

Testovi za procjenu ataksije u djece

Senta, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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:105:606961>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-11-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Matea Senta

Testovi za procjenu ataksija u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Nine Barišić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentorica: prof.dr.sc. Nina Barišić

SADRŽAJ

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA	5
SAŽETAK	7
SUMMARY	8
1.UVOD	1
2.NEUROLOŠKO ISPITIVANJE I SIMPTOMI	3
3.NASLJEDNE ATAKSIJE	6
3.1. Nasljedne autosomno dominantne ataksije	6
3.2.Nasljedne autosomno recesivne ataksije	9
4.DIJAGNOSTIČKE METODE I TERAPIJA	11
4.1 Dijagnostičke metode	11
4.2 Terapija	12
5.TESTOVI ZA PROCJENU ATAKSIJA	14
5.1.Semikvantitavni testovi za cerebelarne simptome	15
5.1.1 ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)	15

5.1.2 SARA (Scale For Assessment and Rating of Ataxia)	17
5.1.3. MICARS (Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale)	18
5.1.4.BARS (Brief Ataxia Rating Scale)	18
5.2.Semikvantitavni testovi za cerebelarne i ekstracerebelarne simptome	19
5.2.1.UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Scale)	19
5.2.2.FARS (Friedreich's Ataxia Rating Scale)	19
5.2.3. NESSCA (Neurological Examination Score for the Assessment of Spinocerebellar Ataxia)	21
5.3.Semikvantitativni test za ekstracerebelarne simptome	22
5.3.1.INAS (Inverntory of Non- Ataxia Symptoms)	22
5.4.Kvantitativni testovi	22
5.4.1.CATSYS 2000 (Coordination Ability and Tremor System)	22
5.4.2.AFCS (Ataxia Functional Composite Scale)	22
5.4.3. CCFS (Composite Cerebellar functional Score)	23
5.4.4. SCAFI (SCA Functional Indeks)	23

5.5. Test u obliku upitnika
.....	23
5.5.1. FAIS (Friedreich's Ataxia Impact Scale)
.....	23
6. DISKUSIJA
.....	24
7. ZAKLJUČAK
.....	27
8. LITERATURA
.....	28
VIII. ZAHVALE
.....	30
IX. ŽIVOTOPIS
.....	31

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA

SCA	– spinocerebelarna ataksija
MSA	– multistisustavna atrofija
EA	– epizodne ataksije
FGF1	– fibroblast growth factor 14
DRPLA	– Dentatorubralna – palidoluisianska atrofija
MJD	– Machado – Joseph's disease
MR	– magnetska rezonanca
FA, FRDA	– Friedreichova ataksija
AVED	– Ataksija vezana uz deficit vitamina E
AOA 1 i 2	– Ataksija sa okulomotornom apraksijom 1 i 2
UZV	– ultrazvuk
EKG	– elektrokardiografija
ACEI	– inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima
ICARS	– International Cooperative Ataxia Rating Scale
SARA	– Scale for Assessment and Rating of Ataxia
MICARS	– Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale
BARS	– Brief Ataxia Rating Scale
UMSARS	– Unified Multiple System Atrophy Scale
FARS	– Friedreich's Ataxia Rating Scale)
ADL	– Activities of daily living
9HTP	– 9 –hole Pegboard test
T25FW	– The timed 25-ft.walk
NESSCA	– Neurological Examination Score for the Assessment of Spinocerebellar Ataxia
INAS	– Inventory of Non – Ataxia Symptoms
CATSYS 2000	– Coordination Ability and Tremor System

- AFCS** – Ataxia Functional Composite Scale
- LCVA** – low contrast visual acuity
- FXTAS** – Fragile x tremor ataxia syndrome
- CCFS** – Composite cerebellar Functional Score
- SCAFI** – SCA Functional Index
- FAIS** – Friedreich's Ataxia Impact Scale

SAŽETAK

Testovi za procjenu ataksija u djece

Matea Senta

Glavna funkcija malog mozga je koordinacija pokreta i održavanje ravnoteže. Oštećenjem malog mozga i njegovih veza sa ostalim dijelovima živčanog sustava nastaje ataksija to jest poremećaj koordinacije voljnih pokreta udova i trupa. Simptomi se očituju kao poremećaj održavanja ravnoteže, stajanja, hodanja, sjedenja, koordinacije pokreta udova, poremećajem govora i okulomotoričkim poremećajem. Ataksije se mogu podijeliti s obzirom na uzrok na stečene i nasljedne. Stečene mogu biti uzrokovane infekcijama, mehaničkim, cirkulacijskim i strukturalnim oštećenjem malog mozga. Nasljedne su posljedica molekularnih promjena u više od 40 različitih gena, a dijelimo ih na autosomno – dominantne, autosomno – recesivne, spolno vezane i mitohondrijske. Relativno je mala učestalost u populaciji, uzročne mutacije i patogenetski mehanizmi još nisu u potpunosti istraženi. Zbog tih razloga učinkovitog lijeka još uvijek nema. Većina ataksija je progresivna i terapijski se pokušava djelovati na simptome i usporiti tijek bolesti. Sa ciljem stvaranja standardnog instrumenta za mjerenje uspjeha liječenja i mogućnosti provođenja kliničkih istraživanja od 1997. godine kad je napravljena prva semikvantitativna ljestvica/test za procjenu ataksija ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale), stvoreni su brojni testovi pomoću kojih se boduju i mjere simptomi bolesti i prati se progresija ili regresija prilikom primjene različitih metoda liječenja. Možemo ih podijeliti na semikvantitativne testove za cerebelarne simptome (ICARS, SARA, MICARS, BARS), semikvantitativne za cerebelarne i ekstracerebelarne simptome (UMSARS, FARS, NESSCA), semikvantitativni test za ekstracerebelarne simptome (INAS), kvantitativne testove (CATSYS 2000, AFCS, CCFS, CCFSw i SCAFI) te test u obliku upitnika (FAIS). Kod djece je sazrijevanje živčanog sustava povezano sa poboljšanjem koordinacije i razvojem fine motorike. Rast i razvoj malog mozga završavaju kasnije nego ostatka mozga. Do 12. godine rezultati skala/testova bi se trebali interpretirati ovisno o dobi. Da bi se mogli provoditi kvantitativni testovi potrebno je odrediti pedijatrijske norme. Daljnja istraživanja su potrebna.

KLJUČNE RIJEČI: mali mozak, ataksije, testovi za procjenu ataksija

SUMMARY

Ataxia rating scales in children

Matea Senta

The main function of the cerebellum is to coordinate movement and maintain balance. Damage of the cerebellum and its connections with other parts of the nervous system results in ataxia; disorder of coordination of voluntary movements of the limbs and trunk. Symptoms can manifest as a disorder of maintaining balance, standing, walking, sitting, coordination of movements of the limbs, impaired speech and oculomotor disorder. Ataxia can be classified by the cause to the acquired and hereditary. Acquired can be caused by infection, mechanical, circulation and structural damage to the cerebellum. Hereditary are the result of molecular changes in more than 40 different genes, and they can be autosomal - dominant, autosomal-recessive, sex-related and mitochondrial. There is relatively low population frequency of ataxia and the causal mutations and pathogenic mechanisms have not yet been fully explored. For these reasons, an effective drug is still missing. Most ataxia are progressive and there are therapeutic attempts to act on the symptoms and to slow the progress of the disease. With the goal of creating a standard instrument for measuring the success of treatment and conducting clinical trials, since 1997 when the first semiquantitative scale/test to evaluate ataxia ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) was made, a number of tests were created to measure and score symptoms and monitor the progression or regression in applying various methods of treatment. We can divide them into the semi quantitative tests for ataxia (ICARS, SARA, MICARS, BARS), semiquantitative for ataxia and non-ataxia (UMSARS, Farsi, NESSCA), semiquantitative test for non-ataxia (INAS), quantitative tests (CATSYS 2000, AFCS, CCFS, CCFSw and Scafi) and the test in the form of a questionnaire (FAIS). In children, age-related maturation of the nervous system is associated with improved coordination and fine motor skills. The growth and development of the cerebellum end later than the rest of the brain. Up to 12 years of age the results of scale/tests should be interpreted depending on age. Further studies are needed.

KEY WORDS: cerebellum, ataxia, ataxia rating scales

1. UVOD

Ataksija karakterizira poremećaj koordinacije voljnih pokreta udova i trupa. Riječ ataksija dolazi od grčkih riječi (α - (negativni prefiks) i $-\tau\acute{\alpha}\xi\tau\iota\varsigma$ (red), što bi značilo "bez reda". Koordinacija pokreta i održavanje ravnoteže tijela u prostoru je glavna funkcija malog mozga. Mali mozak prima proprioceptivne impulse iz svih dijelova tijela i motoričke impulse iz velikog mozga te ih utišava ili pojačava, koordinira i šalje impulse dalje u subkortikalne jezgre odakle informacije odlaze u moždano deblo i veliki mozak. Omogućuje pravilno, meko i svrhovito izvođenje kretanja. Ima važnu ulogu u motoričkom učenju i memoriji (implicitnoj memoriji). Mali mozak se razvio iz vestibularnog sustava i osim sa njim povezan je i sa retikularnom formacijom moždanog debla, sa kortikospinalnim i ekstrapiramidnim motoričkim sustavom. Sastoji od dviju cerebelarnih hemisfera i medijalno smještenog vermisa i triju moždanih pedunkula ili sveza (gornje, srednje i donje) kojima je povezan sa ostatkom središnjeg živčanog sustava. Funkcionalno i filogenetski ga možemo podijeliti na arhicerebelum kojeg čini flokulonodularni režanj i filogenetski je najstariji dio, paleocerebelum kojeg čini prednji režanj malog mozga i prima proprioceptivne podražaje iz tijela i udova te neocerebelum kojeg čine hemisfere malog mozga i filogenetski je najmlađi dio (Brinar i suradnici 2009).

Ataksija najčešće nastaje kao posljedica oštećenja funkcija malog mozga i njegovih sveza sa čeonim režnjem i tada govorimo o cerebelarnoj ataksiji. Ako su oštećene središnje strukture malog mozga (vermis i flokulonodularni centar) nastaje trunkalna ataksija, a kod oštećenja hemisfera malog mozga izraženija je ataksija udova. Može se pojaviti i u oštećenjima proprioceptivnih osjetnih putova; dorzalnih kolumni kralježnične moždine, dorzalnih korijena i ganglija ili u osjetnoj neuropatiji i takva ataksija se naziva osjetnom ataksijom. Ako dođe do oštećenja vestibularnog sustava naziva se vestibularnom ataksijom.

Dojenče ima prolazne faze ataksije koje treba razlikovati od ataksije kao znaka bolesti malog mozga ili perifernih živaca. Kod djece je sazrijevanje živčanog sustava povezano sa poboljšanom koordinacijom i razvojem fine motorike (Barišić 2009). Rast i razvoj malog mozga završavaju kasnije nego razvoj ostatka mozga. Rast vermisa, koji je odgovoran za trunkalnu stabilnost, završava do 8. godine života, a ostalih dijelova malog mozga oko 14- 17. godine (Brandsma et al. 2014).

Ataksije mogu biti nasljedne ili stečene, jednostrane ili obostrane, akutne, subakutne ili kronične, progresivne i neprogresivne.

Nenasljedne stečene ataksije mogu biti uzrokovane infekcijom, degenerativnim, cirkulacijskim, strukturalnim te mehaničkim oštećenjima malog mozga i cerebelarnih puteva. Može se javiti i udružena sa cerebelarnom paralizom te u Dandy Walkerovom sindromu u kojem nalazimo agenezu vermisa malog mozga (Barišić 2009).

Nasljedne ataksije se dijele na autosomno dominantne (spinocerebelarne ataksije, SCA), autosomno recesivne, spolno (x-vezane) te ataksije vezane uz mitohondrijske bolesti. Atrofija malog mozga i/ili njegovih sveza s drugim strukturama živčanog sustava je posljedica molekularnih promjena u više od 40 različitih gena. Osnovni genski poremećaj u većine ovih gena je povećanje broja ponavljajućih sljedova nukleotida (CAG, CTG, CGG, GAA ili ATTCT). Produljenje slijeda u kodirajućoj regiji gena rezultira sintezom nefunkcionalnog proteina, dok produljeni nukleotidni slijed u nekodirajućoj regiji uzrokuje promjenu regulacije transkripcije gena ili pogrešno izrezivanje molekula mRNA, što u konačnici završava apoptozom neurona (Zrinski Topić et al. 2006).

Većina ataksija još nema učinkovitu terapiju. Razlog tome je relativno mala učestalost u populaciji, relativno nedavno otkrivene nove uzročne mutacije, nedovoljno znanja o patogenetskim mehanizmima i relativno novo stvoreni standardizirani, validirani testovi pomoću kojih bi pratili progresiju bolesti i učinkovitost lijekova u kliničkim istraživanjima (Saute et al. 2011). Od 1997. godine je ostvaren napredak u razvoju te primjeni testova za procjenu ataksija što doprinosi sve boljim razumijevanju i pronalasku novih načina liječenja.

2. NEUROLOŠKO ISPITIVANJE I SIMPTOMI

Neurološko ispitivanje je usmjereno na ispitivanje ravnoteže i koordinacije tijela i udova. Važno je znati prije početka ispitivanja koja ruka je dominantna jer se sa njom spretnije izvode kretnje.

Ravnoteža se ispituje testom stajanja, testom stajanja u tandem položaju, te testom hodanja naprijed- natrag, tandem hod i okretanje u hodu.

Pokus stajanja ili Rombergov test ispitanik izvodi pri otvorenim, a zatim pri zatvorenim očima sa rukama ispruženim prema naprijed. Nemogućnost stajanja naziva se astazija. Pojava nestabilnosti nakon zatvaranja očiju je pozitivan Rombergov znak. Nastaje jer se zatvaranjem očiju gubi vidna kompenzacija kod oštećenja perifernog živčanog sustava ili lemniskalnog puta. Lemniskalni put provodi duboki osjet kroz stražnje snopove leđne moždine do talamusa i zatim do postcentralne vijuge velikog mozga. Duboki osjet naziva se i osjet kinestezije i označava percepciju pokreta i položaja mišića. Čine ga osjet položaja (posturalni osjet ili statognozija), osjet kretanja, dakle percepcija aktivnog i pasivnog kretanja pojedinih dijelova tijela (kinestetski osjet), osjet vibracije (paleestezije) te osjet duboke boli.

Test stajanja u tandem položaju izvodi se tako da ispitanik stoji sa jednim stopalom ispred drugog pri čemu petom jedne dotiče prste druge noge.

Kod testa hodanja naprijed natrag promatra se mogućnost hoda, držanje i održavanje ravnoteže te pokreti ruku i nogu. Tandem hod se izvodi tako da ispitanik hoda ravnom linijom stavljajući nogu ispred noge pri čemu petom jedne noge dotiče prste druge noge. Te se ispituje mogućnost održavanja ravnoteže u trenutku okreta (Brinar i suradnici 2009).

Koordinacija se ispituje pokusom prst –nos, peta – koljeno, dijadohokineze, fenomena odboja i ravnoteže u hodanju i stajanju.

Pokusom prst – nos se ispituje koordinacija gornjih udova pri čemu od ispitanika zatražimo da vrhom kažiprsta iz početno ispružene ruke dotakne vrh nosa. Pokus se izvodi sa otvorenim i zatvorenim očima.

Na donjim udovima koordinacija se ispituje pokusom peta – koljeno pri čemu ispitanik leži na leđima ispruženih nogu i od njega se zatraži da odigne jednu nogu i petu te noge spusti na

koljeno ležeće noge te klizi po prednjoj površini potkoljenice sve do palca. Također se izvodi sa otvorenim, a zatim zatvorenim očima.

Pokus dijadahokineze odnosno izvođenja brzih alternirajućih pokreta izvodi se tako da ispitanik brzo izvodi naizmjenične agonističke antagonističke pokrete u određenom dijelu uda. Na gornjim udovima može izvoditi pronaciju – supinaciju podlaktice, supinaciju-pronaciju šake na koljenima, brzo udaranje palca i kažiprsta, a na donjim udovima se u stojećem ili sjedećem položaju zatraži od ispitanika da odigne nogu i trese stopalo.

Fenomen odboja ispituje se tako da ispitanik snažno flektira podlakticu koju ispitivač istodobno nastoji ekstenirati. Ispitivač naglo popusti i u zdrave osobe bi se trebali aktivirati antagonistički mišići i brzo zaustaviti kretanju.

Poremećaj koordinacije ili ataksija može se manifestirati ataksijom udova ili ataksijom tijela.

Ataksija udova karakterizirana je dismetrijom, intencijskim tremorom i poremećajem izvođenja alternirajućih kretanja. Dismetrija nastaje zbog poremećaja sinergije agonističkih i antagonističkih mišića pri čemu se može raditi o kretanju kod koje dolazi do prebacivanja cilja (hipermetrija) ili podbacivanja (hipometrija). Može se uočiti testovima prst – nos i peta koljeno. Intencijski tremor karakteriziraju oscilacije kretanja pri približavanju cilju npr. kod približavanja prsta nosu. Izvođenja alternirajućih kretanja može biti usporeno i nespretno što se naziva disdijadahokineza ili izrazito nespretno adijadahokineza. U oštećenjima malog mozga poremećaj koordinacije može varirati od blage inkoordinacije pa do potpune nemogućnosti izvođenja kretanja.

Poremećaj ravnoteže tijela naziva se i **trunkalna ataksija**. Ako je poremećaj uzrokovan bolešću malog mozga poteškoće održavanja ravnoteže prisutne su pri otvorenim i zatvorenim očima. U jednostranim oštećenjima malog mozga ili kod oštećenja vestibularnih funkcija bolesnik pada na stranu oštećenja. Ako se radi o oštećenju osjeta to se naziva senzorna ataksija i očituje se pri zatvorenim očima. Ako se poremećaj ravnoteže pojavljuje u kretanju naziva se kinetičkom, a u stajanju posturalnom ili statičkom ataksijom. U oštećenjima malog mozga može se pojaviti i disartrija (poremećaj artikulacije) i skandirajući govor. Nistagmus nastaje pri oštećenju flokulonodularnog režnja malog mozga. Predstavlja ritmičke, nevoljne trzaje očnih jabučica. Usmjeren je u pravcu oštećenja i karakteriziran velikom amplitudom (Brinar i suradnici 2009).

Oštećenja malog mozga mogu se očitovati arhicerebelarnim, paleocerebelarnim i neocerebelarnim sindromom.

Arhicerebelarni sindrom nastaje pri oštećenju flokulonodularnog režnja i vermisa. Klinički simptomi su trunkalna ataksija tj. nestabilnost i savijanje tijela u stranu sa sklonošću padanja prema naprijed ili natrag, prisutno je ljuljanje u hodu (titubacija) i jako je izražena disartrija. Mogu se pojaviti nistagmus i sakadički pokreti praćenja (brze skokove s jedne točke na drugu prilikom praćenja kretanje predmeta). Koordinacija udova je neoštećena.

Paleocerebelarni sindrom nastaje oštećenjem prednjeg režnja malog mozga i gornjeg dijela vermisa. Očituje se nestabilnšću hoda sa tendencijom padanja u stranu a ako su zahvaćeni i inferiorniji dijelovi vermisa nastaje ataksija i u stajanju. Pojavljuje se u alkoholizmu, karcinomatozi malog mozga i u MSA (multisustavnoj atrofiji).

Neocerebelarni sindrom nastaje oštećenjem hemisfera malog mozga. Simptomi su najčešće lateralizirani na stranu oštećene hemisfere. Nalaze se poremećaji koordinacije udova sa dismetrijom i intencijskim tremorom, hipotonija mišića, disdijadohokineza, fenomen odboja i disartrija. Ravnoteža trupa je uglavnom neoštećena, ali bolesnik se naginje na bolesnu stranu i ima poteškoće sa stajanjem na nozi ipsilateralnoj cerebelarnom oštećenju. U tandem hodu skreće na bolesnu stranu (kompasni hod) (Brinar i suradnici 2009).

3. NASLJEDNE ATAKSIJE

3.1. Nasljedne autosomno dominantne ataksije

Autosomno dominantne ataksije su velika skupina ataksija čija prevalencija je oko 3/100 000. Autosomno dominantne se dijele na: spinocerebelarne ataksije (SCA), epizodne ataksije (EA), ataksije uzrokovane mutacijom gena za fibroblastni čimbenik rasta 14 (FGF14) i dentatorubralnu- palidoluisiansku atrofiju (DRPLA).

Spinocerebelarne ataksije (SCA) osim oštećenja malog mozga uključuju, kao što sam naziv kaže, i simptome od strane kralježnične moždine. Simptomi počinju sa nestabilnim hodom praćenim nekoordinacijom udova. Ubrzo se javljaju disartrijska i okulomotorički poremećaji. Zbog preklapajuće kliničke slike između različitih SCA te različitih prezentacija u pojedinim SCA dijagnoza se postavlja genetičkim testiranjem.

Dosad su otkriveni geni za 28 vrsta SCA i imenuju se kronološki prema redoslijedu otkrivanja (SCA 1-8, i 10 – 29). Gen za SCA 9 još nije otkriven. Uzročne mutacije su otkrivene u 16 od 28 SCA. Mogu se podijeliti u tri velike skupine prema tipu mutacije. Prvu skupinu čine one kod kojih se javlja ekspanzija CAG tripleta (SCA 1, 2, 3, 6, 7 i 17). Drugu čine nekodirajuće ekspanzije (SCA 8, 10 i 12), a treća skupina su ataksije uzrokovane konvencionalnim mutacijama (SCA 5, 11,14,15,16,20 i 27). Ekspanzija CAG tripleta se osim kod SCA 1,2,3,6,7 i 17 javlja i u DRPLA i za njih je značajan fenomen anticipacije što znači da se u svakoj novoj generaciji broj ponavljanja povećava i zbog toga bolest javlja u sve ranijoj dobi. (Tablica 1) (Paulson 2009).

Tablica 1. Podjela spinocerebralnih ataksija

Bolest	Lokus	Gen/Protein	Mutacija (veličina ponavljanja)
SCA1	6p	<i>ATXN1</i> /Ataksin -1	CAG/polyQ (39-82)
SCA2	12q	<i>ATXN2</i> /Ataksin - 2	CAG/polyQ (33-64)
SCA3	14q	<i>ATXN3</i> / Ataksin - 3	CAG/polyQ (52 – 86)
SCA4	16q	/	/
SCA5	11p	<i>SPTBN</i> / Beta-III spektrin	Neponavljajuća mutacija
SCA6	19p	<i>CACNA1</i> / kalcijски kanali	CAG/polyQ (19-30)
SCA7	3p	<i>ATXN7</i> /Ataksin - 7	CAG/polyQ (37-200)
SCA8	13q	<i>SCA8</i>	CAG/CTG (107-128)
SCA10	22q	<i>SCA10</i>	ATTCT produljenje (1000-4000)
SCA11	15q	<i>TTBK2</i> / tau kinaza	Neponavljajuća mutacija
SCA12	5q	<i>PPP2R2B</i> /fosfataza	CAG produljenje (66-78)
SCA13	19q	<i>KCNC3</i> / kalijevi kanali	/
SCA14	19q	<i>PKC γ</i> / protein kinaza C	Neponavljajuća mutacija
SCA15/16	3p	<i>ITPR</i> / IP3 receptor	Neponavljajuća mutacija
SCA17	6q	<i>TBP</i> / TATA binding protein	CAG/polyQ (50-63)
SCA18	7q	/	/
SCA19	1p	/	/
SCA20	11	/	duplikacija
SCA21	7p	/	/
SCA22	1p	/	/
SCA23	20p	/	/
SCA24	19	/	/
SCA25	2p	/	/
SCA26	19p	/	/
SCA27	13q	<i>FGF14</i> /čimbenik rasta fibroblasta	Neponavljajuća mutacija
SCA28	18p	/	/
SCA29	3p	/	/

Čiste cerebelarne ataksije su SCA 5,6,11 i 16. Prisutni su primarno cerebelarni simptomi, ponekad i polineuropatija.

Kod **SCA1** nalazimo mutaciju gena za ataksin 1 koji se nalazi na 6p23. Očituje se u najčešće u adolescenata i odraslih, ali može i u djece udružena sa bradikinezijom i rigiditetom. Tijekom bolesti dolazi do razvoja teške invalidnosti i smrti. Učestalost je 5- 10 %.

SCA 2 je uzrokovana mutacijom gena za ataksin 2 na 12q24. Sa više od 200 ponavljajućih tripleta očituje se u dojenačkoj dobi hipotonijom, apnejama, blažom dismorfijom, zaostajanjem u psihomotornom razvoju i pigmentiranim retinitisom. Tipični simptomi su nistagmus sa sporim sakadama, neuropatija i demencija. Učestalost je 15 %.

SCA 3 (Machado – Josephova bolest-MJD) je najčešća autosomno-dominantna ataksija sa učestalošću 15 – 25%. Uzrokovana je mutacijom gena za ataksin 3 na 14q (MJD gen). Specifičan je poremećaj osjeta temperature na udovima, trupu i licu. Normalan broj CAG

ponavljanja je 12 – 40, a u bolesti 52 – 86. Sporije progredira nego SCA 1. Preživljenje je otprilike 20 do 25 godina od pojave simptoma (Paulson 2012.)

SCA 6 je uzrokovana mutacijom gena za kalcijski kanal CACNA1A na 19p3. Karakterizira je čisti cerebelarni sindrom bez pridruženih poremećaja. Na MR je vidljiva atrofija malog mozga

SCA 7 se očituje vrlo rano otežanim disanjem i atrofijom mozga uz otvoren ductus Botalli. Javlja se i gubitak vida (pigmentirana makularna degeneracija). Vrlo je izražena anticipacija.

Kod **SCA 17** na MR-u se vidi opsežna atrofija mozga. Karakteristične su neuronalna nuklearne inkluzije. Uzrokovana je CAG ponavljanjem u transkripcijskom čimbeniku TBP (TATA binding protein). Praćena je psihijatrijskim simptomima i korejom te može sličiti Huntingtonovoj bolesti.

FGF14 ataksija (SCA 27) uzrokovana je mutacijom gena za fibroblastni faktor rasta 14 na 13q34 koji je intracelularni regulator natrijskih kanala u središnjem živčanom sustavu.

DRPLA je česta u Japanu. Uzorkovana je CAG ponavljanjem u atrofinu 1 na lokusu 12p13.31. Karakteriziraju je mioklona epilepsija, ataksija, koreoatetoza i demencija pa se može zamijeniti sa Huntingtonovom bolešću.

Epizodne ataksije (EA) karakterizira epizodni poremećaji koordinacije uglavnom povezan sa stresom, infekcijama, naglim pokretima ili intenzivnom vježbom. Uzrokovane su mutacijom ionskih kanala; EA1 mutacijom gena za kalijске kanale (KCNA1), EA2 mutacijom gena za kalcijске kanale (CACNA1). Prvi simptomi se mogu pojaviti u dojenačkoj dobi, ali i vrlo kasno u petom desetljeću sa različitom frekvencijom 1-2 puta godišnje, pa do 1 do 2 puta tjedno. Mogu trajati nekoliko minuta pa do nekoliko sati. Između epizoda ataksije su posve normalni ili pokazuju blaže cerebelarne simptome.

3.2. Nasljedne autosomno recesivne ataksije

Autosomno recesivne ataksije su Friedreichova ataksija (FA), teleangiektatična ataksija, ataksija vezana uz deficit vitamina E (AVED), ataksija sa okulomotornom apraksijom tipa 1 i 2 (AOA1 i 2).

Friedreichova ataksija je najčešća recesivno nasljedna ataksija sa incidencijom 1,5: 100 000 (u Europi i Sjevernoj Americi). Uzorokovana je ekspanzijom trinukleotida GAA u genu FRDA na kromosomu 9. Normalan broj ponavljanja je 8 – 22, a u FA 66 – 1700. Produkt je protein frataksin koji je važan u metabolizmu željeza i zbog njegovog manjka dolazi do gomilanja željeza u nucleusu dentatusu i u srčanom mišiću. Homozigoti su 96%, a heterozigoti 4 % (Barišić 2009).

Bolest se manifestira između 2. i 16.godine, ali je i moguća i poslije 25 godine. Vodeći znakovi do 5. godine su ataksija i odsutnost miotatskih refleksa uz pozitivan Babinski, dok se nakon 5. godine pojavljuju skolioza, pes cavus, kardiomiopatija, atrofija vidnog živca, disartrijska, oštećenje proprioceptivnog osjeta, nistagmus koji je rjeđi kao i gluhoća, a javljaju se u nekih bolesnika zajedno sa diabetesom mellitusom, zatim autonomnom neuropatijom koja dovodi do neurogenog mjehura te hipotrofijom i slabošću distalnih mišića udova.

Bolesnici su obično nakon 15 godina trajanja bolesti nepokretni. Većina umire od srčanih komplikacija koje se razvijaju u 3. i 4.desetljeću.

Teleangiektatična ataksija (ataxia teleangiectatica) se pojavljuje u dječjoj dobi već u 2. godini života neposredno nakon početka hodanja. Ubrzo se razvijaju disartričan govor i inkoordinacija ruku. Na koži se nalaze promjene u obliku teleangiektazija. Uzrokovana je mutacijom gena za protein ATM (ataxia teleangiectasia mutated) koji je odgovoran za reparaciju DNA. Zbog toga su bolesnici imunosno deficitni i imaju sklonost razvoju malignih bolesti (Brinar i suradnici 2009).

Ataksija vezana uz deficit vitamina E (AVED) najčešće nastaje prije 20. godine, ali može nastati bilo kad između 3. i 62. godine. Uzrok je mutacija u TTPA genu za alfa tokoferol transferni protein na kromosomu 8q. U serumu se nalazi reducirana razina vitamina E. Manjak vitamina E može biti uzrokovan i atrezijom žučnih vodova, cističnom fibrozom ili

kroničnom kolestazom što može rezultirati nastankom ataksije. Stoga u djece sa ataksijom treba odrediti i vrijednost vitamina E jer se nadomještanjem vitamina neurološki status normalizira.

Ataksija sa okulomotorom apraksijom tipa 1 (AOA 1) uzrokovana je mutacijom aprataksin gena (APTX). Karakterizirana je ataksijom sa okulomotorom apraksijom (nemogućnost fiksacije pogleda) i teškom motoričkom i osjetnom neuropatijom. Prvi simptomi se javljaju između 2 i 16 godine. Česti su i simptomi koreje i ekstrapiramidni simptomi.

Ataksija sa okulomotorom apraksijom tipa 2 (AOA2) uzrokovana je mutacijom senataksin gena (SETX). Simptomi ataksije i okulomotorne apraksije se javljaju između 3 i 30 godine i često su prisutni koreja, nistagmus i blagi kognitivni poremećaji.

4. DIJAGNOSTIČKE METODE I TERAPIJA

4.1 Dijagnostičke metode

Dijagnostički postupnik za bolesnike sa simptomima ataksije sa pozitivnom i negativnom obiteljskom anamnezom se sastoji od MRI mozga i kralježnične moždine, elektroencefalograma (EEG), evociranih potencijala (vidnih, slušnih i somatosenzornih), elektromiograma sa ispitivanjem provodljivosti živaca (EMNG), rentgenograma kralježnice, nalaza krvi i urina (Hgb A 1c, vitamin E, folna kiselina, vitamin B12, TSH, lipidogram, organske kiseline, biotinidaza, amonijak), molekularne genetike, biopsije kože, mišića, živaca, crijeva, analize cerebrospinalnog likvora, oftalmološkog pregleda (Keiser – Fleisherov prsten kod Wilsonove bolesti).

Anamneza i neurološki pregled mogu uputiti u potencijalni uzrok. Dijagnostika počinje sa MRI mozga. Na taj način se mogu otkriti strukturalne lezije koje mogu biti uzrok ataksija. Atrofija malog mozga je nespecifičan nalaz. Neki nalazi kao lezije bijele tvari u cerebelarnim pedunkulima su specifični i vide se kod FXTAS (Brusse E, 2007). Kod bolesnika sa pozitivnom obiteljskom anamnezom rodoslovlje će otkriti način nasljeđivanja. Ako postoji nasljeđivanje ataksije iz generacije u generaciju ili preko muške linije onda se vrlo vjerojatno radi o autosomno dominantnom nasljeđivanju. Ako postoji više braće i sestara sa ataksijom u jednoj generaciji ili konsagvinitet roditelja onda se vjerojatno radi o autosomno recesivnom načinu nasljeđivanja. Ako obolijevaju muški članovi preko majčine linije onda se vjerojatno radi o X-vezanom načinu nasljeđivanja. Rodbina koja nosi mutaciju može biti i bez kliničkih simptoma zbog fenomena anticipacije sa kasnijom pojavom simptoma i blažim fenotipom ili zbog smanjene penetracije. Također negativna obiteljska anamneza ne može isključiti nasljedne ataksije, naprimjer, može se raditi o de novo mutaciji. Mitohondrijski način nasljeđivanja nije uključen u algoritam koji se temelji na rodoslovlju jer može imitirati i autosomno dominantno, recesivno i x-vezano nasljeđivanje. Ako se posumnjalo na autosomno dominantni način nasljeđivanja može se raditi o epizodnim ataksijama ili spinocerebelarnim ataksijama. Epizodne ataksije karakteriziraju epizodni poremećaji koordinacije uglavnom povezan sa stresom, infekcijama, naglim pokretima ili intenzivnom vježbom. Između epizoda bolesnici su posve normalni ili pokazuju blaže simptome. Ako se prema rodoslovlju misli na autosomno recesivne ataksije radi se DNA testiranje na FA. Ako su rezultati negativni onda se radi kompletni screening za recesivne sindrome i metaboličke poremećaje ako su se simptomi

pojavi prije 25 godine, a ako su se pojavili poslije 25 godine onda se radi screening na recesivne sindrome i metaboličke poremećaje sa kasnim nastupom simptoma. Polineuropatija upućuje na FA ili AVED. Razlika je što kod AVED vrlo rijetko ide sa kardiomiopatijom i diabetesom. Radimo UZV srca i EKG i određivanje razine glukoze u krvi, te RTG kralježnice koji upućuje na skoliozu. U slučaju sumnje na AVED određuje se razina vitamina E. Periferna neuropatija, arefleksija i distalna mišićna atrofija se vide i kod abetalipoproteinemije. U slučaju X vezanog nasljeđivanja a simptomi su se pojavili prije 50 godina potrebno je isključiti adrenoleukodistrofiju (X-ALD, a ako su se simptomi javili poslije 50 godine onda se radi DNA testiranje na FMR-1 mutaciju za FXTAS. Ako je obiteljska anamneza negativna na nasljedne ataksije potrebno je učiniti se probir na intoksikacije (alkohol, lijekovi), zatim isključiti endokrine poremećaje ili glutensku enteropatiju. Ako simptomi naglo napreduju unutar 6 mjeseci radi se i probir na paraneoplastična protutijela te ostale autoimunosne poremećaje.

4.2. Terapija

Neke ataksije kao npr. Ataksijau zrokovana nedostatkom vitamina E mogu se izliječiti dodavanjem tog vitamina. Kod ostalih ataksija terapija je usmjerena ublažavanju simptoma i usporavanju progresije bolesti. Osnovu čini fizikalna terapija.

Od medikamentne terapije pokušavaju se koristiti serotoninski prekursori oksitriptan/5-hidroksitriptofan, antioksidans idebenon (analog koenzima Q10), amantadin (koji ima dopaminergični učinak) i poboljšava motorne simptome u oboljelih od ataksija-teleangiektazija sindroma, levetiracetam (antiepileptik) je pokazao kod nekih pacijenata poboljšanje, a acetazolamid kod paroksizmalne ataksije (Marquer et al. 2014)

Terapija za FA podijeljena je na 4 kategorije: palijativna i simptomatska terapija, kelatori željeza, antioksidansi i modifikatori razine frataksina (Richardson et al. 2013). Palijativna i simptomatska terapija uključuju fizikalnu terapiju, ortopedske zahvate, beta blokatore, ACE - inhibitore i kirurške zahvate za srčane bolesti. Točna funkcija frataksin proteina nije u potpunosti jasna, ali utvrđeno je da mutacijom gena dolazi do akumulacije intracelularnog željeza što dovodi do oštećenja mitohondrijske proizvodnje energije u srčanim i živčanim stanicama i njihovoga propadanja. Stoga su u liječenje uvedeni kelatori željeza deferoksamin i

deferipron. Njihova uporaba je ograničena jer snižavaju i razinu frataksina. Kod pacijenata sa FA povećani oksidativni stres rezultira oštećenjem DNA i povećanom razinom lipidne peroksidacije. Prvi lijek koji je dospio do faze 3 kliničkog istraživanja je idebenon Q10 (analog koenzima Q10). Njegova primjena je dovela do poboljšanja neuroloških simptoma, pada oksidativnog stresa i usporavanja progresije srčane bolesti. Preporučuje se koristiti ga prije nego što dođe do većeg oštećenja i stanične disfunkcije. Način liječenja koji najviše obećava je povećanje intracelularnog frataksina i sprečavanje nastanka oštećenja. Nekoliko se takvih lijekova istražuje kao npr. eritropoetin i inhibitori deacetilaze histona. Značajno povećavaju razinu frataksin proteina. Nedostatak primjene eritropoetina bi bila potreba za flebotomijama budući da povećava proizvodnju eritrocita.

Daljnja istraživanja se provode i puno se ulaže u otkrivanje patogenetskih mehanizama i nalaženje učinkovitih lijekova. U tome veliku ulogu imaju testovi/skale za procjenu.

5. TESTOVI ZA PROCJENU ATAKSIJA

Sa ciljem stvaranja standardnog instrumenta za mjerenje uspjeha liječenja kod cerebelarne ataksije i mogućnosti provođenja kliničkih istraživanja, 1993. godine se Svjetsko udruženje za neurologiju sastalo na Neurološkom kongresu u Vancouveru gdje je napravljena prva semikvantitativna ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) ljestvica (Trouillas P et al. 1997). U uporabu je ušla 1997. godine. Novi testovi koji su do danas napravljeni uspoređuju se sa rezultatima ICARS-a sa ciljem utvrđivanja pouzdanosti.

Testove za procjenu ataksija možemo podijeliti na semikvantitativne testove za cerebelarne simptome (ICARS, SARA, MICARS, BARS), semikvantitativne za cerebelarne i ekstracerebelarne simptome (UMSARS, FARS, NESSCA), semikvantitativni test za ekstracerebelarne simptome (INAS), kvantitativne testove (CATSYS 2000, AFCS, CCFS, CCFSw i SCAFI) te test u obliku upitnika (FAIS) (Saute et al. 2012)

Semikvantitativni testovi su testovi kod kojih se određeni simptomi boduju ovisno o tome da li su prisutni ili odsutni i koliki je stupanj oštećenja. Ovisi o subjektivnoj procjeni ispitivača. Kod kvantitativnih testova rezultati se dobivaju objektivnim mjerenjem i izražavaju se numerički.

5.1. Semikvantitativni testovi za cerebelarne simptome

5.1.1 ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)

ICARS ljestvica je prva semikvantitativna ljestvica koja je u uporabi od 1997. godine. Ljestvica prati logični slijed pregleda. Boduju se poremećaji posture i hoda, ataksije udova, disartrije i okulomotorički poremećaji. Ukupan broj bodova je 100. (Tablica 2) Što je veći broj bodova to je lošija klinička slika. Podjelu na 4 podgrupe predložili su još 1913. godine Babinski i Tournay s obzirom na različitu lokalizaciju lezija.

Trajanje pregleda je otprilike 20 minuta.

Poremećaj posture i hoda nosi maksimalna 34 boda.

Prvo se testira hod na 10 metara sa poluokretom. Broj bodova se kreće od 0 – 8. Može se kretati od normalnog hoda, poremećaja tandem hoda, mogućnosti samostalnog hodanja koje je nespretno, pa sve do potrebe za potporom i na kraju potpuna nemogućnost hodanja kada je osoba u invalidskim kolicima i kad dobiva maksimalnih 8 bodova. Također se boduje brzina hodanja 0 – 4 pri čemu je 0 normalna brzina hodanja, a 4 nemogućnost hodanja. Zatim se od ispitanika zatraži da stoji prvo na jednoj nozi, ako to nije moguće, onda u tandem položaju, ako ni to nije moguće onda u normalnom položaju ako je moguće sa stopalima jedno uz drugo. Boduje se od 0 – 6. Prilikom stajanja u normalnom položaju se mjeri udaljenost između medijalnih maleola te zanošenje sa otvorenim a zatim zatvorenim očima. I na kraju mogućnost sjedenja od normalnog pa sve do nemogućeg.

Broj bodova kod testiranja ataksije udova kreće se od 0 – 52. Uključuje mogućnost izvođenja testa koljeno – peta i prati se postoji li prisutan tremor pri izvođenju, zatim test prst – nos (boduju se disimetrija, prisutnost intencijskog tremora), test dijadohokineze (pronacija – supinacija test) i crtanje Arhimedove spirale.

Ukupan broj bodova kod testiranja govora je 8 što bi označavalo nemogućnost govora. Boduje se tečnost i jasnoća govora. Od ispitanika se zatraži da ponavlja nekoliko puta zadanu rečenicu.

Kod okulomotoričkih poremećaja boduje se prisutnost i stupanj nistagmusa i sakada. Broj bodova se kreće od 0 - 6.

Tablica 2. Sadržaj ICARS ljestvice i bodovanje

Podljestvice	Bodovi
1.Poremećaji posture i hoda	34 (postura 22, hod 12)
2.Atakcija udova	52
3.Disartriya	8
4.Okulomotorički poremećaji	6
Ukupno	100

Provedena su brojna klinička istraživanja pomoću ICARS ljestvice za SCA, multisustavnu atrofiju (MSA), DRPLA, FA i druge. Također je praćen tijek bolesti, odnosno progresija simptoma za SCA 3 i FA i u prosjeku bolesti napreduju za 5/100 bodova unutar godine dana (Tablica 3.) (Saute et al. 2012).

Tablica 3. Praćenje tijeka bolesti i klinička istraživanja provedena sa ICARS skalom i vrijeme trajanja testiranja.

	Vrijeme testiranja (min.)	Tijek bolesti (progresija i vrijeme praćenja)	Klinička istraživanja - bolesti
ICARS	21.3 ± 7	SCA3 (5.1/100 kroz 13.3 mjeseca) FRDA (5 /100 kroz 12 mjeseci)	MSA, SCA 1,2,3,6,7,17,28, DRPLA, FRDA, FXTAS, CCA, FCD, OPCA

MSA-multiple system atrophy, FXTAS-fragile x associated tremor ataxia sy., CCA cerebellar cortical atrophy, FCD- familirar cerebellar degeneratio, OPCA- olivopontocerebellar atrophy

ICARS je do danas najčešće korištena skala za procjenu težine cerebelarne ataksije i učinka terapije. Međutim, njezina primjena u dnevnim pregledima pacijenata sa ataksijom je ograničena zbog velikog broja stavki koje se trebaju evaluirati i trajanja. Višak informacija bi mogao biti problem jer može precijeniti ili podcijeniti učinak potencijalnog lijeka (Yabe et al. 2008).

5.1.2 SARA (Scale for Assessment and Rating of Ataxia)

Schmitz – Hubsch i sur. su 2006. godine predložili novu skalu koja je jednostavnija za primjenu, jeftinija i oduzima manje vremena. Testirali su je u 286 pacijenata sa SCA i pokazala se pouzdanom i valjanom. Rezultati koreliraju sa rezultatima dobivenim ICARS ljestvicom. (Schmitz-Hübsch T et al. 2006). Broj bodova kreće se od 0 – 40. Što je veći broj bodova, teža je klinička slika. Ukupno 18 bodova od 40 se odnosi na trunkalnu ataksiju pa je korisna u praćenju takvih pacijenata. Testiraju se hod, stajanje, sjedenje, govor i ataksija udova. (Tablica 4). Za razliku od ICARS-a izostavljeni su okulomotorički poremećaji. Vrijeme trajanja testiranja je otprilike 10 – 15 minuta. Testiranje progresije spinocerebelarnih ataksija ovom ljestvicom je pokazalo progresiju simptoma za otprilike 1/40 bodova godišnje. (Tablica 5).

Tablica 4. Podjela SARA ljestvice i bodovanje

	Podljestvice	Bodovi
1.	Hodanje	8
2.	Stajanje	6
3.	Sjedenje	4
4.	Disartrija	6
5.	Test praćenja prstom - dismetrija	4 (R/L)
6.	Prst – nos test - Intencijski tremor	4 (R/L)
7.	Izvođenje brzih alternirajućih pokreta -dijadohokineza	4 (R/L)
8.	Peta – koljeno test	4 (R/L)
UKUPNO		40

Tablica 5. Praćenje tijeka bolesti i klinička istraživanja provedena sa SARA skalom i vrijeme trajanja testiranja.

	Vrijeme testiranja(min.)	Tijek bolesti (progresija i vrijeme praćenja)	Klinička istraživanja - bolesti
SARA	14.2 ± 7.5	SCA 1,2,3,6,7,14,21,25,28 (1/40 kroz 12 mjeseci)	CCA

CCA - cerebellar cortical atrophy

5.1.3 MICARS (Modified International Co-operative Ataxia Rating Scale)

MICARS je prošireni ICARS test koji ukupno nosi 120 bodova. Što je veći broj bodova (*score*), bolest je teža. Testiran je na 91 pacijentu sa sporadičnim i nasljednim ataksijama. Rezultati su pokazali snažnu povezanost sa ICARS-om (Saute et al. 2012).

5.1.4 BARS (Brief Ataxia Rating Scale)

BARS je skraćena verzija ICARS-a sa ukupno 30 bodova (Schmahmann et al. 2009).

Tablica 6. Podjela BARS ljestvice i bodovanje

	Podljestvice	Bodovi
1.	Hod	8
2.	Peta koljeno test	4
3.	Prst –nos test	4
4.	Disartrija	4
5.	Okulomotorički poremećaji	2
UKUPNO		30

Potrebna su daljnja istraživanja koja će pokazati da li su MICARS i BARS korisni.

5.2. Semikvantitativni testovi za cerebelarne i ekstracerebelarne simptome

5.2.1 UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Scale)

Test za oboljele od multisustavne atrofije (MSA) sporadičnu neurodegenerativnu bolest koja je pojavljuje nakon 60. godine života. Trajanje pregleda je od 30 – 45 minuta (Wenning et al. 2004).

5.2.2 FARS (Friedreich's Ataxia Rating Scale)

2005. godine je napravljen test za praćenje terapije i progresije Friedreichove ataksije. FARS je test koji je kombinacija ocjene testa o mogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti (Activities of daily living-ADL), neurološkog pregleda i kvantitativnih instrumentalno mjerenih testova. Prednost je dobivanje jedne kliničke varijable. Kad se testira svaki test posebno više je varijabli i veća je vjerojatnost pojave pogreške (Saute et al. 2012).

Prvo se gleda funkcioniranje pacijenta koje se kreće od normalnog pa do potpune nesposobnosti (broj bodova 0 – 6). Zatim se radi test mogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti od govora, gutanja, mogućnosti samostalnog hranjenja, oblačenja, osobne higijene, hodanja, padanja, sjedenja i funkcije mokraćnog mjehura. Maksimalan broj bodova je 36. Slijedi potpuni neurološki pregled, a zatim kvantitativni testovi PATA test, Nine – Hole Pegboard test (9HPT) i The timed 25-ft walk (T25FW). Kod PATA testa se mjeri koliko puta pacijent izgovori riječ PATA unutar 10 sekundi. U 9HPT testu pacijent stavlja klinove u posebnu ploči i mjeri se vrijeme od trenutka kad stavi prvi klin pa dok ne postavi zadnji klin. T25FW je test u kojem se mjeri vrijeme koje je potrebno da pacijent pređe 25 stopa, odnosno 6,42 metra i natrag bez pomagala. Vrijeme koje je potrebno za testiranje je oko 30 min. i manje (Tablica 7).

Tablica 7. Podjela FARS ljestvice i bodovanje

Podljestvice		Bodovi
Funkcioniranje		6
Mogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti (Activities of daily living ADL)		36
Neurološki pregled	Oči	11
	Gornji udovi	36
	Donji udovi	16
	Periferni živci	26
	Stajanje i hod	28
Kvantitativni vremenski mjereni testovi	PATA test	
	9HPT	
	T25FW	

5.2.3 NESSCA (Neurological Examination Score for the Assessment of Spinocerebellar Ataxia)

Test je napravljen 2001. godine a objavljen 2008. Ukupan broj bodova je 40. Boduje se 18 stavki, od toga 14 je standardni neurološki pregled, a 4 stavke disfagija, funkcija sfinktera, prisutnost grčeva i vertigo se temelje na anamnestičkim podacima pacijenta. Test se koristi samo za SCA3/MJD. Postoji korelacija sa stadijem bolesti, trajanjem, brojem CAG ponavljana, SARA testom i Barthelovim indeksom aktivnosti svakodnevnog života. (Tablica 7). Za test je potrebno 30 minuta (Saute et al. 2012).

Tablica 7. Podjela NESSCA ljestvice i bodovanje

Podljestvice		Bodovi
Neurološki pregled	Trunkalna ataksija	0-4
	Ataksija udova	0-3
	Nistagmus	0-2
	Okulomotorički deficit	0-2
	Piramidalni simptomi	0-4
	Disartrija	0-4
	Distalna amiotrofija	0-1
	Fascikulacije	0-2
	Gubitak osjeta	0-3
	Distonija	0-3
	Rigiditet	0-2
	Bradikinezija	0-2
	Retrakcija vjeđa	0-1
	Blefarospazam	0-1
Anamneza		
	Disfagija	0-2
	Funkcija sfinktera	0-2
	Grčevi	0-1
	Vertigo	0-1
Ukupno		40

5.3 Semikvantitativni test za ekstracerebelarne simptome

5.3.1 INAS (Inventory of Non-Ataxia Symptoms)

Test za mjerenje ekstracerebelarnih simptoma koja može imati od 0 – 16 bodova. Boduje se 16 simptoma/sindroma: arefleksija, hiperrefleksija, plantarni refleks, spasticitet, pareza, amiotrofija, fascikulacije, mioklonus, rigiditet, korea, distonija, tremor u mirovanju, senzorni simptomi, okulomotorni znakovi moždanog debla, urinarna disfunkcija i kognitivno oštećenje. Testiranje je zasad provedeno na pacijentima sa SCA 1,2,3 i 6.

5.4 Kvantitativni testovi za ataksije

5.4.1 CATSYS 2000 (Coordination Ability and Tremor System)

Prijenosni računalni uređaj koji mjeri tremor, vrijeme reakcije, koordinaciju ruku i ravnotežu. (Allen et al. 2008). Korišten je u medicini rada za utvrđivanje utjecaja toksičnih tvari kao što su živa ili mangan. Ispituje se njegova upotreba u neurologiji i gerontologiji. Istraživanje je provedeno na zdravim pojedincima bez neuroloških deficita radi evaluacije utjecaja dobi i spola, te na oboljelima od tremor/ataksija sindroma vezanog uz fragilni X kromosom (FXTAS). Nema istraživanja provedenih na SCA, MSA i FA. Daljnja istraživanja su potrebna. Vrijeme trajanja testiranja je 30 min.

5.4.2 AFCS (Ataxia Functional Composite Scale)

Test je kombinacija 9HPT, LCVA (low –contrast visual acuity) i T25W testova. LCVA je broj točno pročitanih sivih slova na bijeloj pozadini koja se postupno smanjuju na 4 tablice sa različitim kontrastom slova. Provedeno je istraživanje na oboljelima od idiopatske SCA, SCA1, 2,3,6,17, DRPLA, FRDA i pokazala se dobra korelacija sa ICARS. Test traje 20 min. i daje podatke o funkcijama koje direktno utječu na svakodnevne životne radnje. Iako ne obuhvaća neke funkcije koje direktno mogu utjecati na svakodnevne životne aktivnosti kao npr. govor, testiranje govora je manje pouzdano (Assadi et al. 2007).

5.4.3 CCFS (Composite Cerebellar Functional Score)

Test se sastoji od 9HPT testa i klik testa i koristi se kao test za ataksiju gornjih udova. Postoji i CCFSw (writing) oblik u koji je uključeno i testiranje pisanja sa dominantnom rukom, zada se standardna rečenica koju pacijent treba napisati što je brže moguće. Prednost testa je brzina, jednostavnost izvedbe, mjerenje funkcije samo gornjih udova jer piramidni i znakovi periferne neuropatije koji zahvaćaju donje udove mogu interferirati sa cerebelarnim simptomima na donjim udovima. Nedostatak je što cerebelarni simptomi kod degenerativnih ataksija zahvaćaju prvo trup, a zatim udove. Klinička istraživanja se tek provode (Du Montcel et al. 2008).

5.4.3 SCAFI (SCA Functional Index)

Sastoji se od 9HPT, 8MW (8-m walking) i PATA testa. Klinička istraživanja se tek provode. (Saute et al. 2012).

5.5. Test u obliku upitnika

5.5.1 FAIS (Friedreich's Ataxia Impact Scale)

FAIS je upitnik koji ispunjava pacijent sa 8 podgrupa koje predstavljaju 3 klinička područja: simptome (govor, kretanje), fizičko funkcioniranje (gornji udovi, donji udovi, složeni zadaci), psihološke i socijalne utjecaje (raspoloženje, percepcija sebe, izolacija). Postoje kraće i duže verzije testa. Najduža verzija ima ukupno 126 bodova i što je veći broj bodova, bolest je teža. Još nisu provedene usporedbe sa drugim testovima (Saute et al. 2012).

6. DISKUSIJA

Glavna funkcija malog mozga je koordinacija pokreta i održavanje ravnoteže. Oštećenjem malog mozga i njegovih veza sa ostalim dijelovima živčanog sustava nastaje ataksija to jest poremećaj koordinacije voljnih pokreta udova i trupa. Simptomi se očituju kao poremećaj održavanja ravnoteže, stajanja, hodanja, sjedenja, koordinacije pokreta udova, poremećajem govora i okulomotoričkim poremećajem. Ataksije se mogu podijeliti s obzirom na uzrok na stečene i nasljedne. Stečene mogu biti uzrokovane infekcijama, mehaničkim, cirkulacijskim i strukturalnim oštećenjem malog mozga. Nasljedne su posljedica molekularnih promjena u više od 40 različitih gena, a dijelimo ih na autosomno – dominantne, autosomno –recesivne, spolno vezane i mitohondrijske. Relativno je mala učestalost u populaciji, uzročne mutacije i patogenetski mehanizmi još nisu u potpunosti istraženi. Zbog tih razloga učinkovitog lijeka još uvijek nema. Većina ataksija je progresivna i terapijski se pokušava djelovati na simptome i usporiti tijek bolesti. Sa ciljem stvaranja standardnog instrumenta za mjerenje uspjeha liječenja i mogućnosti provođenja kliničkih istraživanja od 1997.godine kad je napravljena prva semikvantitativna ljestvica/test za procjenu ataksija ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale), stvoreni su brojni testovi pomoću kojih se boduju i mjere simptomi bolesti i prati se progresija ili regresija prilikom primjene različitih metoda liječenja. Možemo ih podijeliti na semikvantitativne testove za cerebelarne simptome (ICARS, SARA, MICARS, BARS), semikvantitativne za cerebelarne i ekstracerebelarne simptome (UMSARS, FARS, NESSCA), semikvantitativni test za ekstracerebelarne simptome (INAS), kvantitativne testove (CATSYS 2000, AFCS, CCFS, CCFSw i SCAFI) te test u obliku upitnika (FAIS).

U većine ljestvica/testova za procjenu ataksija nedostaju normale za pojedine dobne skupine ponajprije u pedijatriji te međusobna usporedivost i reproducibilnost

Semikvantitativni testovi su testovi kod kojih se određeni simptomi boduju ovisno o tome da li su prisutni ili odsutni i koliki je stupanj oštećenja. Ovisi o subjektivnoj procjeni ispitivača. Kod kvantitativnih testova rezultati se dobivaju objektivnim mjerenjem i izražavaju se numerički.

Idealni test za procjenu ataksija bi trebao biti jednostavan za primjenu, ne bi trebao oduzimati previše vremena i trebao bi biti prihvatljiv za pacijente. Također je bitno da je valjan,

pouzdan, osjetljiv na progresiju bolesti i trebao bi dati rezultate koji se lako analiziraju i interpretiraju.

ICARS i SARA su najbolje proučeni dosad i preporučuju se za korištenje u kliničkim multicentričnim istraživanjima. Kako je SARA jednostavniji test i oduzima manje vremena od ICARS-a, štoviše kod ICARS-a postoji i višak informacija koji bi mogao dovesti do podcjenjivanja ili precjenjivanja rezultata, SARA predstavlja bolji izbor. Kod SARA testa su isključeni bodovi za okulomotoričke smetnje koji ovise o cerebelarnoj, cerebralnoj i okulomotoričkoj patologiji. Daljnja istraživanja će pokazati jesu li MICARS i BARS korisni testovi.

UMSARS, FARS, NESSCA i INAS su testovi u koje su uključeni i ekstracerebelarni simptomi. Omogućuju bolju procjenu kod spinocerebelarnih ataksija. FARS je kompletni test i preporučuje se za istraživanje FRDA. FARS je kompozitni test koji je bolje koristiti nego svaki podtest posebno jer tada imamo jednu kliničku varijablu, a kad su odvojeni više je varijabli uključeno i veća je vjerojatnost pojave pogreške. Osim evaluacije nesposobnosti i stupnja oštećenja, uključena su i kvantitativna mjerenja. Nedostatak testa je duljina trajanja duže od 30 minuta zbog kompleksnosti samog testa i što je korištena i validirana samo za FRDA iako bi se mogla koristiti i kod drugih nasljednih ataksija. NESSCA i UMCARS se testovi koji su specifični za bolest; NESSCA za SCA 3, a UMCARS za MSA. UMSARS test bi se mogao koristiti i za SCA npr SCA 3/ MJD gdje je na 52 pacijenta pokazao slične rezultate kao i ICARS (D'Abreu 2007). NESSCA je pokazala slične rezultate kao i SARA i ICARS u istraživanju na SCA3/MJD (Kieling 2008). INAS je validirana na različitim spinocerebelarnim ataksijama, ali rezultati slabije koreliraju sa rezultatima ostalih testova. INAS pokazuje sporiju progresiju bolesti.

Kvantitativni testovi su CATSYS 2000, AFCS, CCFS, CCFSw i SCIFI. Sa kvantitativnim testovima možemo puno preciznije mjeriti, ali nedostatak kvantitativnih testova je nemogućnost izvođenja kod pacijenata sa uznapredovanim i težim simptomima. CATSYS2000 je portabilni uređaj koji mjeri tremor, vrijeme reakcije, koordinaciju ruku i ravnotežu. Istraživanje je provedeno na zdravim pojedincima bez neuroloških deficita radi evaluacije utjecaja dobi i spola, te na oboljelima od tremor/ataksija sindroma vezanog uz fragilni X kromosom (FXTAS). Provedeno je istraživanje sa ciljem utvrđivanja koristi CATSYS instrumenta za otkrivanje predkliničkih simptoma FXTAS na 89 pacijenata nositelja mutacije. Tremor je identificiran u 23% pacijenata koji nisu sami primijetili da imaju tremor i ataksija u 30% pacijenata koji nisu primijetili simptome (Allen E G, 2008).

Nema istraživanja provedenih na SCA, MSA i FA. Daljnja istraživanja su potrebna. AFCS je kompozitni test. Provedena su istraživanja na SCA 1,2,3,6 i 17 te FRDA i pokazala se dobra korelacija sa ICARS. CCFS se koristi kao test za ataksiju gornjih udova. Prednost testa je brzina, jednostavnost izvedbe, mjerenje funkcije samo gornjih udova jer piramidni i znakovi periferne neuropatije koji zahvaćaju donje udove mogu interferirati sa cerebelarnim simptomima na donjim udovima. Nedostatak je što cerebelarni simptomi kod degenerativnih ataksija zahvaćaju prvo trup, a zatim udove. Klinička istraživanja se tek provode (Montcel 2008). SCAFI je kompozitni test. Istraživanje je provedeno na 412 pacijenata sa SCA tip 1,2,3 i 6. Pokazana je bolja korelacija sa SARA testom nego kad se uspoređuje svaki od subtestova posebno (Schmitz-Hübsch 2008).

FAIS je kvalitativni test u obliku upitnika, nisu provedene usporedbe sa drugim testovima.

Sve vrste testova bi trebale biti uključene u daljnja klinička istraživanja. Novi testovi zasad nisu potrebni. U budućim terapijskim istraživanjima također bi trebalo uključiti i testiranje kvalitete života. S obzirom na kasnije sazrijevanje malog mozga do 12.godine rezultati bi se trebali interpretirati ovisno o dobi (Brandsma2014). Da bi se mogli provoditi kvantitativni testovi potrebno je odrediti pedijatrijske norme ponajprije je stoga potrebno odrediti normalne vrijednosti sukladne dobi i spolu koje za sada nedostaju.

7. ZAKLJUČAK

Ataksije karakterizira poremećaj koordinacije voljnih pokreta udova i trupa. Koordinacija pokreta i održavanje ravnoteže tijela u prostoru je glavna funkcija malog mozga. Ataksije mogu biti nasljedne ili stečene, jednostrane ili obostrane, akutne, subakutne ili kronične, progresivne i neprogresivne. Nenasljedne stečene ataksije mogu biti uzrokovane infekcijom, degenerativnim, cirkulacijskim, strukturalnim te mehaničkim oštećenjima malog mozga i cerebelarnih puteva. Nasljedne ataksije se dijele na autosomno dominantne (spinocerebelarne ataksije, SCA), autosomno recesivne, spolno (x-vezane) te ataksije vezane uz mitohondrijske bolesti. Većina ataksija još nema učinkovitu terapiju. Razlog tome je relativno mala učestalost u populaciji, relativno nedavno otkrivene nove uzročne mutacije, nedovoljno znanja o patogenetskim mehanizmima i relativno novo stvoreni standardizirani, validirani testovi pomoću kojih bi pratili progresiju bolesti i učinkovitost lijekova u kliničkim istraživanjima. Od 1997. godine je ostvaren napredak u razvoju te primjeni testova za procjenu ataksija što doprinosi sve boljim razumijevanju i pronalasku novih načina liječenja. Testove za procjenu ataksija možemo podijeliti na semikvantitativne testove za cerebelarne simptome (ICARS, SARA, MICARS, BARS), semikvantitativne za cerebelarne i ekstracerebelarne simptome (UMSARS, FARS, NESSCA), semikvantitativni test za ekstracerebelarne simptome (INAS), kvantitativne testove (CATSYS 2000, AFCS, CCFS, CCFSw i SCAFI) te test u obliku upitnika (FAIS). Semikvantitativni testovi su testovi kod kojih se određeni simptomi buduju ovisno o tome da li su prisutni ili odsutni i koliki je stupanj oštećenja. Ovisno o subjektivnoj procjeni ispitivača. Kod kvantitativnih testova rezultati se dobivaju objektivnim mjerenjem i izražavaju se numerički. Idealni test za procjenu ataksija bi trebao biti jednostavan za primjenu, ne bi trebao oduzimati previše vremena i trebao bi biti prihvatljiv za pacijente. Također je bitno da je valjan, pouzdan, osjetljiv na progresiju bolesti i trebao bi dati rezultate koji se lako analiziraju i interpretiraju. Sve vrste testova bi trebale biti uključene u daljnja klinička istraživanja. Novi testovi zasad nisu potrebni. U budućim terapijskim istraživanjima također bi trebalo uključiti i testiranje kvalitete života. S obzirom na kasnije sazrijevanje malog mozga do 12. godine rezultati bi se trebali interpretirati ovisno o dobi. Da bi se mogli provoditi kvantitativni testovi potrebno je odrediti pedijatrijske norme.

8. LITERATURA

1. Allen EG, Juncos J, Letz R, Rusin M, Hamilton D (2008) Detection of early FXTAS motor symptoms using the CATSYS computerised neuromotor test battery. *J Med Genet.* 2008 May;45(5):290-7.
2. Assadi M, Leone P, Veloski JJ et al. (2008) Validating an Ataxia Functional Composite Scale in spinocerebellar ataxia. *J Neurol Sci.*;268:136-9.
3. Barišić. *Pedijatrijska neurologija* 2009. Zagreb, Medicinska naklada, str. 691 - 699
4. Brandsma R, Spits AH, Kuiper MJ, Lunsing RJ, Burger H, Kremer HPH and Sival DA (2014) Ataxia Rating Scales are Age – dependent in Healthy Children. *Dev Med Child Neurol.* [Epub ahead of print].
5. Brinar i suradnici. *Neurologija za medicinare* (2009) Zagreb, Medicinska naklada, str.22-24,50-56,338-343.
6. Brusse E, JA Maat –Kievit and JC van Swieten (2007) Diagnosis and management of early and late –onset cerebellar ataxia. *Clin Genet*;71:12-14.
7. D'Abreu A, Franca M Jr., Lopes-Cendes and Fernando Cendes (2007) The international cooperative ataxia rating scale in Machado-Joseph disease. Comparison with the unified multiple system atrophy rating scale. *Movement Disorders Volume 22, Issue 13, pages 1976–1979.*
8. du Montcel ST, Charles P, Ribai P, Goizet C, Le Bayon A (2008) Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain.* 2008 May;131(Pt 5):1352-61.
9. Ichiro Yabe, Masaaki Matsushima, Hiroyuki Soma et al. (2008) Usefulness of the Scale for Assessment and Rating of Ataxia (SARA). *Journal of the Neurological Sciences Volume 266, Issues 1–2, Pages 164–166.*
10. Kieling C, Rieder CRM, Silva ACF, Saute JAM (2008) A neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxia 3 (SCA3) *European Journal of Neurology* Volume 15, Issue 4, pages 371–376.
11. Mahoney FI, Barthel DW. *Functional Evaluation: The Barthel Index.* *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
12. Marquer A, Barbieri G, Pérennou D (2014) The assessment and treatment of postural disorders in cerebellar ataxia: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*;57:67-78
13. Paulson H (2009) The Spinocerebellar Ataxias. *J. Neuroophthalmol* (29)3: 227-237.
14. Paulson H (2012) Machado-Joseph disease/spinocerebellar ataxia type 3. *Handb Clin Neurol.*;103:437-49.
15. Saute JA, Donis KC, Serrano-Munuera C, Genis D, Ramirez LT et al. (2012) Ataxia rating scales-psychometric profiles, natural history and their application in clinical trials. *Cerebellum*;11:488-504.
16. Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C et al. (2006) Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology.*;66:1717-20.

17. Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Saccà F, Mariotti C, SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology*. 2008 Aug 12;71(7):486-92.
18. Schmahmann JD, Gardner R, Mac More J, Vangel MG (2009) Development of a Brief Ataxia Rating Scale (BARS) Based on a Modified Form of the ICARS. *Mov Disord.*; 24(12): 1820–1828.
19. Sival DA, du Marchie Sarvaas GJ, Brouwer OF et al. (2009) Neurophysiological evaluation in children with Friedreich's ataxia. *Early Hum Dev.*;85(10):647-51
20. Tazir M, Ali-Pacha L, M'Zahem A et al. (2009) Ataxia with oculomotor apraxia type 2: a clinical and genetic study of 19 patients. *J Neurol Sci.*;278(1-2):77-81
21. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD et al. (1997) International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci*. Feb 12;145(2):205-11.
22. Timothy E. Richardson, Heather N. Kelly et al. (2013) Therapeutic strategies in Friedreich's Ataxia. *Brain Research Volume 1514*, Pages 91–97.
23. Zrinski Topić R, Mitrović Z, Barišić N, Sertić J (2006) Molekularna dijeagnostika nasljednih ataksija. U: 5. Kongres medicinskih biokemičara s međunarodnim sudjelovanjem. Poreč- zbornik radova. Str.186.
24. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C (2004) Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy. Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord.*;19(12):1391-402.

IX. ZAHVALE

Iskreno se zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Nini Barišić na uloženom trudu, pomoći i korisnim savjetima kojima je omogućila i ostvarenje ovog diplomskog rada.

U Zagrebu, lipanj 2014. godine

Matea Senta

X. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 5. rujna 1988.godine u Metkoviću gdje sam završila osnovnu školu i prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Tijekom osnovne škole pohađala sam i završila i osnovnu glazbenu školu, smjer klavir.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2007. godine. Bila sam demonstrator na Katedri za patofiziologiju gdje sam i sudjelovala u prevođenju udžbenika i zbirke etiopatogenetskih čvorova na engleski jezik. Član sam studentske Pedijatrijske sekcije.