene sve moguće posljedice rezultata testa, i one negativne i pozitivne (Paulson 2009). Jednom kada je nasljedna bolest potvrđena kod simptomatskog pacijenta možda će biti potrebno testirati i druge članove obitelji. Jednako tako, bitno je objasniti pacijentu da negativan rezultat genskog testa ne mora značiti da on ne boluje od SCA. Trenutno dostupni paneli gena uključuju najčešće tipove SCA (SCA 1, 2, 3, 6 i 7) i neke manje česte (SCA 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14 i 17) (Paulson 2009), no njihova dostupnost je različita u različitim državama. Ako osoba boluje od ataksije više od nekoliko godina tijekom kojih bolest nije znatno progredirala te su su klinički i radiološki nalazi simetrični, bolest je vjerojatno na genskoj bazi čak i kada su svi testovi negativni. Mjera opreza treba postojati kod interpretacije rezultata testova u slučaju postojanja alela sa brojem ponavljanja tripleta koji su na granici normalnog i onog koji uzrokuje bolest. Ti su aleli nazvani kao mutirani normalni ili aleli sa smanjenom penetrantnošću. Mutirani normalni aleli (intermedijarni aleli) ne uzrokuju bolest kod pojedinca, ali prilikom nasljeđivanja može doći do ekspanzije. Dakle, djeca nositelja mutirano normalnih alela su pod povećanim rizikom za oboljevanje. Aleli sa smanjenom penetrantnošću mogu i ne moraju uzrokovati bolest kod nositelja i mogućnost oboljevanja takve osobe nije točno definirana (Jayadev & Bird 2013) i zbog toga se genetički test za SCA ne bi trebao koristiti u svrhu prenatalnog testiranja.



## 8. PODJELA SCA

### 8.1 HARDINGOVA KLASIFIKACIJA

Hardingova klasifikacija razlikuje četiri tipa SCA, koje su se tada nazivale Autosomno dominantne cerebelarne ataksije (ADCA) (Harding 1984; Teivo 2009).

Tip I ADCA karakterizira ataksija i zahvaćenost drugih neuronalnih sustava, a danas bi u tu kategoriju mogli svrstati SCA 1-4, 8, 12, 13, 17-19. Tip II ADCA u fenotipu ima ataksiju sa degeneracijom retine, a danas je ta vrsta ataksije poznata pod nazivom SCA 7. Tip III ADCA karakterizira čisto cerebelarna ataksija i u tu kategoriju spadaju današnje SCA 5, 6, 8, 10-12, 14-16, 26, 29 i 30. Tip IV ADCA po Hardingu su ataksije sa mioklonusom, a danas su one poznate kao SCA 14, 19 i DRLPA (Teivo 2009).

### 8.2 SCA ( 1-31, DRPLA)

#### SCA 1

Ovo je prva SCA kojoj je identificiran gen i mutacija (Perlman 2006). Gen za protein ataksin 1 nalazi se na 6. kromosomu, a otkriven je 1974. godine (Yakura 1974). Mutacijom dolazi do ekspanzije CAG tripleta čime dolazi do pojave bolesti. Ovo je 4. najčešća ataksija u svijetu (Whaley et al. 2011). Na molekularnoj razini SCA 1 bolje je objašnjena od bilo koje druge ataksije ( Paulson 2009). Kliničko-patološkim pregledima ustanovljeno je da su bolešću najčešće zahvaćeni mali mozak, pons i olive (Soong & Paulson 2007). Prosječna dob pojavljivanja je oko 20. godine života, a bolest se najčešće manifestira ataksijom, disartrijom, nistagmusom, hiperrefleksijom i ponekad oftalmoparezom (Teive 2009). Kao i ostale poliglutaminske bolesti, i SCA 1 pokazuje veliku fenotipsku varijabilnost (Paulson 2009). Kliničkim pregledom ne može se doći do dijagnoze, ali motorički evocirani potencijali pokazuju tipično usporenje u perifernim ili centralnim brzinama provođenja (Brinar et al.

1999). Bolest progredira tijekom desetljeća i najčešće završava fatalno nakon 10-15 godina zbog zahvaćanja respiracijskog centra u produženoj moždini (Sasaki et al. 1996).

## SCA 2

SCA 2 je druga najčešća SCA u svijetu (Ruano et al. 2014), a u pojedinim njegovim dijelovima, kao što su Kuba, Koreja (Paulson 2009), Italija, Singapur (Jardim et al. 2001) te moguće i u Indiji (Saleem et al. 2000) i UK (Giunti et al. 1998), ovo je i najčešći tip SCA. Otkrivena je 1990. u Kubanskoj obitelji (Orozco et al. 1990; Paulson 2009). Bolest nastaje zbog ekspanzije CAG trinukleotida u genu za ataksin 2. CAG ponavljanja normalno iznose 15-32, a u stanju bolesti od 35-37 (Paulson 2009). Fenotip SCA 2, jednako kao MJB, vrlo je varijabilan, ali najčešće ju karakteriziraju ataksija, disartrijski pokreti, sakadski pokreti, fascikulacije lica i udova te periferna neuropatija (Durr & Brice 2000; Taroni & DiDonato 2004; Song & Paulson 2007). Nijedan od navedenih simptoma nije dovoljno specifičan za razlikovanje SCA 2 od drugih tipova SCA (Pulst 2003). Ekstremno spori sakadski pokreti, iako jako čest simptom ove bolesti, nisu patognomonični za SCA 2 jer se mogu pojavljivati (iako ne toliko često) i u drugim tipovima ataksija, kao što su SCA 1 i SCA 3 (Paulson 2009). Ostale kliničke manifestacije bolesti mogu biti distonija, tremor, mioklonus, parkinsonizam i demencija (Schöls et al. 2004; Soong & Paulson 2007; Durr & Brice 2000). Skupa sa SCA 6, SCA 2 je tip ataksije koja se najčešće javlja u sporadičnim slučajevima, dakle kod pacijenata koji nemaju obiteljsku anamnezu SCA (Paulson 2009). Prvi simptomi bolesti najčešće se javljaju nakon 40. godine života, a bolest uglavnom traje 10-15 godina (Pulst 2003). U slučajevima kada se bolest javi ranije ona je i progresivnija. Tip bolesti sa manjim brojem CAG ponavljanja može se ispoljiti tek u kasnijoj životnoj dobi kada često ostane neprepoznata jer se simptomi "pripišu starosti" (Paulson 2009).

## SCA 3

SCA 3, poznata pod imenom Machado- Josephova bolest (MJB) najčešća je SCA u gotovo svim zemljama svijeta sudeći po brojnim studijama (Teive 2009; Paulson 2012), iznimkom Italije (Zorzea et al. 2004) i Walesa (Wardle et al. 2009), a najvećom prevalencijom u Brazilu (Ruano et al. 2014). Prvi put se pojavila na Azurima, ali proširena je po cijelom svijetu. U SAD-u MJB, SCA 2 i SCA 6 najčešće su SCA (Paulson 2012). Vrlo visoka prevalencija

bolesti prisutna je i u Japanu, a uzrok tome je česta pojavnost normalnog alela u japanskoj populaciji, a samim time veća je i mogućnost ekspanzije istoga (Paulson 2012). Uzrok bolesti leži u mutaciji MJD 1 gena, gena koji kodira protein ataksin 3, a zbog razlika u mutacijama javljaju se različite varijante kliničke manifestacije bolesti, čak i među članovima iste obitelji (Paulson 2012). Razlog ove kliničke heterogenosti leži u CAG ponavljanjima u kodirajućoj regiji MJD1 gena (Kawaguchi et al. 1994) te je zbog različite veličine ekspanzije CAG tripleta klinička manifestacija ove bolesti izrazito varijabilna, a jednako tako velika je razlika i u vremenu pojavljivanja prvih simptoma. Na temelju varijabilnosti fenotipa pacijenata sa MJB istraživači su klasificirali MJB u nekoliko kliničkih tipova (Sequeiros & Coutinho 1993; Matsumura et al. 1996). Tip I bolesti počinje ranije (prosječna dob pojavljivanja simptoma je oko 25 godine) i karakteriziran je izraženim spasticitetom i rigorom, bradikinezijom i minimalnom ataksijom. Tip II bolesti, koji je i najčešći oblik bolesti, počinje u mlađoj i srednjoj odrasloj dobi, a očituje se progresivnom ataksijom i simptomima gornjeg motoneurona. Tip III bolesti, varijanta bolesti sa kasnijim nastupom simptoma (nakon 50 godine), karakteriziran je ataksijom i značajnim simptomima zahvaćanja perifernom živčanog sustava te je kod takvih pacijenata prisutna arefleksija i amiotrofija. U Tipu IV bolesti najistaknutiji simptom je parkinsonizam (Cancel et al. 1995; Gwinn-Hardy et al. 2001; Subramony et al. 2002). Iako nema očite potrebe za svrstavanjem oboljelih u podtipove, ova kategorizacija samo naglašava veliku heterogenost MJB (Paulson 2012). Više od drugih vrsta ataksija, SCA 3 praćena je ekstrapiramidalnim simptomima kao što su bradikinezija, rigor, distonija i tremor te zbog toga pacijenti povoljno reagiraju na dopaminergičku terapiju (Tuite et al. 1995; Buhmann et al. 2003). Teški spazam i periferna neuropatija također su puno češće povezane sa MJB nego sa ostalim SCA, a stupanj neuropatije bolje korelira sa dobi pacijenta (češća je kod starijih pacijenata), a manje sa CAG ponavljanjima. Jednako tako, MR abnormalnosti bazalnih ganglija koje su puno češće kod SCA3 nego kod drugih SCA, učestalije su u starijoj dobi pacijenta, neovisno o dobi pojavljivanja prvih simptoma. Najučestalija MR pojava u SCA 3 jest pontocerebelarna atrofija sa proširenim ventrikulima, ali znakovi atrofije mogu biti prisutni u brojnim drugim područjima kao što su bazalni gangliji, talamus, subtalamička jezgra, crna tvar, medijalni longitudinalni fascikul, brojne jezgre u ponsu i motoričke jezgre kranijalnih živaca (Paulson 2012). Kora malog mozga često je pošteđena degeneracije, što nije tipično za SCA (Paulson 2012). Za razliku od ostalih tipova SCA, MJB pokazuje malu prazninu između normalnog broja CAG ponavljanja te onog broja koji će uzrokovati bolest. Normalni broj CAG ponavljanja je od 12-43, a u bolesnih iznosi preko 60 pa sve do 87 (Cancel et al. 1985; Maciel et al. 1996; Matilla et al.

1995; Ranum et al. 1995; Sasaki et al. 1995; Durr et al. 1996; Matsumura et al. 1996). U posljednjih nekoliko godina zamijećeni su intermedijarni aleli sa ponavljanjima od oko 51-59, a čak i sa samo 45. Oni se ponekad mogu manifestirati kao blaži oblik ataksije ili kao sindrom nemirnih nogu.

Sporadični oblik MJD rijetko se pojavljuje, i to puno rjeđe nego neke druge vrste poliglutaminskih bolesti, kao što su Huntingtonova bolest (HB), SCA 2 ili SCA 6. Za to je zaslužan upravo ranije opisani veliki razmak između broja ekspanzija kod zdravih i kod bolesnih pa je mnogo manja šansa za slučajnu mutaciju (Paulson 2012). Pojava anticipacije izrazito je izražena kod MJB, toliko da se prvi simptomi bolesti u idućoj generaciji pojave 10 godina ranije nego u prethodnoj (Durr et al., 1996; Takiyama et al. 1995). 1992. godine Paula Coutinho u svojoj doktorskoj dizertaciji predložila je iduće kriterije za dijagnosticiranje MJB : autosomno dominantno nasljeđivanje, pojava simptoma u odrasloj dobi, prisutnost ataksije, supranuklearne oftalmopareze, piramidalnih i ekstrapiramidalnih simptoma, zahvaćanje perifernog živčanog sustava, te prisutnost: fascikulacija i egzoftalmusa, normalnih viših kortikalnih funkcija te medijana preživljenja od 21 godine (Lima & Coutinho 1980).

#### SCA 4

SCA 4 skupa sa SCA 5, 11, 14, 15, 18- 20, 21- 23, 25-30 spada u vrlo rijetke oblike SCA. Dijagnosticirane su u jako malo slučajeva u različitim dijelovima svijeta, ponekad samo u jednoj obitelji (Teive 2009). Zbog vrlo malog broja slučajeva, nijedno opsežno istraživanje ove bolesti još nije provedeno (Hellenbroich et al. 2005). Ova ataksija, poznata kao ataksija sa senzornom neuropatijom, progresivna je i neizlječiva bolest. Sindrom obično počinje u srednjoj životnoj dobi, a manifestira se ataksijom, piramidalnim simptomima i perifernom senzornom neuropatijom (Whaley et al. 2011). U studiji 2005. godine, obdukcijom pacijenta iz Njemačke sa dokazanom SCA 4, utvrđena je opsežna degeneracija malog mozga i produžene moždine. Imunohistokemijskim testovima u istoj studiji dokazano je da SCA 4 ne pripada skupini poliglutaminskih bolesti sa CAG ponavljanjima (Hellenbroich et al. 2005), ali mutacija još nije poznata (Whaley et al. 2011).

## SCA 5

Ova "čisto" cerebelarna ataksija, uzrokovana je mutacijom gena *SPBTN 2* koji kodira protein  $\beta$ - III spektrin (Lise et al. 2012). Mutacija je prvi put otkrivena 1994. godine istraživanjem blagog oblika ataksije koja se pojavljivala u deset generacija jedne američke obitelji (Ranum et al. 1994). Poznata je i pod nazivom "ataksija obitelji Lincoln" jer je prvi put opisana kod daljnjih srodnika američkog predsjednika Abrahama Lincolna. Vrijeme pojave simptoma varira i oni se mogu javiti između 15. i 50. godine (Bürk et al. 2004), ali ova ataksija najčešće se javlja u kasnijoj životnoj dobi i sporo progredira (Lise et al. 2012; Paulson 2009).

## SCA 6

Klinički, ovaj tip SCA karakteriziran je "čisto" cerebelarnom ataksijom, a nju mogu pratiti i disartrijska, nistagmus, difagija, distonija i gubitak propriocepcije (Teive 2009), ali u usporedbi sa drugim vrstama SCA, u SCA 6 necerebelarni simptomi javljaju se puno rjeđe (Paulson, 2009). Uzrok ove ataksije su CAG ponavljanja veličine 21-31 u genu za kalcijски kanal poznatom kao *CACNA1A4* (Schöls et al. 2004; Soong & Paulson 2007; Teive et al. 2008). SCA 6 čini 10- 30 % svih SCA (Teive 2009) i spada u četiri najčešće SCA (Ashizawa et al. 2013), a u Nizozemskoj (Van de Warrenburg et al. 2004) i Japanu (Tsuji et al. 2008) to je druga najčešća SCA. Bolest obično počinje oko 50. godine života i sporo progredira (Schöls et al. 2004; Soong & Paulson 2007; Teive et al. 2008) te je za razliku od ostalih ataksija povezana sa dosežanjem normalne životne dobi (Paulson 2009). Druge vrste mutacija istog gena *CACNA1A4* uzrokovat će EA2 i hemiplegijsku migrenu (Schöls et al. 2004; Soong & Paulson 2007; Teive et al. 2008; Paulson 2009).

## SCA 7

Ovaj tip SCA prezentira se sa cerebelarnom ataksijom i progresivnim gubitkom vida uzrokovanim degeneracijom retine (pigmentnom makularnom degeneracijom) (Teive 2009). Prvo se gubi centralni vid, ali stanje progredira do potpune sljepoće (Harding 1982; Enevoldson et al. 1994; Martin et al. 1999) i to čini SCA 7 jedinom SCA zbog koje pacijenti mogu postati slijepi (Paulson 2009). Bolest je uzrokovana ekspanzijom CAG trinukleotida unutar SCA 7 gena (na 3.kromosomu) koji kodira protein ataksin 7 (Michalik et al. 1999).

Mutirani protein, čija je ekspresija prisutna u brojnim strukturama središnjeg živčanog sustava, dovodi do degeneracije neurona u tim strukturama (Schöls et al. 2004; Soong & Paulson 2007; David et al. 1996). Osim navedenih simptoma, u kliničkoj slici SCA 7 često se primjete disfagija, spori sakadični pokreti, oftalmoplegija te piramidalni simptomi (Michalik et al. 1999). Nasuprot tome, ekstrapiramidalni simptomi su rijetko kada prisutni, a demencija i gubitak vida gotovo nikada se ne pojavljuju (Enevoldson et al. 1994; Martin et al. 1999; Benomar et al. 1994; David et al. 1998; Martin et al. 1999). Bolest se može javiti u dobi od nekoliko mjeseci do preko 70. godine života, ali srednja dob pojavljivanja simptoma jest oko 30. godine života (Michalik et al. 1999). Anticipacija je u ovoj SCA jako izražena (Michalik et al. 2004; Paulson 2009; Teive 2009), a prilikom nasljeđivanja bolesti od oca ona može biti toliko snažna da uzrokuje smrt fetusa in utero (Paulson 2009; Whaley 2011). CAG ponavljanja u SCA7 pokazuju najveću varijabilnost, kretajući se od 34 do preko 200 (Paulson 2009). Može se javiti u svim dijelovima svijeta, a u Švedskoj i Finskoj to je najčešći tip SCA (Schöls et al. 2004; Soong & Paulson 2007; Durr et al. 2000; David et al. 1996).

## SCA 8

SCA 8 rijetki je oblik ataksije, a opisana je u malom broju slučajeva u različitim zemljama kao što su Finska, Japan, SAD, Italija, Španjolska i Škotska (Soong & Paulson 2007). Prezentira se u odrasloj životnoj dobi i to najčešće "čisto" cerebelarnim simptomima koje može pratiti kognitivna disfunkcija kod 71% pacijenata te osjetna neuropatija kod trećine njih (Flanigan et al. 1996). Bolest nastaje ekspanzijom CAG trinukleotida u nekodirajućoj regiji gena *ATXN8* i *ATXN8OS* (Erdmann et al. 2001; Ayhan et al. 1993). Penetrantnost gena varira i smanjena je kod određenog broja ponavljanja zbog čega je bitan oprez prilikom očitavanja genetičkog testa. Genetički test u ovom slučaju ne smije se koristiti za prenatalna testiranja (Ayhan et al. 1993).

## SCA 10

SCA 10 prvi put je opisana u jednoj meksičkoj obitelji (Paulson 2009). U Meksiku i Njemačkoj opisan je najveći broj slučajeva, a u te dvije zemlje ova je SCA druga po redu najčešća SCA (Whaley et al. 2011). Ima vrlo jasno definiranu kliničku sliku: "čisto" cerebelarni simptomi često praćeni s epilepsijom, a ponekad i s perifernom neuropatijom

(Teive et al. 2004; Rasmussen et al. 2001; Zu et al. 1999). Bolest nastaje mutacijom SCA 10 gena koja dovodi do ekspanzije pentanukleotidnog (ATTCT) ponavljanja (Matsuura et al. 2000). Sama funkcija gena još nije poznata (Paulson 2009; Teive 2009), ali neuroradiološke pretrage, pogotovo MR, prikazuju pancerebelarnu atrofiju bez zahvaćanja ostalih moždanih struktura (Teive et al. 2004; Rasmussen et al. 2001; Zu et al. 1999). Epilepsija u ovoj bolesti najčešće se javlja u obliku generaliziranog napadaja, ali može se manifestirati i kao pacijalna motorička ili kompleksna motorička epilepsija (Rasmussen 2001). Srednja dob pojave bolesti jest oko 32. godine života, no bolest se može pojaviti u razdoblju od 15.-45. godine života (Teive 2004; Rasmussen 2001). Vrijeme nastupa bolesti ovisi o broju ATTCT ponavljanja (Matsuura et al. 1999; 2000; 2002).

### SCA 11

Ova ataksija spada u skupinu jako rijetkih SCA (Teive 2009). Čini manje od 1% svih dominantno nasljeđenih ataksija u Europi (Bauer et al. 2010). Uzrokovana je mutacijom tau-tubulin kinaza gena (TTBK2) na 15. kromosomu (Houlden et al. 2007), a prezentira se "čisto" cerebelarnim simptomima sa blagim piramidalnim znakovima (Paulson 2009).

### SCA 12

Uzrok ove bolesti je CAG ekspanzija u nekodirajućoj regiji protein fosfataza gena 2 (PP2RB) (Holmes et al. 2001). Bolest se najčešće se javlja oko 40. godine života (Holmes et al. 2001) i to češće u Indiji nego u drugim dijelovima svijeta (Paulson 2009). Klinički se prezentira akcijskim tremorom i blagom cerebelarnom ataksijom (Bahl et al. 2005).

### SCA 13

Bolest uzrokuje mutacija u KCNC3 genu, genu za voltažni kalijski kanal čija je ekspresija u malom mozgu vrlo izražena (Waters et al. 2006). Simptomi se javljaju već u dječjoj dobi, a najizraženiji od njih su motorički deficit, mentalna retardacija i sporo progresivna blaga ataksija (Herman- Bert et al. 2000; Waters et al. 2006; Figueroua et al. 2000).

## SCA14

Ovu SCA uzrokuju različite mutacije (*missense*, tranlokacije, delecija) PRKCG gena za kinazu Cy (Chen et al. 2003; Dalski et al. 2006; Vlaskov et al. 2006). Kinaza Cy pripada obitelji serin/treonin kinaza koje su visoko zastupljene u Purkinjeovim stanicama maloga mozga (Paulson 2009). Ova ataksija pokazuje izrazitu varijabilnost fenotipa unatoč tome što uzrok ne leži u varijabilnim CAG ponavljanjima (Paulson 2009), a najčešće se prezentira blagom ataksijom, disartrijom i nistagmusom (Whaley et al. 2011). Obično počinje u ranijoj i srednjoj životnoj dobi i povezana je sa dostizanjem normalnog životnog vijeka (Chen et al. 2012).

## SCA 15/16

SCA 15, prvi put opisana u Australiji 2001 (Storey et al. 2009), i SCA 16, prvi put opisana u Japanu (Miyoshi et al. 2001) nešto kasnije iste godine, zapravo su jedna bolest uzrokovana delecijom gena za 1,4,5 -trifosfatni receptor (ITPR gen) (Storey & Gardner 2001; Paulson 2009; Whaley et al. 2011). Manifestira se "čistom" cerebelarnom ataksijom (Miyoshi et al. 2001; Paulson 2009), a otprilike trećina pacijenata ima tremor glave (Paulson 2009).

## SCA 17

Ova rijetka SCA prvi put je opisana u Japanu u 14-ogodišnje djevojčice (Nakamura et al. 2001). Čini manje od 0,3% SCA (Marayuma et al. 2002), a u jednoj jugoslavenskoj studiji od 115 pacijenata sa dominantnim nasljednim ataksijama niti jedan nije imao SCA 17 (Alendar et al. 2004). Uzrok bolesti je ekspanzija CAG tripleta u TBP genu koji kodira transkripcijski inicijalni faktor *TATA-binding protein*. Više od ijedne druge SCA, u SCA 17 prisutna je zahvaćenost velikog mozga (Paulson, 2009). SCA 17 fenotipski je izrazito varijabilna, a može se manifestirati parkinsonizmom, demencijom, psihijatrijskim poremećajima, distonijom, korejom, spasticitetom i epilepsijom (Toyoshima et al. 2005). Kliničkom slikom nalikuje HB (Toyoshima et al. 2005; Paulson 2009; Whaley et al. 2011), a možda je time njena prevalencija podcijenjena (Toyoshima et al. 2005). Težina kliničkih simptoma korelira sa CAG ponavljanjima, ali ona nisu apsolutni prediktor (Toyoshima et al. 2005). Bolest se može javiti u razdoblju od 3. do 75. godine života (Stevanin et al. 2005) ovisno o broju CAG ponavljanja i penetraciji gena (Toyoshima et al. 2005; Paulson 2009).



## SCA 18

Ova SCA prvi put je opisana u američko-irskoj obitelji, a povezana je sa mutacijom na 7. kromosomu (Brkanac et al. 2009). Točan mehanizam nastanka mutacije još nije otkriven (Whaley et al. 2011). Bolest započinje aksonalnom senzornom neuropatijom najčešće u drugom i trećem desetljeću života, a kasnije nastupe motorička disfunkcija i cerebelarna ataksija (Brkanac et al. 2009).

## SCA 19/ 22

Lokusi gena koji uzrokuju ove dvije SCA se preklapaju, a time i njihove kliničke manifestacije (Lee et al. 2012; Schelhaas et al. 2004). Obje ove bolesti manifestiraju se blagom cerebelarnom ataksijom, a u SCA 19 uz nju se mogu naći i mioklonus, kognitivna disfunkcija i posturalni tremor (Schelhaas et al. 2004).

## SCA 20

SCA 20 je sporo progresivna ataksija čiji je glavni simptom disartrija (Paulson 2009). Dob javljanja simptoma varira od 19 do 64 godine (Whaley 2011), a osim disartrije u kliničkoj slici mogu se naći palatalni tremor i sakadični pokreti očiju (Paulson 2009). Točna mutacija koja uzrokuje bolest još nije poznata, ali smatra se daje blisko vezana uz lokus za SCA 5 na 11. kromosomu (Knight et al. 2008).

## SCA 21

Pronađena jedino u Francuskoj, ova SCA uzrokuje sporo progresivnu cerebelarnu ataksiju, blagu kognitivnu disfunkciju, posturalni tremor, bradikineziju i rigor (Devos et al. 2001; Vuillaume et al. 2002). Javlja se nešto ranije od većine drugih ataksija, oko 17. godine, a točna mutacija još nije poznata (Vuillaume et al. 2002).

### SCA23

SCA 23 identificirana je u jednoj nizozemskoj obitelji (Whaley et al. 2011). Očituje se ataksijom, disartrijom, sporim sakadama, hiperrefleksijom i pozitivnim Babinskijevim znakom, a dob nastupa bolesti je između 43. i 56. godine (Verbeek et al. 2004).

### SCA25

Identificirana u Francuskoj, SCA 25 manifestira se cerebelarnom ataksijom i izraženom perifernom neuropatijom. Kod nekih pacijenata inicijalno se mogu pojaviti gastrointestinalni simptomi kao što su povraćanje i abdominalna bol (Stevanin et al. 2005). Vrijeme pojavljivanja je od 1. do 39. godine, a MR pokazuje difuznu atrofiju malog mozga (Whaley et al. 2011).

### SCA 26

Ovo je vrlo rijetki tip SCA. Identificirana je u američkoj obitelji nizozemskog porijekla u kojoj od ove bolesti boluju 23 člana, a 14 ih je pod rizikom (Yu et al. 2005). Očituje se sporo progresivnim cerebelarnim simptomima, abnormalnostima očnih pokreta i kasnom dobi pojavljivanja (Yu et al. 2005). Gen odgovoran za bolest još uvijek je nepoznat (Fujioka et al. 2013).

### SCA 27

SCA 27 uzrokovana je mutacijom gena za fibroblastni faktor rasta (FGF14) i prvi put je opisana u jednoj nizozemskoj obitelji (Van Svieten et al. 2003). Manifestira se tremorom ruku već u djetinjstvu, a u 2. i 3. desetljeću javljaju se progresivna ataksija, kognitivne poteškoće i psihički problemi (Paulson 2009).

## SCA28

Ova SCA uzrokovana je mutacijom AFG3L2 gena za mitohondrijski protein čija funkcija još nije u potpunosti istražena (Di Bella et al. 2010). Čini oko 1,5 % dominantnih ataksija u Europi (Cagnoli et al. 2010). Karakteriziraju je sporo progresivna cerebelarna ataksija u mlađoj životnoj dobi koju u odrasloj dobi prate oftalmopareza, spore sakade, piramidalni simptomi i kognitivne poteškoće (Edener et al. 2010; Cagnoli et al. 2006).

## SCA 29

SCA 29 uzrokovana je mutacijom *ITPR1* gena (Dudding et al. 2004; Huang et al. 2012). Očituje se u djetinjstvu usporenim motoričkim razvojem i blagom kognitivnom difunkcijom, a dodatni simptomi mogu biti nistagmus, disartrijska i tremor (Huang et al. 2012).

## SCA 30

Ovaj vrlo rijetki tip SCA identificiran je samo u jednoj australskoj obitelji sa 6 oboljelih članova. Simptomi se uglavnom javljaju oko 50. godine, a klinički je karakterizirana relativno "čistom" i sporo progresivnom cerebelarnom ataksijom (Storey et al. 2009).

## SCA 31

SCA 31 je rijetki tip SCA osim u Japanu gdje je to 4. najčešća SCA (Ouyang et al 2006; Basri et al. 2007; Hirano et al. 2009). Bolest je uzrokovana ekspanzijom pentanukleotida TGGAA na 16. kromosomu (Sato et al. 2009), a prezentira se u kasnijoj životnoj dobi (Hirano et al. 2009) i to cerebelarnom ataksijom i abnormalnim očnim pokretima koje ponekad mogu pratiti piramidalni znakovi, smanjen osjet vibracije i poremećaj sluha (Ouyang et al. 2006). Tremor također može biti prisutan (Hirano et al. 2007).

## DRPLA

Najčešća incidencija ove bolesti je u Japanu (Takano et al. 1998). Bolest je uzrokovana CAG ponavljanjima na kromosomu 12, a kao i sve ostale poliglutaminske bolesti fenotipski je izrazito varijabilna (Paulson 2009). Prezentira se cerebelarnom ataksijom koju mogu pratiti tri različita skupa simptoma: mioklonalna epilepsija sa demencijom, koreoatetoza sa demencijom (tada fenotipski slični HB) i simptomi psihoze, parkinsonizma i piramidalni znakovi (Soong & Paulson 2007). Dob pojavljivanja i klinička slika ovise o broju CAG ponavljanja (Ikeuchi et al. 1995), a anticipacija je vrlo izražena (Paulson 2009). Pacijenti kod kojih se bolest javi prije 20. godine redovito imaju mioklonalnu epilepsiju, dok se oni kod kojih se DRPLA pojavila u starijoj dobi najčešće razvijaju koreoatetoza i demencija (Naito et al. 1982; Paulson 2009).

## 9. TERAPIJA SCA

SCA su bolesti za koje trenutno ne postoje učinkoviti lijekovi. Ponavljane tvrdnje da lijekovi centralnog djelovanja kao što su *5-hidroksitriptofan*, *bupiron*, *fizostigmin*, *tireotropin otpuštajući hormon* i *D-cikloserin* imaju antiataksično djelovanje i poboljšavaju cerebelarnu ataksiju, nisu se pokazale točnima u kliničkim istraživanjima sa većim brojem ispitanika (Ogawa 2004; Trujillo-Martin et al. 2009). Poliglutaminske SCA dijele isti patofiziološki mehanizam sa HB pa su se zbog toga mnogi nadali da će terapija koja je učinkovita u liječenju HB biti učinkovita i u liječenju SCA (Soong 2004). Brojnija su klinička istraživanja vezana uz HB nego uz SCA jer je zbog brojnih podtipova, različitog fenotipa i relativno male učestalosti SCA teško provesti multicentrične eksperimentalne studije. Bilo koji lijek koji se pokaže korisnim za HB pacijente odmah postaje kandidat za SCA pacijente (Paulson 2009). Najočitiji pristup mogućoj terapiji poliglutaminskih bolesti mogao bi biti smanjivanje ekspresije ekspandiranih alela. U istraživanjima na mišjim modelima koristile su se male interferirajuće RNA molekule kako bi selektivno nokautirale mutirane gene različitih poliglutaminskih bolesti (Xia et al. 2004; Harper et al. 2005). Za SCA sa relativno lokaliziranom patologijom (npr. retina u SCA7) taj pristup mogao bi biti učinkovit, no međutim, za gene širom rasprostranjene u živčanom sustavu to neće biti najbolja opcija.

Problem leži i u stvaranju specifične sekvence koja će ciljati samo mutirane gene, pogotovo u slučaju SCA u kojima je normalni gen od vitalne važnosti (kao npr. SCA 3) (Shao & Diamond 2007; Paulson 2012). U svakom slučaju, ova potencijalna terapija zvuči obećavajuće (Shao & Diamond 2007). Međutim, važno je imati na umu da za brojne simptome bolesti postoji terapija i ona se mora provoditi (Paulson 2012; Shakkottai & Vogel 2013). Naprimjer, pacijenti sa parkinsonizmom mogu se liječiti dopaminergičkim lijekovima (Tuite et al. 1995; Buhmann et al. 2003), a oni mogu ublažiti i sindrom nemirnih nogu. Spazam se može ublažiti sa *baklofenom* ili *tizanadinom* (Shakkottai & Fogel 2013). Bol je obično multifaktorska, a prije liječenja trebao bi se odrediti njezin karakter (muskuloskeletalna, neuropatska ili miješana) kako bi se odabrala odgovarajuća terapija i postigao što povoljniji odgovor (D'Abreu et al. 2010). Grčevi se mogu liječiti *karbamazepinom* ili *meksiletinom* (Franca et al. 2007, 2008). U nekih bolesnika bilježi se pozitivan učinak *amantadina*, *vigabatrina* i *propranolola*. Pacijentima kojima je to potrebno trebala bi biti omogućena odgovarajuća medicinska pomagala kao što su štapovi, štike ili invalidska kolica (Shakkottai & Fogel 2013). Govorna terapija može pomoći pacijentima sa disartrijom. Fizikalna terapija i redovito vježbanje pokazali su se povoljnima za očuvanje motoričke funkcije u svih SCA i preporučene su svim pacijentima (Shakkottai & Fogel 2013). Mogućnost pada, koja je kod pacijenata sa ataksijom zbog očitih razloga izrazito velika, treba se smanjiti na minimum jer pad može bitno smanjiti pokretnost pacijenta i uzokovati teške fizičke, psihičke i socijalne posljedice na kvalitetu života. Iz tih razloga postoje studije čiji je cilj bio uvesti protokol vježbanja koji će smanjiti izglednost za pad pacijenata sa nasljednim ataksijama i poboljšati njihovu ravnotežu (Shumway-Cook et al. 1997; Santos de Oliveira et al. 2015). Originalni protokol uključivao je četiri grupe vježbi (statičke i dinamičke vježbe ravnoteže, vježbe cijelog tijela, vježbe za sprječavanje kontraktura) i mjere sprečavanja pada (Shumway-Cook et al. 1997). Utvrđeno je da takav protokol bitno smanjuje rizik za pad, pogotovo kod pacijenata sa SCA te bi u njihovom slučaju trebao biti dio rehabilitacijskog postupka (Santos de Oliveira et al. 2015).

## 10. ZAKLJUČAK

SCA su rijetke bolesti, ali zbog izrazito velikog učinka na kvalitetu života pacijenata i zbog nepostojanja učinkovite etiološke terapije one su predmet brojnih istraživanja. Do danas ih je identificirano preko 30 tipova, a neki od njih utvrđeni su samo u pojedinačnim obiteljima. Broj otkrivenih SCA svakodnevno raste. Zbog svoje fenotipske i genotipske heterogenosti predstavljaju velik izazov za svakog kliničara. Pažljivim fizikalnim pregledom i radiološkim pretragama moguće je olakšati odabir prikladnog genetičkog testa, a on je ujedno jedini dijagnostički test kojim sa sigurnošću možemo postaviti dijagnozu SCA. Napredak u genetičkim istraživanjima i brojne studije na životinjskim modelima predstavljaju temelj za otkrivanje učinkovite terapije u budućnosti. Do tada, u liječenju SCA dostupna je samo simptomatska terapija. Osim velikog broja lijekova za različite simptome SCA, redovito vježbanje pokazalo se izuzetno povoljnim za održavanje dobre motoričke snage i usporavanje progresije ataksije.

## **11. ZAHVALE**

Zahvaljujem se voditeljici rada i mentorici doc.dr.sc. Srđani Telarović na uloženom trudu i stručnoj pomoći pri cjelokupnom nastanku ovog rada. Zahvaljujem se svojoj obitelji na podršci tijekom studiranja.

## 12. LITERATURA

1. Alendar A, Euljkovic B, Savic D, Djarmati A, Keckarevic M, Ristic A, Dragasevic N, Kosic V, Romac S (2004) Spinocerebellar ataxia type 17 in the Yugoslav population. *Acta Neurol Scand* 109:185–7.
2. Ayhan F, Ikeda Y, Dalton JC (2001) Spinocerebellar Ataxia Type 8. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of WashingtonSeattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1268/>
3. Bahl S, Viridi K, Mittal U, Sachdeva MP, Kalla AK, Holmes SE, O'Hearn E, Margolis RL, Jain S, Srivastava AK, Mukeriji M (2005) Evidence of a common founder for SCA12 in the Indian population. *Annals of Human Genetics* 69:528–534.
4. Baloh RW (2012) Episodic ataxia type 1 and 2. *Handb Clin Neurol* 103: 595-602.
5. Basri R, Yabe I, Soma H, Sasaki H (2007) Spectrum and prevalence of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in Hokkaido, the northern island of Japan: a study of 113 Japanese families. *J Hum Genet* 52:848–855.
6. Bauer P, Stevanin G, Beetz C, Synofzik M, Schmitz-Hüpsch T, Wüllner U, Berthier E, Ollagnon-Roman E, Riess O, Forlani S, Mundwiler E, Durr A, Schöls I, Brice A (2010) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:1229-1232.
7. Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, LeGuern E, David G (1995) The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12–p21.1. *Nat Genet* 10: 84– 88.
8. Bird TD (2002) Approaches to the patient with neurogenetic disease. *Neurologic Clinics* 20: 619-626.
9. Brinar V, Hajnšek S, Habek M, Klepac N, Lušić I, Zadro I, Žagar M, Petravić D, Bašić S, Jurjević A (2009) *Neurologija za medicinare. Medicinska naklada.*
10. Brkanac Z, Spencer D, Shendure J, Robertson PD, Matsushita M, Vu T, Bird TD, Olson MV, Raskind WH (2009) IFRD1 is a candidate gene for SMNA on chromosome 7q22–q23. *American Journal of Human Genetics* 84:692–697.
11. Buhmann C, Bussopulos A, Oechsner M (2003) Dopaminergic response in Parkinsonian phenotype of Machado-Joseph disease. *Mov Disord* 18:219–21.
12. Bürk K, Zühlke C, König IR, Ziegler A, Schwinger E, Globas C, Dichgans J, Hellenbroich Y (2004) Spinocerebellar ataxia type 5: clinical and molecular genetic features of a German kindred. *Neurology* 62: 327-329.



13. Cagnoli C, Mariotti C, Taroni F, Seri M, Brussino A, Michielotto C, Grisoli M, Di Bella D, Migone N, Gellera C, Di Donato S, Brusco A (2006) SCA28, a novel form of autosomal dominant cerebellar ataxia on chromosome 18p11.22-q11.2. *Brain* 129:235–242.
14. Cagnoli C, Stevanin G, Brussino A, Barberis M, Mancini C, Margolis RL, Holmes SE, Nobili M, Forlani S, Padovan S, Pappi P, Zaros C, Leber I, Ribai P, Pugliese L, Assalto C, Brice A, Migone N, Dürr A, Brusco A (2010) Missense mutations in the AFG3L2 proteolytic domain account for approximately 1.5% of European autosomal dominant cerebellar ataxias. *Human Mutation* 31:1–8.
15. Cancel G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Chneiweiss H, Neri C, Duyckaerts C, Penet C, Cann HM, Agid Y, Brice A (1995) Marked phenotypic heterogeneity associated with expansion of a CAG repeat sequence at the spinocerebellar ataxia 3/Machado-Joseph disease locus. *Am J Hum Genet* 57:809–816.
16. Chen DH, Brkanac Z, Verlinde CL, Tan XJ, Bylenok L, Nochlin D, Matsushita M, Lipe H, Wolff J, Fernandez M, Cimino PJ, Bird TD, Raskind WH (2003) Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *American Journal of human genetics* 72: 839-849.
17. Chen DH, Cimino PJ, Ranum LP, Zoghbi HY, Yabe I, Schut L, Margolis RL, Lipe HP, Feleke A, Matsushita M, Wolff J, Morgan C, Lau D, Fernandez M, Sasaki H, Raskind WH, Bird TD. (2005) The clinical and genetic spectrum of spinocerebellar ataxia 14. *Neurology* 64:1258–1260.
18. Chen DH, Raskind WH, Bird TD (2012) Spinocerebellar ataxia type 14. *Handb Clin Neurol* 103: 555-559.
19. D’Abreu A, França CM, Paulson HL, Lopes-Cendes I (2010) Caring for Machado-Joseph disease: current understanding and how to help patients. *Parkinsonism Related Disord.* 16(1): 2. doi:10.1016/j.parkreldis.2009.08.012.
20. Dalski A, Mitulla B, Burk K, Schattenfroh C, Schinger E, Zuhlke C (2006) Mutation of the highly conserved cysteine residue 131 of the SCA 14 associated PRKCG gene in a family with slow progressive ataxia. *Journal of neurology* 253: 1111-1112.
21. David G, Abbas N, Coullin P, Stevanin G, Horta W, Gemmill R, Weissenbach J, Wood N, Cunha S, Drabkin H, Harding AE, Agid Y, Brice A (1996) The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-Cm region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA7 locus. *Ann J Hum Genetic* 59: 1328-1336.

22. Devos D, Schraen-Maschke S, Vuillaume I, Dujardin K, Naze P, Willoteaux C, Destee A, Sablonniere B (2001) Clinical features and genetic analysis of a new form of spinocerebellar ataxia. *Neurology* 56:234–238.
23. Di Bella D, Lazzaro F, Brusco A, Plumari M, Battaglia G, Pastore A, Finardi A, Cagnoli C, Tempia F, Frontali M, Veneziano L, Sacco T, Boda E, Brussino A, Bonn F, Castellotti B, Baratta S, Mariotti C, Gellera C, Fracasso V, Magri S, Langer T, Plevani P, Di Donato S, Muzi-Falconi M, Taroni F (2010) Mutations in the mitochondrial protease gene AFG3L2 cause dominant hereditary ataxia SCA28. *Nat Genet* 42: 313-321.
24. Dick KA, Ikeda Y, Day JW, Ranum LP (2012) Spinocerebellar ataxia type 5. *Handb Clin Neurol* 103: 451-459.
25. Dudding TE, Friend K, Schofield PW, Lee S, Wilkinson IA, Richards RI (2004) Autosomal dominant congenital non-progressive ataxia overlaps with the SCA15 locus. *Neurology* 63: 2288–2292.
26. Duenas AM, Goold R, Giunti P (2006) Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain* 129: 1357- 1370.
27. Durr A, Broce A (2000) Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Curr Opin Neurol* 13: 407-413.
28. Edener U, Wöllner J, Hehr U, Kohl Z, Schilling S, Kreuz F, Bauer P, Bernard V, Gillessen-Kaesbach G, Zühlke C (2010) Early onset and slow progression of SCA28, a rare dominant ataxia in a large four-generation family with a novel AFG3L2 mutation. *European Journal of Human Genetics* 18:965–968.
29. Enevoldson TP, Sanders MD, Harding AE (1994) Autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy. A clinical and genetic study of eight families. *Brain* 117: 445– 460.
30. Erdmann VA, Barciszewska MZ, Szymanski M, Hochberg A, de Groot N, Barciszewski J (2001) The non-coding RNAs as riboregulators. *Nucleic Acids Research* 29:189–193.
31. Erichsen AK, Koht J, Stray- Pedersen A., Abdelnoor M, Tallaksen ME (2009) Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population- based study. *Brain* 132 : 1577-1588.
32. Flanigan K, Gardner K, Alderson K, Galster B, Otterud B, Leppert MF, Kaplan C, Ptacek LJ (1996) Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with sensory axonal

- neuropathy (SCA4): clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 59:392–9.
33. Figueroa KP, Minassian NA, Stevanin G, Waters M, Garibyan V, Forlani S, Strzelczyk A, Bürk K, Brice A, Dürr A, Papazian DM, Pulst SM (2000) KCNC3: phenotype, mutations, channel biophysics—a study of 260 familial ataxia patients. *Human Mutation* 31:191–196.
  34. Franca MC J, D’Abreu A, Friedman JH, Nucci A, Lopes-Cendes I (2007) Chronic pain in Machado-Joseph disease: a frequent and disabling symptom. *Arch Neurol* 64:1767–1770.
  35. Fujigasaki H, Verma IC, Camuzat A, Margolis RL, Zander C, Lebre AS, Jamot L, Saxena R, Anand I, Holmes SE, Ross CA, Dürr A, Brice A (2001) SCA 12 is a rare locus for autosomal dominant cerebellar ataxia: a study of an Indian family. *Ann Neurol* 49: 117-121.
  36. Fujioka S, Sundal C, Wszolek KZ (2013) Autosomal dominant cerebellar ataxia type III: A review of phenotypic and genotypic characteristics. *Orphanet J Rare Dis* doi: 10.1186/1750-1172-8-14.
  37. Giunti P, Sabbadini G, Sweeney MG, Davis MB, Veneziano L, Mantuano E, Federico A, Plasmati R, Frontali M, Wood NW (1998) The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families: frequency, clinical and genetic correlates. *Brain* 121:459-467.
  38. Graves T, Cha Y-H, Hahn A, Barohn R, Salajegheh M, Griggs R, Bundy B, Jen J, Baloh R, Hanna M (2014) Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype–phenotype correlation. *Brai* 137: 2009-2018.
  39. Gwinn-Hardy K, Singleton A, O’Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, Hussey J, Critchley P, Hardy J, Farrer M (2001) Spinocerebellar Ataxia Type 3 Phenotypically Resembling Parkinson Disease in a Black Family. *Arch Neurology*. 58:296–299.
  40. Harding AE (1982) The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxia: A study of 11 families, including descendants of ‘the Drew family of Walworth’. *Brain* 105: 1– 28.
  41. Harpe SQ, Staber PD, Eliason SL, Martins IH, Mao Q, Yang L, Kotin RM, Paulson H, Davidson BL (2005) RNA interference improves motor and neuropathological abnormalities in a Huntington’s disease mouse model. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 102 : 5820–5825.

42. Hellenbroich Y, Gierga K, Reusche E, Schwinger E, Deller T, de Vos RAI, Zühlke C, Rüb U (2006) Spinocerebellar ataxia type 4 (SCA4): initial pathoanatomical study reveals widespread cerebellar and brainstem degeneration. *Journal of neural transmission* 7 :829-843.
43. Herman-Bert A, Stevanin G, Netter JC, Rascol O, Brassat D, Calvas P, Camuzat A, Yuan Q, Schalling M, Durr A, Brice A ( 2000) Mapping of spinocerebellar ataxia 13 to chromosome 19q13.3-q13.4 in a family with autosomal dominant cerebellar ataxia and mental retardation. *American Journal of Human Genetics* 67 :229–235. doi: 10.1086/302958.
44. Hirano R, Takashima H, Okubo R, Okamoto Y, Maki Y, Ishida S, Suehara M, Hokezu Y, Arimura K (2009) Clinical and genetic characterization of 16q-linked autosomal dominant spinocerebellar ataxia in south Kyushu Japan. *J Hum Genet* 54:377–381.
45. Holmes SE, Hearn EO, Ross CA, Margolis RL ( 2001) SCA 12: an unusual mutation leads to an unusual spinocerebellar ataxia. *Brain research bulletin* 56: 397-403.
46. Houlden H, Johnson J, Gardner-Thorpe C, Lashley T, Hernandez D, Worth P, Singleton AB, Hilton DA, Holton J, Revesz T, Davis MB, Giunti P, Wood NW (2007) Mutations in TTBK2, encoding a kinase implicated in tau phosphorylation, segregate with spinocerebellar ataxia type 11. *Nature genetics* 39: 1434-1436.
47. Huang L, Chardon JW, Carter MT, Friend KL, Dudding TE, Schwartzentruber J, Zou R, Schofield PW, Douglas S, Bulman DE, Boycott KM (2012) Missense mutations in ITPR1 cause autosomal dominant congenital nonprogressive spinocerebellar ataxia. *Orphanet J Rare Dis* 17;7:67. doi: 10.1186/1750-1172-7-67.
48. Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H, Onodera O, Igarashi S, Takahashi H, Kondo R, Ishikawa A, Tomoda A, Miike T, Sato K, Ihara Y, Hayabara T, Isa F, Tanabe H, Tokiguchi S, Hayashi M, Shimuzu N, Ikuta F, Naito H, Tsuji S ( 1995) Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Annals of Neurology* 37:769–775. doi: 10.1002/ana.410370610.
49. Ilg W, Synofzik M, Brötz D, Burkard S, Giese MA, Schöls L (2009) Intensive coordinative training improves motor performance in degenerative cerebellar disease. *Neurology* 73 :1823–1830.
50. Ilg W, Brötz D, Burkard S, Giese MA, Schöls L, Synofzik M ( 2010) Long-term effects of coordinative training in degenerative cerebellar disease. *Mov Disord* 25:2239–2246.

51. Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Alonso I, Moreira M, Mendonça P, Ferreirinha F, Sequeiros J, Giugliani R (2001) A survey of spinocerebellar ataxia in South Brazil: 66 new cases with Machado-Joseph disease, SCA7, SCA8, or unidentified disease-causing mutations. *J Neurol* 248:870-876.
52. Jayadev S, Bird TD (2013) Hereditary ataxia: overview. *Genet Med* 15: 673-683.
53. Judaš M, Kostović I (1997) Temelji neuroznanosti.
54. Klockgether T (2008) The clinical diagnosis of autosomal dominant ataxias. *Cerebellum* 7: 101-105.
55. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S, Kawakami H, Nakamura S, Nishimura M, Akiguchi I (1994) CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet.* 8:221–228.
56. Klockgether T, Paulson H (2011) Milestone in ataxia. *Mov Disord* 26: 1134-1141.
57. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, Takahashi H, Kondo R, Ishikawa A, Hayashi T(1994)Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentarubralpallidolusian atrophy (DRPLA) *Nat Genet* 6:9-13.
58. La Spada AR (1997) Trinucleotide repeat instability: genetic features and molecular mechanisms. *Brain Pathol* 7:943–963.
59. Lee YC, Durr A, Majczenko K, Huang YH, Liu YC, Lien CC, Tsaji PC, Ichikawa Y, Goto J, Monin ML, Lee YZ, Chung MY, Mundwiler E, Shakkottai V, Liu TT, Tesshon C, Lu YC, Brice A, Tsuji S, Burmeister M, Stevanin G, Soong BW (2012) Mutations in *KCND3* cause spinocerebellar ataxia type 22. *Ann Neurol* 72: 859-869.
60. Lima L, Coutinho P (1980) Clinical criteria for diagnosis of Machado-Joseph disease: report of an nonazorean Portuguese family. *Neurology* 30:319-322.
61. Lise S, Clarkson Y, Perkins E, Kwasniewska A, Akha ES, Schnekenberg RP, Suminaite D, Hope J, Baker I, Gregory L, Green A, Allan C, Lambie S, Jayawant S, Quaghebeur G, M., Cader Z, Hughes S, Armstrong JER, Kanapin A, Rimmer A, Lunter G, Mathieson I, Cazier J-B, Buck D, Taylor JC, Bentley D, McVean G, Donnelly P, JL Knight S, Jackson M, Ragoussis J, Nemeth A(2012) Recessive Mutations in *SPTBN2* Implicate  $\beta$ -III Spectrin in Both Cognitive and Motor Development. doi: 10.1371/journal.pgen.1003074
62. Lopes- Cendes I, Teive HAG, Calcagnotto ME, Da Costa JC, Cardoso F, Viana E, Maciel JA, Radvany J, Arruda WO, Trevisol-Bittencourt PC, Rosa Neto P, Silveira I, Steiner CE, Pinto Júnior W, Santos AS, Correa Neto Y, Werneck LC, Araújo

- AQ, Carakushansky G, Mello LR, Jardim LB, Rouleau GA(1997) Frequency of the different mutations causing spinocerebellar ataxia (SCA 1, SCA 2, SCA 3/MJD,DRLPA) in a large group of Brazilian patients. *Arq Neuropsiquiatr* 55: 519-529.
63. Maciel P, Gaspar C, DeStefano AL, Silveira I, Coutinho P, Radvany J, Dawson DM, Sudarsky L, Guimaraes J, Loureiro JEL, Nezarati MM, Corwin LI, Lopes-Cendes I, Rooke K, Rosenberg R, MacLeod P, Farrer LA, Sequeiros J, Rouleau GA (1995) Correlation between CAG repeat length and clinical features in Machado-Joseph disease. *Am J Hum Genet* 57:54–61.
  64. Martin J, Van Regemorter N, Del Favero J, Lofgren A, van Broeckhoven C (1999) Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) –correlations between phenotype and genotype in one large Belgian family. *J Neurol Sci* 168: 37– 46.
  65. Maruyama H, Izumi Y, Morino H, Oda M, Toji H, Nakamura S, Kawakami (2002) H. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet* 114:578–83.
  66. Matilla T, McCall A, Subramony SH, Zoghbi HY (1995) Molecular clinical correlations in spinocerebellar ataxia type 3 and Machado-Joseph disease. *Ann Neurol*38:68–72.
  67. Matsumura R, Takayanagi T, Fujimoto Y, Murata K, Mano Y, Horikawa H, Chuma T (1996) The relationship between trinucleotide repeat length and phenotypic variation in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci* 139:52–57.
  68. Matsuura T, Achari M, Khakawi M, Bachinski LL, Huda ZY, Ashizawa T (1999) Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. *Ann Neurol* 45 : 407-411.
  69. Matsuura T, Yamagata T, Burgess DL, Rasmussen A, Grewal RP, Watase K, Khajavi M, McCall AE, Davis CF, Zu L, Achari M, Pulst SM, Alonso E, Noebels JL, Nelson DL, Zoghbi HY, Ashizawa T (2000) Large expansion of the AT-TCT pentanucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Nat Genet* 26: 191-194.
  70. Matsuura T, Ashizawa T (2002) Polymerase chain reaction amplification of expanded ATTCT repeat in spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 51: 271-272.
  71. Michalik A, Del Favero J, Mauger C, Lofgren A, van Broeckhoven C (1999) Genomic organisation of the spinocerebellar ataxia type 7(SCA7) gene responsible for

- autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration. *Hum Genet* 105: 410–417.
72. Miyoshi Y, Yamada T, Tanimura M, Taniwaki T, Arakawa K, Ohyagi Y, Furuya H, Yamamoto K, Sakai K, Sasazuki T (2001) A novel autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA16) linked to chromosome 8q22.1-24.1. *Neurology* 57:96–100.
  73. Nachbauer W, Nocker M, Karner E, Stankovic I, Unterberger I, Eigentler A, Schneider R, Poewe W, Delazer M, Boesch S (2014) Episodic ataxia type 2: phenotype characteristics of a novel CACNA1A mutation and review of the literature. *J Neurol* 261: 983-991.
  74. Naito H, Oyanagi S (1982) Familial myoclonus epilepsy and choreoathetosis: hereditary dentatorubral-pallidoluysonian atrophy. *Neurology* 32 :798–807.
  75. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, Ikeda S, Tsuji S, Kanazawa I (2001) SCA 17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Human molecular genetic* 10: 1441-1448.
  76. Ogawa M (2004) Pharmacological treatments of cerebellar ataxia. *Cerebellum*. 3:107–111.
  77. Orozco G, Nodarse Fleites A, Cordovés Sagaz R, Aubuger G (1990) Autosomal dominant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. *Neurology* 40: 1369-1375.
  78. O'Sullivan Smith, Michelson SM, Bennett RL, Bird TD (1999) Spinocerebellar ataxia: Making a informed choice about testing. *Medical genetic and neurology*  
<http://depts.washington.edu/neurogen>
  79. Owada K, Ishikawa K, Toru S, Ishida G, Gomyoda M, Tao O, Noguchi Y, Kitamura K, Kondo I, Noguchi E (2005) A clinical, genetic, and neuropathologic study in a family with 16q-linked ADCA type III. *Neurology* 65:629–632.
  80. Pandolfo M (2008) Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 65:1296-1303.
  81. Paulson HL ( 2009) The spinocerebellar ataxias. *J Neuroophthalmo* 29: 227-237.
  82. Paulson HL ( 2012) Machado-Joseph disease / Spinocerebellar ataxia type 3. *Handb Clin Neurol* 103: 437-449.
  83. Perlman SL ( 2003) Diagnostic evaluation of ataxic patients. *Genetic of movement disorders*. Edimburgo: Academic press 254-272

84. Ranum LPW, Lundgren JK, Schut LJ, Ahrens MJ, Perlman S, Aita J, Bird TD, Gomez C, Orr HT (1995) Spinocerebellar ataxia type 1 and Machado-Joseph disease: incidence of CAG expansions among adult-onset ataxia patients from 311 families with dominant, recessive or sporadic ataxia. *Am J Hum Genet* 57:603–608.
85. Rasmunssen A, Matsuura T, Ruano L, Yescas P, Ochoa A, Ashizawa T, Alonso E (2001) Clinical and genetic analysis of four Mexican families with spinocerebellar ataxia type 10. *Ann Neurol* 50 : 234-239.
86. Ross OA, Rutherford NJ, Baker M, Soto-Ortolaza AI, Carrasquillo MM, DeJesus-Hernandez M, Adamson J, Li M, Volkening K, Finger E, Seeley WW, Hatanpaa KJ, Lomen-Hoerth C, Kertesz A, Bigio EH, Lippa C, Woodruff BK, Knopman DS, White CL 3rd, Van Gerpen JA, Meschia JF, Mackenzie IR, Boylan K, Boeve BF, Miller BL, Strong MJ, Uitti RJ, Younkin SG, Graff-Radford NR, Petersen RC, Wszolek ZK, Dickson DW, Rademakers R (2011) Ataxin-2 repeat-length variation and neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 20: 3207–3212.
87. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho (2014) The global epidemiology of hereditary and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 42: 174-183.
88. Saleem Q, Chouhdhry S, Mukerji M, Bashyam L, Padma MV, Chakravarthy A, Maheshwari MC, Jain S, Brahmachari SK (2000) Molecular analysis of autosomal dominant hereditary ataxias in the Indian population: high frequency of SCA 2 and evidence for a common founder mutation. *Hum Genet* 106: 179-187.
89. Santos de Oliveira LA, Martins CP, Horsczaruk CHR, Lima da Silva DC, Martins JVP, Vasconcelos LFR, Rodriguez EC (2015) Decreasing fall risk in spinocerebellar ataxia. *J Phys Ther Sci* 27: 1223-1225.
90. Sasaki H, Fukazawa T, Yanagihara T, Hamada T, Shima K, Matsumoto A, Hashimoto K, Ito N, Wakisaka A, Tashiro K (1996) Clinical features and natural history of spinocerebellar ataxia type 1. *Acta Neurologica Scandinavica* 93 :64–71.
91. Sato N, Amino T, Kobayahi K, Asakawa S, Ishiguro T, Tsunemi T, Takahashi M, Matsuura T, Flanigan KM, Iwasaki S, Ishino F, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Hashizume Y, Takahashi Y, Tsuji S, Shimizu N, Toda T, Ishikawa K, Mizusawa H (2009) Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)<sub>n</sub>. *Am J Hum Genet* 85: 544-557.
92. Schelhaas HJ, Verbeek DS, Van de Warrenburg BP, Sinke RJ (2004) SCA19 and SCA22: evidence for one locus with a worldwide distribution. *Brain* 127-136.



93. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Riess O (2004) Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurolog*3: 291-304.
94. Sequeiros J, Coutinho P(1993) Epidemiology and clinical aspects of Machado-Joseph disease. *Adv Neurol*61:139–53.
95. Shakkottai V, Fogel B (2013) Autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin* 31: 987-1007.
96. Shumway-Cook A, Baldwin M, Polissar NL (1997) Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults. *Phys Ther* 77: 812–819.
97. Shao J, Diamond MI (2007) Polyglutamine diseases: emerging concept in pathogenesis and therapy. *Human Molecular Genetics* 16: 115-123.
98. Silveira I, Lopes-Cendes I, Kish S, Maciel P, Gaspar C, Coutinho P, Botez MI, Teive H, Arruda W, Steiner C, Pinto-Júnior W, Maciel JA, Jerin S, Sack G, Andermann E, Sudarsky L, Rosenberg R, MacLeod P, Chitayat D, Babul R, Sequeiros J, Rouleau GA (1996) Frequency of spinocerebellar ataxia type 1, dentatorubropallidoluysian atrophy, and Macado-Joseph disease mutations in a large group of spinocerebellar ataxia patients. *Neurology* 46 : 214-218.
99. Soong BW (2004) Hereditary spinocerebellar ataxia : number, prevalence and treatment prospects. *Hong Kong Med J* 4: 229-230.
100. Soong BW, Paulson HL (2007) Spinocerebellar ataxias : an update. *Curr Opin Neurol* 20: 438-446.
101. Srivastava AK, Choudry S, Gopinath MS, Roy S, Tripathi M, Brahmachari SK, Jain S (2001) Molecular and clinical correlation in five Indian familise with spinocerebellar ataxia 12. *Ann Neurol* 50: 796-800.
102. Stevanin G, Bouslam N, Thobois S, Azzedine H, Ravoux L, Boland A, Schalling M, Broussolle E, Dürr A, Brice A (2005) Spinocerebellar ataxia with sensory neuropathy (SCA25) maps to chromosome 2p. *Annals of Neurology*. 55:97–104.
103. Storey E, Gardner RJ, Knight MA, Kennerson ML, Tuck RR, Forrest SM, Nicholson GA (2001) A new autosomal dominant pure cerebellar ataxia. *Neurology*. 57:1913–1915.
104. Storey E, Bahlo M, Fahey M, Sisson O, Lueck CJ, Gardner RJM (2009) a new dominantly ingerited pure cerebellar ataxia, SCA 30. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 : 408-411.
105. Subramony SH, Hernandez D, Adam A, Smith-Jefferson S, Hussey J, Gwinn-Hardy K, Lynch T, McDaniel O, Hardy J, Farrer M, Singleton A (2002) Ethnic differences in

- the expression of neurodegenerative disease: Machado-Joseph disease in Africans and Caucasians. *Mov Disord* 17:1068–71.
106. Takano H, Cancel G, Ikeuchi T, Lorenzetti D, Mawad R, Stevanin G, Didierjean O, Dürr A, Oyake M, Shimohata T, Sasaki R, Koide R, Igarashi S, Hayashi S, Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H, Zoghbi H, Brice A, Tsuji S (1998) Close associations between prevalences of dominantly inherited spinocerebellar ataxias with CAG-repeat expansions and frequencies of large normal CAG alleles in Japanese and Caucasian populations. *American Journal of Human Genetics* 63:1060–1066.
  107. Takiyama Y, Igarashi S, Rogaeva EA, Endo K, Rogaev EI, Tanaka H, Sherrington R, Sanpei K, Liang Y, Saito M, Tsuda T, Takano H, Ikeda M, Lin C, Chi H, Kennedy JL, Lang AE, Wherrett JR, Segawa M, Nomura Y, Yuasa T, Weissenbach J, Yoshida M, Nishizawa M, Kidd KK (1995) Evidence for intergenerational instability in the CAG repeat in the MJD1 gene and for conserved haplotypes at flanking markers amongst Japanese and Caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet* 4:1137–1146.
  108. Taroni F, DiDonato S (2004) Pathways to motor incoordination: the inherited ataxias. *Nat Rev Neurosci* 5:641-655.
  109. Teive HAG, Roa BB, Raskin S, Fang P, Arruda WO, Neto YC, Gao R, Werneck LC, Ashizawa T (2004) Clinical phenotype of Brazilian patients with spinocerebellar ataxia 10. *Neurology* 63 : 1509-1512.
  110. Teive HAG, Munhoz RP, Raskin S, Werneck LC ( 2008) Spinocerebellar ataxia type 6 in Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 66: 691-694.
  111. Teive HAG ( 2009a) Spinocerebellar degenerations in Japan: new insights from an epidemiological study. *Neuroepidemiology* 32: 184-185.
  112. Teive HAG ( 2009b) Spinocerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 67: 1133-1142.
  113. Tezenas du Montcel S, Charles P, Goizet C, Marelli C., Ribai P, Vincitorio C, Anheim M, Guyant-Maréchal L, Le Bayon A, Vandenberghe N, Tchikviladzé M, Devos D, Le Ber I, N’Guyen K, Cazeneuve C, Tallaksen, C, Brice A, Dürr A (2012) Factors influencing disease progression in autosomal dominant cerebellar ataxia and spastic paraplegia. *Arch Neurol* 69 :500–508.
  114. Toyoshima Y, Onodera O, Yamada M, Tsuji S, Takahashi H (2005) Spinocerebellar ataxia type 17. *Gene Reviews*

115. Trujillo-Martin MM, Serrano-Aguilar P, Monton-Alvarez F, Carrillo-Fumero R (2004) Effectiveness and safety of treatments for degenerative ataxias: a systematic review. *Mov Disord* 24:1111–1124.
116. Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M (2008) Sporadic ataxias in Japan: a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 7:189-197.
117. Tuite PJ, Rogaeva EA, St George-Hyslop PH, Lang AE (1995) Dopa-responsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. *Ann Neurol* 38:684–7.
118. Van Damme P, Veldink JH, van Blitterswijk M, Corveleyn A, van Vught PW, Thijs V, Dubois B, Matthijs G, van den Berg LH, Robberecht W (2011) Expanded ATXN2 CAG repeat size in ALS identifies genetic overlap between ALS and SCA2. *Neurology* 76:2066–2072.
119. Van de Warrenburg BP, Notermans NC, Schelhaas HJ, van Alfen N, Sinke RJ, Knoers NV, Zwarts MJ, Kremer BP (2004) Peripheral nerve involvement in spinocerebellar ataxias. *Arch Neurol* 61:257–261. doi: 10.1001/archneur.61.2.257.
120. Van Swieten JC, Brusse E, de Graaf BM, Krieger E, van de Graaf R, de Koning I, Maat-Kievit A, Leegwater P, Dooijes D, Oostra BA, Heutink P (2003) A mutation in the fibroblast growth factor 14 gene is associated with autosomal dominant cerebellar ataxia. *American journal of human genetics* 72:191–199.
121. Velazquez-Perez L, Garcia R, Santos FN, Paneque HM, Medina HE, Hechavarria PR (2001) Hereditary ataxias in Cuba. Historical, epidemiological, clinical, electrophysiological and quantitative neurological features. *Rev Neurol* 32:71-6.
122. Verbeek DS, van de Warrenburg BP, Wesseling P, Pearson PL, Kremer HP, Sinke RJ (2005) Mapping of the SCA23 locus involved in autosomal dominant cerebellar ataxia to chromosome region 20p13-12.3. *Brain* 127: 2551–2557.
123. Vlak MH, Sinke RJ, Rabelink GM, Kremer BP, Van de Warrenburg BP (2006) Novel PRKCG/SCA14 mutation in a Dutch spinocerebellar ataxia family: expanding the phenotype. *Mov Disord* 21: 1025-1028.
124. Vuillaume I, Devos D, Schraen-Maschke S, Dina C, Lemainque A, Vasseur F, Bocquillon G, Devos P, Kocinski C, Marzys C, Destée A, Sablonnière B (2002) A new locus for spinocerebellar ataxia (SCA21) maps to chromosome 7p21.3-p15.1. *Annals of Neurology*. 52:666–670.

125. Ouyang Y, Sakoe K, Shimazaki H, Namekawa M, Ogawa T, Ando Y, Kawakami T, Kaneko J, Hasegawa Y, Yoshizawa K (2006) 16q-Linked autosomal dominant cerebellar ataxia: a clinical and genetic study. *J Neurol Sci* 247:180–186.
126. Xia H, Mao Q, Eliason SL, Harper SQ, Martin IH, Or HT, Paulson H, Yang, L, Kotin RM, Davidson BL (2004) RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nat Med* 10:816–820.
127. Wardle M, Majounie E, Muzaimi MB, Williams NM, Morris HR, Robertson NP (2009) The genetic aetiology of late-onset chronic progressive cerebellar ataxia: a population-based study. *J Neurol* 256:343–348.
128. Waters MF, Minassian NA, Stevanin G, Figureoa KP, Bannister JP, Nolte D, Mock AF, Evidente VG, Fee DB, Müller U, Dürr A, Brice A, Papazian DM, Pulst SM (2006) Mutations in voltage guided potassium channel KCNC3 cause degenerative and developmental central nervous system phenotypes. *Nature Genetics* 38:447–451.
129. Whaley NR, Fujioka S, Wszolek KZ (2011) Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: a review of phenotypic and genotypic characteristic. *Orphanet J Rare Dis* doi: 10.1186/1750-1172-6-33
130. Yakura H, Wakisaka A, Fujimoto S, Itakura KL (1974) Hereditary ataxia and HL-A. *The New UK Journal of Medicine*. 291:154–155.
131. Yu GY, Howell MJ, Roller MJ, Xie TD, Gomez CM (2005) Spinocerebellar ataxia type 26 maps to chromosome 19p13.3 Adjacent to SCA6. *Ann Neurol* 57:349–354.
132. Zortea M, Armani M, Pastorello E, Nunez GF, Lombardi S, Tonello S, Rigoni MT, Zuliani L, Mostacciuolo ML, Gellera C, Di Donato S, Trevisan CP (2004) Prevalence of inherited ataxias in the province of Padua, Italy. *Neuroepidemiology* 23:275–280.
133. Zu L, Figieroua KP, Grewal L, Pulst S-M (1999) Mapping of a new autosomal dominant spinocerebellar ataxia to chromosome 22. *Am J Hum Genet* 64 : 594–599.

### 13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 04.02.1987. godine u Sarajevu. Do 4. godine živjela sam u Ljubuškom, a onda se sa obitelji preselila u Zagreb i ovdje živim od tada. Završila sam osnovnu školu sa odličnim uspjehom te sam 2001.god. upisala VII.gimnaziju u Zagrebu koju sam također završila sa odličnim uspjehom. 2005. god. upisala sam Arhitektonski fakultet u Zagrebu. Nakon tri godine studiranja shvatila sam da se, unatoč silnim pokušajima, ipak ne mogu zamisliti kao arhitektica. Medicina je oduvijek bila moja velika želja i 2009. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivni sam član sam pedijatrijske i kardiološke sekcije u sklopu kojih sam sudjelovala u nizu aktivnosti na fakultetu. Neurologija je specijalnost koja me najviše zanima i nadam se da ću jednog dana svoje obrazovanje nastaviti u tome smjeru.

