

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

Olivera S. Tamaš

**Morfološko – kliničke, neuropsihološke i genetske  
korelacije degenerativnih cerebelarnih ataksija**

doktorska disertacija

Beograd, 2024.

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

Оливера С. Тамаш

**Морфолошко – клиничке, неуропсихолошке и  
генетске корелације дегенеративних церебеларних  
атаксија**

докторска дисертација

Београд, 2024.

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**FACULTY OF MEDICINE**

Olivera S. Tamaš

**Morphological – clinical, neuropsychological and  
genetic correlations of degenerative cerebellar ataxias**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Mentor: akademik, Vladimir Kostić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Jelena Drulović, predsednik komisije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Nataša Dragašević-Mišković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Marija Žarkov, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane: \_\_\_\_\_

*Život je lep iz mnogo razloga. Jedan od njih je sklonost latentnoj nepredvidljivosti. Taman kad bih pomislila da je krenuo jednim predviđenim i ustaljenim tokom, on bi mi ponudio neku neočekivanu, uzbudljivu, ne baš tako logičnu, ali izazovnu putanju. Nakon bezmalo decenije proučavanja raznih aspekata najzagonetnijeg organa našeg tela, skoro da bih mogla povući savršenu paralelu između života i ljudskog mozga - beskraj fantastičnih opcija, puteva i stranputica. Naći se u životu u prilici da izučavam barem neke od aspekata tako složenog fenomena kao što je to cerebelum i to na naučnim osnovama, u instituciji od vrhunskog renomea i značaja, uz ništa manje do najvećih autoriteta iz ovih oblasti, nezamisiva je privilegija.*

*Kako rečima iskazati zahvalnost osobama koje su vam omogućile jednu takvu uzbudljivu i izazovnu životnu i profesionalnu putanju?*

*Zahvaljujem se svom mentoru, akademiku Vladimiru Kostiću i nadam se i želim da verujem da će tek-moja buduća dela biti prava zahvalnica na svemu onome što je učinio za nauku, za Kliniku, konačno, za mene lično.*

*Neke stvari ne moraju da se iskažu, ne moraju ni da se napišu, one se podrazumevaju. Iako to formalno nije bila, svoju, mentorsku ulogu u izradi ove doktorske disertacije trasirala je neprocenjivim znanjem o cerebelumu prof. dr Nataša-Dragašević-Mišković, i na tome joj se najiskrenije zahvaljujem.*

*Zahvaljujem se svim lekarima IV kliničke službe na saradnji, idejama i putokazima koje su utemeljili svojim iskustvom i dosadašnjim radom.*

*Zahvaljujem se svim lekarima V kliničke službe, na čelu sa prof. dr Jelenom Drulović na iskrenoj podršci pri izradi ove doktorske disertacije, bez njihove pomoći ovaj put ne bi bio moguć.*

*Zahvaljujem se prof. dr Federiki Agosti i dr sc. Silviji Basaji na pomoći pri uzbudljivom susretu sa neurovizualizacionim metodama i prof. dr Šarloti Mesaroš koja mi je ovaj susret, omogućila i obogatila svojim ogromnim iskustvom i znanjem iz oblasti neuroimidžinga.*

*Zahvaljujem se prof. dr Tatjani Pekmezović i doc. dr Gorici Marić na nesebičnoj stručnoj podršci tokom izrade ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se prof. dr Elki Stefanovoj i neuropsihologu dr sc. Biljani Salak Đokić na pomoći u što boljem sagledavanju nemotorne uloge cerebeluma.*

*Zahvaljujem se prof. dr Ivani Novaković i svim članovima genetske laboratorije, dr sc. Mileni Janković, dr sc. Mariji Branković i dr sc. Ani Marjanović.*

*Moram posebno da istaknem svoje zadovoljstvo spoznajom da je i ovaj doktorat još jedna karika u univerzalnom međugeneracijskom procesu sticanja i predaje znanja kolega iz raznih kabineta, laboratorija, odseka i centara Klinike za neurologiju, pa i šire. Bila je prava čast svedočiti i biti delom lanca primopredaje naučnih spoznaja kroz generacije kliničara.*

*Zajednička saradnja u čijem fokusu je bio cerebelum iznedrila je nekoliko publikacija, te se ovom prilikom pored do sada navedenih zahvaljujem i ostalim koautorima na svom doprinosu: prof. dr Nebojši Glumbiću, prof. dr Dejani Stanisavljević, prof. dr Marini Svetel, doc. dr Mirjani Đorđević, doc. dr Aleksandri Kačar, doc. dr Miliji Mijajloviću, doc. dr Igoru Petroviću, asist. dr Milutinu Kostiću, dr Andoni Milovanović, dr Katarini Đurđević, dr Marti Jeremić.*

*Zahvaljujem se svom prijatelju, kolegi dr Milutinu Petroviću na posebnoj podršci, pomoći i iskrenoj zainteresovanosti za ovu doktorsku disertaciju i svojoj prijateljici Vesni Vidović na višedecenijskom podstreku.*

*Zahvaljujem se na prijateljskim savetima svojim kolegama sa Klinke za neurologiju: Ivani Basti, Gorani Mandić Stojmenović, Maši Kovačević, Tamari Švabić, Stojanu Periću, Milici Ječmenici Lukić, Aleksandri Tomić Pešić, Nikoli Kresojeviću, Nikoli Veselinoviću, Maji Budimkić, Tijani Đukić Vlasisavljević, Marku Andabaki, Nikoli Momčiloviću, Mladenu Jankoviću, Vanji Radišić i Saši Radovanoviću, koji su na različite načine pomogli izradi ove doktorske disertacije.*

*Zahvaljujem se svom medicinskom i nemedicinskom osoblju Klinike za neurologiju.*

*Zahvaljujem se posebno i ispitanicima koji su pristali da učestvuju u ovom istraživanju i bez kojih nijedan, pa ni ovaj moj skromni doprinos nauci ne bi bio moguć.*

*Na kraju, ali najvažnije od svega, najdublje se zahvaljujem svojoj najužoj porodici na neupitnoj ljubavi i beskrajnoj inspiraciji: majci Terezi, ocu Staniši, sestri Iboji, suprugu Zoltanu, sinu Fedoru i sestriću Vlatku. Bezuslovnu spremnost mojih najdražih, da me uvek saslušaju, da budu podrška u teškim trenucima i izazovima, da uvek spremno uzvrate podrškom, pažnjom i ljubavlju - često bih uzimala zdravo za gotovo. Želim da znaju da iskreno osećam da im dugujem najviše za sve što su mi bili, što jesu i što ćete mi tek biti u životu i radu.*



## SAŽETAK

**Uvod.** Neurodegenerativne cerebelarne ataksije (DCA) predstavljaju heterogenu grupu oboljenja koja dominantno zahvataju cerebelum, ali i njegove ushodne i nishodne puteve i druge strukture u centralnom i perifernom nervnom sistemu. Dok se neki tipovi ataksija manifestuju izolovanim cerebelarnim sindromom, većina predstavlja kombinaciju cerebelarnih i ekstracerebelarnih znakova, a moguće je i multisistemsko ispoljavanje bolesti. DCA čine genetski determinisana oboljenja, hereditarne, autozomno dominantne (AD), autozomno recesivne (AR), X vezane i mitohondrijske ataksije, kao i sporadične ataksije nepoznatog uzroka koje nemaju porodičnu istoriju bolesti, poput idiopatske cerebelarne ataksije kasnog početka (ILOCA) i cerebelarni tip multiple sistemske atrofije (MSAc). Ekspertiza i predznanje kliničkih razlika prirodnog toka DCA, uz primenu utemeljenih i savremenih dijagnostičkih algoritama, dovodi do uvođenja sofisticiranih dijagnostičkih procedura koje ubrzavaju postavljanje dijagnoze, i kojima sa mogu definisati podtipovi i pratiti progresija bolesti, kao i efikasnost terapijskih tretmana. Ideja proučavanja DCA je da se kroz ispitivanje i razumevanje motorne i nemotorne uloge cerebeluma, kliničkih i morfoloških korelata heterogenosti i napredovanja kliničke slike stvore dobri modeli za razumevanje patofizioloških procesa koji su u osnovi ovih oboljenja, a potom i njihovog lečenja.

**Ciljevi.** Osnovni ciljevi studije su: a) karakterizacija specifičnosti kliničkog ispoljavanja ispitivanih formi DCA; b) utvrđivanje kognitivnog, psihijatrijskog i bihevioralnog profila kao i socijalne kognicije ispitanika iz spektra DCA; c) utvrđivanje genetskih karakteristika ispitanika iz spektra DCA; d) ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga konvencionalnom i nekonvencionalnom magnetnom rezonancijom (MR) ispitanika iz spektra DCA; e) ispitivanje međusobne povezanosti rezultata kliničkih, genetskih, neuropsiholoških, psihijatrijskih i radioloških analiza u ispitivanim formama DCA; f) ispitivanje kvaliteta života povezanim sa zdravljem (HRQoL) ispitanika iz spektra DCA.

**Metode.** U istraživanje je uključeno 107 bolesnika kojima je dijagnoza bolesti postavljena na osnovu genetskog ispitivanja ili važećih kriterijuma za sporadične ataksije. Kod nekih bolesnika je na osnovu porodične anamneze mogao biti definisan samo tip nasleđivanja. Istraživanje je imalo nekoliko celina i jednim delom podrazumeva studiju slučajeva i kontrola, a drugim delom studiju preseka. Za sagledavanje sociodemografskih i fenotipskih karakteristika bolesnika iz spektra DCA korišćen je semistrukturisan upitnik posebno dizajniran za potrebe ovog istraživanja. U kliničkom ispitivanju korišćen je veliki broj testova i raznih upitnika za procenu težine cerebelarnih i necerebelarnih motornih simptoma, kognitivnog i bihevioralnog statusa ispitanika, kao i upitnik za (HRQoL). Kontrolnu grupu (KG) činili su subjekti upareni prema uzrastu, polu i obrazovanju. Ispitanicima je posle potpisanog informacionog pristanka uzorkovana krv za molekularno-genetske analize. Za analizu morfološke i topografske distribucije izmena sive mase (SM) i bele mase (BM) mozga kod 96 ispitanika sa DCA, korišćene su nekonvencionalne MR metode, volumetrijsko ispitivanje mozga zasnovano na vokselima (VBM), (*Spatially unbiased infratentorial template SUIT VBM*) i difuziona tenzorska (DT) MR. Sprovedena je subanaliza na 7 MSAc, 15 ILOCA i 20 ispitanika iz KG, kao i subanaliza na 7 pacijenata sa *ANO10* mutacijom i 14 ispitanika iz KG.

**Rezultati.** *Demografske i kliničke karakteristike:* Najveći broj ispitanika imao je AD ataksiju ili „naizgled dominantan“ vid nasleđivanja – 38,3%; zatim su sledile sporadične ataksije – 32,7%; potom grupa ispitanika sa AR ataksijama ili „naizgled recesivnim“ tipom nasleđivanja – 19,7%; a na posletku MSAc – 9,3%. Ispitanici sa AD ataksijom i sporadičnim ataksijama nisu se međusobno razlikovali po aktuelnom uzrastu i uzrastu na početku bolesti ( $p=0,578$ ), dok su ispitanici sa AR ataksijom bili značajno mlađi ( $p=0,005$ ), a ispitanici iz grupe MSAc značajno stariji na početku bolesti ( $p<0,001$ ) u odnosu na ostale tipove ataksija. Prosečna dužina trajanja bolesti se značajno razlikovala između četiri tipa ataksija ( $p<0,001$ ). Najkraću prosečnu dužinu trajanja bolesti imali su ispitanici iz grupe MSAc ( $2,9\pm 1,8$ ), a najdužu ispitanici sa AR ataksijama ( $20,0\pm 11,5$ ). Skorovi za procenu cerebelarnih i necerebelarnih znakova nisu pokazali signifikantnu razliku između tipova ataksije, osim prosečnog skora CCFS (Kompozitni skor za procenu težine ataksije), koji je kod AR ataksija bio značajno viši u odnosu na ostale tipove ataksija ( $p=0,006$ ). Zbirni pokazatelj autonomne disfunkcije, kao i prosečni skorovi za gastrointestinalni ( $p=0,001$ ), urinarni ( $p=0,001$ ), kardiovaskularni ( $p=0,001$ ), pupilomotorni ( $p=0,001$ ), seksualni domen za muški i ženski pol ( $p=0,001$ ) bili su značajno viši kod MSAc. Statistički značajne razlike u prisustvu ekstracerebelarnih znakova između različitih tipova ataksije zabeležene su u slučaju: hiperrefleksije ( $p<0,05$ ), arefleksije ( $p<0,01$ ), znaka Babinskog ( $p<0,01$ ), spasticiteta ( $p<0,001$ ) i rigiditeta ( $p<0,001$ ). *Neuropsihološki profil:* Sve četiri grupe DCA imale su deficit u svim ispitanim kognitivnim domenima ( $p<0,001$ ). Na grupnom nivou najveći broj deficita registrovan je kod bolesnika sa AR, a najmanji kod pacijenata sa sporadičnom ataksijom. Kod bolesnika sa AR ataksijom najteže su oštećeni pažnja i orijentacija, u MSAc grupi egzekutivne funkcije, a verbalno pamćenje u grupama sa AD i sporadičnom ataksijom. *Psihijatrijski poremećaji:* U celoj kohorti DCA najveću učestalost su imale distimija (14,1%), major depresija (9,4%) i melanholija (7,6%). Najčešći (>50,0%) psihijatrijski i bihevioralni simptomi procenjeni NPI testom (Neuropsihijatrijski test) u svim DCA podgrupama bili su anksioznost, depresija i



apatija, dok su u MSAc podgrupi visoku učestalost imali i poremećaji ishrane (>40,0%) i iritabilnost (>30,0%). *Socijalna kognicija*: Ispitanici iz grupe DCA pokazuju značajno slabije postignuće na svim parametrima socijalne kognicije (RMET od eng. reči *Reading the Mind in the Eyes Test* i *Faux Pas* priče) u odnosu na KG ( $p<0,001$ ). Deficit egzekutivnih funkcija (*Digit Ordering Test* – DOT:  $\beta=0,333$ ,  $p=0,002$ ) i konfrontacionog imenovanja (*Boston Naming Test* – BNT:  $\beta=0,47$ ,  $p=0,007$ ) pokazuju najveću moć u predikciji deficita na testovima socijalne kognicije u DCA grupi. *Genetske karakteristike*: U uzorku DCA 34,6% ispitanika imalo je genetski determinisanu bolest: SCA1 12,32%; SCA2 i ANO10 mutacija 7,19%; SCA7 1,3%; AOA2 i ARSACS 1,3%; mutacija u *RFC1* genu 3,8% i FRDA 5,13%. SCA su se međusobno statistički značajno razlikovale po učestalosti hiperrefleksije ( $p<0,05$ ), arefleksije ( $p<0,05$ ), spasticiteta ( $p<0,05$ ) i pareze (0,05), a AR ataksije po hiperrefleksiji ( $p<0,01$ ), spasticitetu ( $p<0,05$ ), kognitivnoj disfunkciji ( $p<0,01$ ), arefleksiji ( $p<0,05$ ) i senzitivnim smetnjama ( $p<0,05$ ). *Ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga konvencionalnom i nekonvencionalnom MR*: Pokazana je značajna supratentorijalna atrofija SM u poređenju sa KG u: a) bilateralnim medijalnim temporalnim girusima, insuli, kalkarinealnoj kori i desnom orbitofrontalnom korteksu kod AR ataksija; b) desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, postcentralnom, gornjem girusu temporalnog režnja, levom gornjem girusu temporalnog režnja i cingularnom korteksu kod AD ataksija; c) desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, levom donjem parijetalnom korteksu, levom lingvalnom girusu kod sporadičnih ataksija i d) levom paracentralnom korteksu kod MSAc. MSAc je pokazao veću atrofiju medijalnog Crus-I i Crus-II u poređenju sa AD ataksijama. Analizom moždanog stabla, AD ataksije i MSAc su pokazale značajnije smanjenje zapremine celog moždanog stabla i ponsa u poređenju sa sporadičnim ataksijama, a AD ataksije i smanjenje zapremine srednjeg mozga. Pored toga, AD ataksije su pokazale smanjenu zapreminu gornjeg cerebelarnog pedunkula (GCP) u poređenju sa sporadičnim ataksijama, kod kojih je u odnosu na KG zabeležena redukcija samo u GCP. SUIT VBM SM nije ukazala na statistički značajne razlike između MSAc i ILOCA, dok je VBM i SUIT VBM BM ukazala na razlike između ispitivanih grupa. U poređenju sa KG, ILOCA imaju izraženiju atrofiju srednjeg mozga i cerebeluma, a MSAc i ponsa. MSAc pokazuje veći stepen atrofije ponsa i srednjeg cerebelarnog pedunkula u odnosu na ILOCA. VBM i SUIT VBM SM i BM ukazala je da ispitanici sa ANO10 mutacijom imaju prominentnu cerebelarnu atrofiju i atrofiju moždanog stabla SM i BM u odnosu na KG, a uočeno je i zahvatanje supratentorijalnih regiona: desni donji orbito-frontalni region, insula, operkulum, leva suplementarna motorna area, desni i levi medijalni frontalni region, temporalni region. *Kvalitet života*: Prosečan ukupan SF-36 skor (Skala za procenu kvaliteta života) bio je  $50,6\pm 20,5$ . Prosečna vrednost kompozitnog skora fizičkog zdravlja (PCS) iznosila je  $43,6\pm 20,3$ , a prosečan kompozitni skor mentalnog zdravlja (MCS) iznosio je  $57,7\pm 23,8$ . Hijerarhijska regresiona analiza pokazala je da su u slučaju PCS skora najznačajniji prediktori HRQoL aktuelna starost pacijenta, težina ataksije i onesposobljenost, kao i ukupan ACE skor, a u slučaju MCS najvažniji pokazatelj za HRQoL bio je Hamiltonov skor depresije, gde su viši skorovi odgovarali nižem MCS. Konzistentno najniže vrednosti HRQoL u gotovo svim domenima na SF-36 upitniku imali su ispitanici iz podrupe MSAc.

**Zaključci.** Osim uloge u regulaciji motornih funkcija, promene u cerebelumu imaju za posledicu i promene u kognitivnoj i bihevioralnoj sferi funkcionisanja. DCA imaju značajnu fenotipsku heterogenost, što uključuje i karakterističan profil kognitivnog deficita koji je prisutan u svim varijantama, a slab učinak na testu egzekutivnih funkcija i jezika (konfrontaciono imenovanje) predstavljaju rane prediktore oštećenja socijalne kognicije. Registrovani deficiti kao i teškoće u regulaciji raspoloženja značajno remete kvalitet života bolesnika. Pruženi su dokazi o različitim strukturnim promenama SM i BM kod pacijenata sa DCA u čijoj osnovi su različiti patogenetski procesi, što doprinosi boljem razumevanju osnovnih degenerativnih procesa i ima implikacije na dijagnostiku i buduće terapijske pristupe prilagođene različitim formama DCA.

**Ključne reči:** cerebelum, degenerativne cerebelarne ataksije, spinocerebelarne ataksije, recesivne ataksije, sporadične ataksije, multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, neuropsihijatrijski profil, socijalna kognicija, multimodalna magnetna rezonancija, kvalitet života.

**Naučna oblast:** Medicina

**Uža naučna oblast:** Neurologija

**UDK br:**

## ABSTRACT

**Introduction:** Neurodegenerative cerebellar ataxias (DCA) are a heterogeneous group of diseases predominantly affecting the cerebellum, as well as its ascending and descending pathways and other structures in the central and peripheral nervous system. While some types of ataxias present with isolated cerebellar syndrome, the majority involves a combination of cerebellar and extracerebellar signs, while multisystem disease manifestations are also possible. DCAs include genetically determined disorders, hereditary, autosomal dominant (AD), autosomal recessive (AR), X-linked, and mitochondrial ataxias, as well as sporadic ataxias of unknown cause without any family history, such as late-onset idiopathic cerebellar ataxia (ILOCA) and the cerebellar type of multiple system atrophy (MSAc). Expertise and prior knowledge of the clinical differences in the natural course of DCA, along with the application of established and contemporary diagnostic algorithms, result in the introduction of sophisticated diagnostic procedures which speed up diagnosis and can help define the subtypes, monitor disease progression and assess the efficacy of the available therapeutic treatments. The main idea behind studying DCAs is to create good models for understanding the pathophysiological processes underlying these diseases and their treatment by means of examining and understanding the motor and non-motor roles of the cerebellum, clinical and morphological correlates of heterogeneity, and the progression of clinical presentation.

**Objectives:** The main objectives of the study include: a) determining the particular characteristics of the clinical manifestation of the investigated DCA forms, b) establishing a cognitive, psychiatric, and behavioral profile and the social cognition of the DCA patients, c) determining the genetic characteristics of the DCA patients, d) examining the morphological characteristics of the DCA patients' brains using conventional and unconventional magnetic resonance imaging (MRI), e) studying the mutual relationship of clinical, genetic, neuropsychological, psychiatric, and radiological analysis results in the investigated forms of DCA, f) examining the health-related quality of life (HRQoL) of the DCA patients.

**Methods:** The study included 107 patients who were diagnosed with the disease based on genetic testing or valid criteria for sporadic ataxias. In some patients only the inheritance pattern could be defined based on family history. The study consisted of several segments and is partly a case-control study and partly a cross-sectional study. A semi-structured questionnaire specially designed for this study was used to assess the sociodemographic and phenotypic characteristics of the DCA patients. A significant number of tests and various questionnaires were used in the clinical examination to assess the severity of cerebellar and non-cerebellar motor symptoms and the cognitive and behavioral status of the subjects, as well as a the (HRQoL) questionnaire. The control group (CG) comprised age, gender, and education-matched subjects. The participants signed the informed consent, after which blood samples were collected for the molecular-genetic analyses. For the analysis of the morphological and topographical distribution of the gray matter (GM) and the white matter (WM) brain changes of the 96 DCA subjects, unconventional MRI methods, volumetric voxels-based brain examination (VBM) (Spatially unbiased infratentorial template SUIT VBM), and diffusion tensor (DT) MR were used. A subanalysis was conducted on 7 MSAc, 15 ILOCA, and 20 subjects from the CG, as well as on 7 patients with *ANO10* mutation and 14 subjects from the CG.

**Results. Demographic and clinical characteristics:** The majority of the participants had AD ataxia or a "seemingly dominant" inheritance pattern (38.3%), followed by sporadic ataxias (32.7%), then the group of participants with AR ataxias or a "seemingly recessive" mode of inheritance (19.7%), and finally MSAc (9.3%). The participants with AD ataxia and sporadic ataxias did not differ in their current age and the age at disease onset ( $p=0.578$ ), while the participants with AR ataxia were significantly younger ( $p=0.005$ ) and those from the MSAc group significantly older at disease onset ( $p<0.001$ ) compared to other types of ataxias. The average disease duration significantly differed between the four types of ataxias ( $p<0.001$ ). The shortest average disease duration was observed in the participants from the MSAc group ( $2.9\pm 1.8$ ), while the longest was recorded in the participants with AR ataxias ( $20.0\pm 11.5$ ). The scores for assessing cerebellar and non-cerebellar signs did not show significant differences between different types of ataxias, except for the average CCFS score (Composite Cerebellar Functional Severity Score), which was significantly higher in case of AR ataxias compared to other types of ataxias ( $p=0.006$ ). The composite indicator of autonomic dysfunction as well as the average scores for urinary ( $p=0.001$ ), cardiovascular ( $p=0.001$ ), pupilomotor ( $p=0.001$ ), and sexual domains for both the male and the female gender ( $p=0.001$ ) were significantly higher in MSAc. Statistically significant differences with respect to the presence of extracerebellar signs between different types of ataxias were recorded in the following cases: hyperreflexia ( $p<0.05$ ), areflexia ( $p<0.01$ ), Babinski sign ( $p<0.01$ ), spasticity ( $p<0.001$ ), and rigidity ( $p<0.001$ ). **Neuropsychological profile:** Definite cognitive decline was present in all four DCA groups. At the group level, the highest number of deficits was recorded in the patients with AR, while the lowest was in those patients with sporadic ataxia. Attention and orientation are the most severely impaired in the group of patients with AR ataxia; executive functions in the MSAc group, and verbal memory in the groups of patients with AD ataxia and sporadic ataxia. **Psychiatric disorders:** The most

prevailing disorders in the entire DCA cohort were dysthymia (14.1%), major depression (9.4%), and melancholia (7.6%). The most common (>50.0%) psychiatric and behavioral symptoms assessed by the NPI test (*Neuropsychiatric Inventory*) in all DCA subgroups were anxiety, depression and apathy, while in the MSAc subgroup eating disorders (>40.0%) and irritability (>30.0%) were also highly prevalent. *Social cognition*: The participants from the DCA group show significantly poorer performance on all parameters of social cognition (RMET – *Reading the Mind in the Eyes Test*, and *Faux Pas* stories) compared to the CG ( $p<0.001$ ). Deficits in executive functions (DOT – *Digit Ordering Test*:  $\beta=0.333$ ,  $p=0.002$ ) and confrontational naming (BNT – *Boston Naming Test*:  $\beta=0.47$ ,  $p=0.007$ ) demonstrate the greatest ability to predict deficits on social cognition tests in the DCA group. *Genetic Characteristics*: Altogether 34.6% of participants in the DCA group had a genetically determined disease: SCA1 12.32%; SCA2 and *ANO10* mutations 7.19%; SCA7 1.3%; AOA2 and ARSACS 1.3%; *RFC1* gene mutation 3.8%, and FRDA 5.13%. There was a statistically significant difference in the frequency of hyperreflexia ( $p<0.05$ ), areflexia ( $p<0.05$ ), spasticity ( $p<0.05$ ), and paresis ( $p<0.05$ ) in the SCAs, while AR ataxias showed significant differences in hyperreflexia ( $p<0.01$ ), spasticity ( $p<0.05$ ), cognitive dysfunction ( $p<0.01$ ), areflexia ( $p<0.05$ ), and sensory disturbances ( $p<0.05$ ). *Examination of morphological brain characteristics with conventional and unconventional MR*: Significant supratentorial WM atrophy was demonstrated compared to the CG in the following regions: a) bilateral medial temporal gyri, insula, cingulate cortex, and right orbitofrontal cortex in AR, and b) right inferior orbitofrontal cortex, postcentral gyrus, superior temporal gyrus, left superior temporal gyrus, and cingulate cortex in AD; c) right inferior orbitofrontal cortex, left inferior parietal cortex, left lingual gyrus in sporadic ataxias, and d) left paracentral cortex in MSAc. MSAc exhibited greater atrophy of the medial Crus-I and Crus-II compared to AD ataxias. Analysis of the brainstem revealed that AD ataxias and MSAc showed significantly reduced volumes of the entire brainstem and pons compared to sporadic ataxias, with AD ataxias also exhibiting reduced volume of the midbrain. Additionally, AD ataxias exhibited reduced volume of the superior cerebellar peduncle (SCP) compared to sporadic ataxias, where only a reduction in SCP volume was observed compared to the CG. SUI VBM GM did not show statistically significant differences between MSAc and ILOCA, while VBM and SUI VBM WM indicated differences between the investigated groups. Compared to the CG, ILOCA patients have a more pronounced atrophy of the midbrain and cerebellum, while MSAc patients also exhibit atrophy of the pons. MSAc showed greater pons and middle cerebellar peduncle atrophy compared to ILOCA. VBM and SUI VBM GM and WM indicated that participants with *ANO10* mutation had prominent cerebellar atrophy and WM and GM brainstem atrophy compared to CG, as well as involvement of supratentorial regions: right inferior orbitofrontal region, insula, operculum, left supplementary motor area, right and left medial frontal regions, temporal regions. *Quality of Life*: The average total SF-36 score (*Health-Related Quality of Life Scale*) was  $50.6\pm 20.5$ . The average composite score of physical health (PHC) was  $43.6\pm 20.3$ , and the average composite score of mental health (MHC) was  $57.7\pm 23.8$ . Analysis of individual domains of the SF-36 scale showed the highest average score for the pain domain ( $70.8\pm 28.3$ ), while the lowest scores were recorded in the domains of general health ( $34.1\pm 14.5$ ), physical functioning ( $34.1\pm 28.0$ ), and disability due to health issues ( $35.4\pm 40.2$ ). Hierarchical regression analysis showed that in the case of the PHC score, the most significant predictors of HRQoL were the patient's current age, severity of ataxia and disability, as well as total ACE score, while for MHC, the most important predictor of HRQoL was the *Hamilton Depression Score*, where higher scores corresponded to lower MHC. Consistently low HRQoL values in almost all domains of the SF-36 questionnaire were found in the MSAc subgroup of patients.

**Conclusions:** In addition to their role in regulating motor functions, changes in the cerebellum also result in alterations in cognitive and behavioral functioning. DCA exhibit significant phenotypic heterogeneity including a characteristic profile of cognitive deficits present in all variants, while poor performance on tests of executive functions and language (confrontational naming) serve as early predictors of impairment in social cognition. Registered deficits, along with difficulties in mood regulation, significantly disrupt patients' quality of life. Evidence has been provided regarding various structural changes in the DCA patients' GM and WM that are based on different pathogenetic processes, which contributes to a better understanding of the underlying degenerative processes and has implications on the diagnosis and future therapeutic approaches suitable for the different forms of DCA.

**Keywords:** cerebellum, degenerative cerebellar ataxias, spinocerebellar ataxias, recessive ataxias, sporadic ataxias, multiple system atrophy – cerebellar type, neuropsychiatric profile, social cognition, multimodal magnetic resonance imaging, quality of life.

**Scientific Field:** Medicine

**Subfield:** Neurology

**UDK No:**

## SADRŽAJ

1	UVOD.....	1
1.1	Definicija neurodegenerativnih cerebelarnih ataksija.....	1
1.2	Cerebelum.....	1
1.2.1	Istorijske beleške o istraživanjima cerebeluma.....	2
1.2.2	Anatomija cerebeluma i funkcionalne veze.....	3
1.2.3	Motorna uloga cerebeluma.....	4
1.2.4	Nemotorna uloga cerebeluma.....	8
1.2.4.1	Cerebelum i emocije.....	9
1.2.4.2	Cerebelum i socijalna kognicija.....	10
1.2.4.3	Cerebelum i jezik.....	12
1.2.4.4	Cerebelum i ponašanje.....	12
1.3	Ataksije.....	14
1.3.1	Hereditarne ataksije.....	19
1.3.1.1	Autozomno dominantne ataksije.....	22
1.3.1.2	Autozomne recesivne ataksije.....	28
1.3.2	Sporadične DCA.....	34
1.3.2.1	SAOA i MSAc.....	34
1.4	Neurovizualizacione metode u ispitivanju različitih formi DCA.....	37
1.4.1	Konvencionalne vizualizacione metode u različitim formama DCA.....	38
1.4.2	Nekonvencionalne vizualizacione metode u različitim formama DCA.....	39
1.5	Terapija.....	43
1.6	Kvalitet života.....	44
2	CILJEVI.....	46
3	MATERIJAL I METODE.....	47
3.1	Ispitanici i dizajn studije.....	47
3.2	Analiza sociodemografskih i fenotipskih karakteristika bolesnika.....	49
3.3	Procena težine motornih cerebelarnih simptoma.....	50
3.4	Procena težine ekstracerebelarnih simptoma.....	51
3.5	Procena kognitivnog statusa.....	52
3.6	Ispitivanje socijalne kognicije.....	53
3.7	Procena psihijatrijskog statusa.....	54

3.8	Genetske analize.....	55
3.9	Analiza snimaka dobijenih MR pregledom.....	57
3.10	Ispitivanje kvaliteta života.....	60
3.11	Statistička obrada podataka .....	61
4	REZULTATI .....	62
4.1	Demografske i kliničke karakteristike ispitanika spektra DCA .....	62
4.2	Neuropsihološke karakteristike ispitanika iz spektra DCA.....	73
4.3	Psihijatrijski profil i bihevioralni poremećaji ispitanika iz spektra DCA .....	76
4.4	Socijalna kognicija ispitanika iz spektra DCA.....	82
4.5	Utvrđivanje genetskih karakteristika ispitanika iz spektra DCA .....	90
4.6	Ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga bolesnika sa DCA.....	97
4.7	Ispitivanje međusobne povezanosti rezultata kliničkih, genetskih, neuropsiholoških, psihijatrijskih i radioloških analiza u ispitivanim formama DCA.....	109
4.8	Kvalitet života ispitanika iz spektra DCA.....	110
5	DISKUSIJA .....	115
6	ZAKLJUČCI.....	139
7	LITERATURA .....	142

## 1. UVOD

### 1.1 Definicija neurodegenerativnih cerebelarnih ataksija

Neurodegenerativne cerebelarne ataksije (DCA) predstavljaju heterogenu grupu oboljenja koja dominantno zahvataju cerebelum, ali i njegove ushodne i nishodne puteve i druge strukture u centralnom i perifernom nervnom sistemu (Rosenthal, 2022). Dok se neki tipovi ataksija manifestuju izolovanim cerebelarnim sindromom, većina predstavlja kombinaciju cerebelarnih i ekstracerebelarnih znakova, a moguće je i multisistemsko ispoljavanje bolesti (Kuo, 2019). Cerebelarni simptomi koji se najčešće viđaju u okviru DCA su poremećaj hoda i ravnoteže, poremećaj koordinacije, očnih pokreta i dizartrija, a od necerebelarnih simptoma najčešći su piramidni znaci, periferna neuropatija, autonomna disfunkcija, poremećaj kognitivnih funkcija i depresija (Rosenthal, 2022).

DCA čine genetski determinisana oboljenja, hereditarne, autozomno dominantne (AD), autozomno recesivne (AR), X vezane i mitohondrijske ataksije. Kompleksnost naslednih ataksija ogleda se u činjenici da se ova grupa poremećaja odlikuje izuzetnom genetskom i fenotipskom heterogenošću kako sporadičnih tako i familijarnih formi bolesti, što znatno otežava kliničku klasifikaciju ataksija kao i postavljanje definitivne dijagnoze (Coarelli et al., 2023). Drugu grupu ataksija čine stečene ataksije, čija je etiološka odrednica simptomatska. Tu pripadaju metaboličke, malapsorpcione, toksične, inflamatorne, alkoholne i paraneoplastične ataksije, koje ujedno predstavljaju glavni uzrok stečene cerebelarne degeneracije, a neke od njih su potencijalno lečive (Hafiz and De Jesus, 2024). Na trećem mestu je posebna grupa DCA koju čine sporadične ataksije nepoznatog uzroka koje nemaju porodičnu istoriju bolesti (Lieto et al., 2019).

Napredak neurogenetike, pre svega identifikacija novih mutacija naslednih formi cerebelarnih ataksija, omogućio je značajno brže i bolje razumevanje ataksija. Šta više u procesu identifikacije se ispostavilo da 20% sporadičnih ataksija ima genetsku osnovu (Giordano et al., 2017)

DCA imaju progresivan tok i mogu voditi do značajne funkcionalne onesposobljenosti i prevremene smrti iako postoji značajna varijabilnost u toku bolesti i preživljavanju kod ovih bolesnika (Klockgether et al., 1998). U osnovi cerebelarne neurodegeneracije je selektivan gubitak neurona gde je istovremeno zahvaćeno više funkcionalno-anatomskih sistema, iako ne svi. Proces je spor, ali se odigrava značajno brže u poređenju sa neurodegenerativnim procesima koji bismo očekivali tokom starenja.

Svakako izučavanje etiologije, patofiziologije, neuropatologije, kliničke slike i radioloških karakteristika DCA ne bi bilo moguće bez detaljnog poznavanja anatomske, morfološke i funkcionalne osnove cerebeluma.

### 1.2 Cerebelum

Cerebelum („mali mozak“) je centralna struktura mozga, koja sadrži više neurona nego cela kora velikog mozga i duboko je integrisan u glavne krugove kore velikog mozga, moždanog stabla i kičmene moždine. Istorijski, mali mozak je smatran motornom strukturom, jer oštećenje malog mozga dovodi do poremećaja u motornoj kontroli i držanju tela, a i većina izlaznih puteva malog mozga je usmerena ka delovima motornog sistema. Međutim, poslednjih godina je prepoznato da je uloga cerebeluma mnogo kompleksnija i sve je više dokaza koji potvrđuju njegovo učešće u emocionalnom i asocijativnom učenju, deo je egzekutivne i vizuomotorne kognitivne mreže, i učestvuje u socijalnoj kogniciji i kontroli ponašanja (Clausi et al., 2018; Leggio et al., 2011).

Cerebelum ima unutrašnju lepotu u delikatnosti svoje strukture, intelektualnu lepotu zbog izazova u čijoj osnovi je složenost njegovih veza i kliničku lepotu u jedinstvenosti neurološkog

deficita koji nastaje usled oštećenja njegovih struktura. Stari latinski termin koji se koristio za opis uzdužnog preseka cerebeluma jasno ukazuje na njegovu centralnu ulogu u ljudskoj prirodi, „arbor vitae“ – drvo života (Haines and Dietrichs, 2012).

Cerebelum ima nekoliko jedinstvenih karakteristika. Prvo, prima veliku količinu senzornih informacija, ali zapravo ne percipira „senzaciju“ onako kako to obično shvatamo. Umesto toga, koristi širok spektar senzornih informacija da proceni, utiče i modifikuje motornu aktivnost. Drugo, iako cerebelum funkcioniše u somatomotornoj sferi, električna stimulacija cerebelarnog korteksa ne izaziva aktivnost mišića. Treće, takođe vezano za motorni aspekt, cerebelarne lezije ne dovode do paralize, već do lošije koordinacije voljenih i ciljanih pokreta. Četvrto, nedavna otkrića koja se zasnivaju na dobro dokumentovanim vezama između cerebeluma i hipotalamusa ukazuje na to da cerebelum može da modifikuje i visceromotorni sistem, a možda i druge nesomatske krugove, što bi buduća istraživanja mogla da potvrde (Haines and Dietrichs, 2012).

### 1.2.1 Istorijske beleške o istraživanjima cerebeluma

Istoričari medicine Clarke i Jacyna smatraju da bi istorija cerebeluma trebalo da počne sa grčkim filozofom Aristotelom, koji je razlikovao cerebelum (*parenkefalon*) od ostatka mozga (*enkefalon*) (Voogd and Koehler, 2018). Ovde su nabrojani samo najznačajniji naučnici i otkrića koja su doprinela prekretnici u razumevanju cerebeluma:

- *Uloga cerebeluma u kontroli pokreta (Luidi Rolando, početak XIX veka), uloga cerebeluma u koordinaciji pokreta (Pjer Florens, prva polovina XIX veka);*
- *Histologija cerebelarnog korteksa (Purkinje, 1837. god.);*
- *Fundamentalna uloga cerebeluma u centralnom nervnom sistemu (CNS); uvodi termine: atonija, astenija, astazija (Luidi Lučani, 1891. god.);*
- *Identifikacija elemenata cerebelarnog korteksa i njihovo učestvovanje u neuronskim krugovima (Santjago Ramon i Kajal, 1888. god.);*
- *Prva somatotopska prezentacija cerebeluma (Bolk, 1906. god.);*
- *Uloga malog mozga u koordinaciji agonista i antagonista (Šerington, 1906. god.);*
- *Kliničko–anatomska sagledavanje: opis asinergije, adijadohokineze, hipermetrije i cerebelarne katapleksije (Babinski, 1902. god.);*
- *Kliničko–anatomska sagledavanje: opis fenomen odbijanja (Holmes, 1917. god.);*
- *Ispitivanje ekscitatornih i inhibitornih potencijala u cerebelumu (Ekle i Ito, 1967. god.);*
- *Inhibitorni efekat Purkinjeovih ćelija (Sentogotai, 1965. god.);*
- *Zvanična definicija ataksije: poremećaj koordinacije (Garsin, 1969. god.);*
- *Koreni savremenog shvatanja cerebeluma, poput cerebelarnog učenja i njegove uloge u kogniciji i emociji, mogu se pratiti od teorija Mara i Albusa (1969. god. i 1971. god.) i pionirskog rada Lajnersa i Doua (1986. god.);*
- *Opis cerebelarnog kognitivnog afektivnog sindroma (Šmaman, 1998. god.);*
- *Svoj doprinos čovekovim saznanjima o cerebelumu dali su i naši neuropsihijatri. U kliničkoj praksi koristimo Dimić-Vujićev znak, takozvanu probu kočenja pri čijem izvođenju je evidentan tremor prstiju ruku, koji se smatra patognomoničnim dijagnostičkim znakom za oštećenje cerebeluma (1923. god.).*

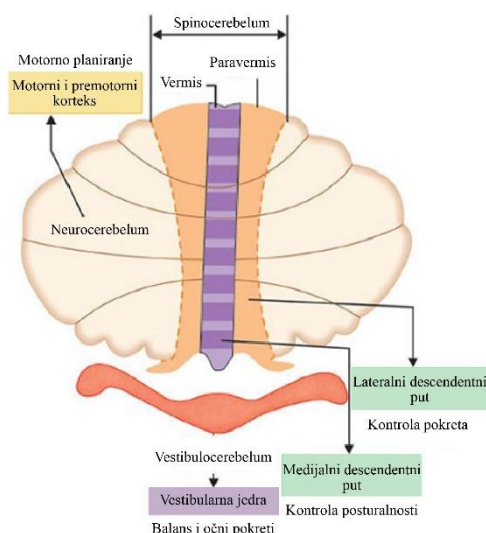
## 1.2.2 Anatomija cerebeluma i funkcionalne veze

### 1.2.2.1 Strukturalna anatomija i morfološka podela cerebeluma

Cerebelum se nalazi u zadnjoj lobanjskoj jami, ispod tentorijuma, okcipitalnih i delom temporalnih lobusa velikog mozga i iza moždanog stabla, sa kojim je povezan uz pomoć nožica (*pedunculi cerebellares superiores, medii et inferiores*).

Cerebelum je podeljen duž rostro-kaudalne ose na tri režnja; prednji, mnogo veći zadnji režanj i flokulonodularni režanj. Makroskopski, cerebelum je podeljen na mediosagitalni deo (*vermis*), sa obe strane vermisa je srednji deo (*paravermis*) koji se spaja sa dve bočne, simetrične hemisfere (*haemispheria cerebelli*) (Slika 1). Vermis se sastoji od manjih jedinica, lobulusa, koji su označeni rimskim brojevima (I–X) rostrokaudalno (Delgado-García, 2001).

Prednji režanj se sastoji od lobulusa vermisa I–V i zahvata hemisfere odgovarajućih lobulusa HII–HV. Lobulus I se ne prezentuje u hemisferama. Zadnji režanj, najveći deo cerebeluma, sastoji se od lobulusa vermisa VI–IX i njihovih proširenih delova u hemisferama HVI–HIX. Flokulonodularni režanj je prilično mali, ali vrlo važan i sastoji se od središnjeg dela, nodulusa (lobulus X) koji pripada vermisu i lateralnog dela, flokulusa (HX), koji pripada hemisferi. Od deset režnjeva cerebeluma, I–V lobulusi (iz prednjeg režanja) i lobulusi VI i VIII (iz zadnjeg režnja) smatraju se uglavnom senzomotorim (Unverdi and Alsayouri, 2024).



**Slika 1.** Morfološka i funkcionalna podela cerebeluma – adaptirano prema (Pfaff, 2013).

Vaskularizacija cerebeluma se ostvaruje putem tri arterije: prednje i zadnje inferiorne cerebelarne arterije (AICA i PICA), gornje cerebelarne arterije (SCA) i njihovih grana. Međutim, anatomske varijacije vaskularizacije mozga, koje su prisutne u opštoj populaciji, otežavaju uspostavljanje čvrste povezanosti između vaskularne lezije i kliničke prezentacije (Tohgi et al., 1993).

### 1.2.2.2 Evolutivna i funkcionalna podela cerebeluma

Pored morfološke podele na režnjeve i segmente hemisfera i vermisa, koristi se i evolutivno-funkcionalna podela malog mozga. Ovi delovi predstavljaju: arhicerebelum, paleocerebelum i neocerebelum (Marković et al., 1988).

**Archicerebellum** predstavlja najstariji deo malog mozga i obuhvata flokulonodularni režanj, dorzalni deo vermisa i *nc. fastigii*. Obzirom da ima recipročne veze sa vestibularnim jedrima, naziva



se i **vestibulocerebelum**. Glavna funkcija ovog dela malog mozga je održavanje ravnoteže i kontrola pokreta očiju i trupa u odnosu na položaj glave.

**Palleocerebellum** obuhvata lingulu, uvulu, piramidu (delovi vermisa) prednji režanj i paravermijalne delove hemisfera, kao i dva jedra cerebeluma: *nc. emboliformis* i *nc. globosus*. Paleocerebelum prima eksteroceptivne i proprioceptivne informacije iz kičmene moždine, naročito preko spinocerebelarnih puteva, zato se naziva i **spinocerebelum**. On učestvuje u regulaciji mišićnog tonusa, a posebno u održavanju stava tela.

**Neocerebellum** je najmlađi deo malog mozga, koji je najrazvijeniji kod čoveka. On obuhvata najveći deo kore cerebeluma i *nc. dentatus*. U neocerebelumu se završava ogroman broj aferentnih vlakana pontinih jedara, pa se naziva i **pontocerebelum**. Neocerebelum vrši kontrolu somatomotornih funkcija, kontrolu pokreta tela i ekstremiteta, naročito pokreta šake. Njegova uloga je naročito značajna pri izvođenju brzih pokreta. Pored toga ima značajnu ulogu u preprogramiranju brzih voljnih pokreta.

Prema mišljenju mnogih autora *vestibulocerebelum* (VSC), (flokulonodularni režanj), je prikladno nazvan zbog svojih konekcija sa vestibularnim sistemom, ali nazivi *spinocerebelum* i *pontocerebelum* mogu zavarati kliničare (Ackerley et al., 2006; Edge et al., 2003) jer ne opisuju i ne obuhvataju precizno sve postojeće ulazne i izlazne projekcije, zbog čega se nameće potreba za novom funkcionalnom podelom cerebeluma.

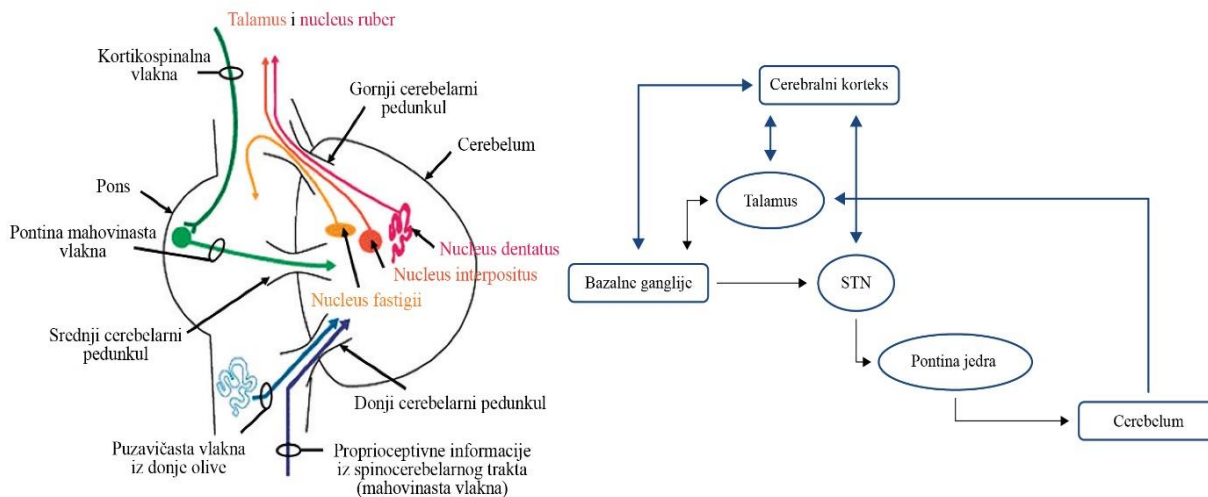
### 1.2.2.3 Građa malog mozga: struktura i funkcionalne veze

Makroskopski, mali mozak se sastoji od sive mase (SM) i bele mase (BM). SM obuhvata površni sloj malog mozga (*cortex cerebelli*), kao i centralne delove, gde formira četiri para jedra: *nc. dentatus*, *nc. globosus*, *nc. emboliformis* (koji čine *nc. interpositus*) i *nc. fastigii*. BM gradi preostali deo malog mozga koju čine sva ulazna i izlazna nervna vlakna cerebeluma kao i aksoni Purkinjeovih ćelija. Cerebelarni korteks sastoji se od tri sloja: od površinskog ka dubinskom sloju razlikuju se molekularni sloj, sloj Purkinjeovih ćelija i granularni sloj. Ova tri kortikalna sloja sadrže šest glavnih tipova ćelija od kojih su sve inhibitorni interneuroni sem granularnih ćelija. Aferentna vlakna cerebeluma su puzavičasta i mahovinasta vlakna. Ova vlakna se razlikuju po svom poreklu i završecima. Pored morfološke, prisutna je i biohemijska podela aferentnih vlakana cerebeluma. Naime, korteks malog mozga prima i noradrenergička, serotonergička i dopaminergička vlakna (Marković et al., 1988). Koru malog mozga napuštaju isključivo aksoni Purkinjeovih ćelija. Ogromna većina aksona ne izlazi iz cerebeluma, završavaju u krovnim jedrima, a potom putem cerebelarnih nožica završavaju u različitim delovima CNS. Prema tome, aksoni cerebelarnih jedara predstavljaju gotovo jedina vlakna koja napuštaju cerebelum, čineći na taj način njegov eferentni sistem. Aferentne i eferentne veze malog mozga prikazane su na Slici 2. Važno je istaći da su od skora potvrđene bidirekzione veze između cerebeluma i bazalnih ganglija (Caligiore et al., 2017) (Slika 3).

### 1.2.3 Motorna uloga cerebeluma

U svakodnevnom životu radi izvođenja pokreta potrebna je integracija prostornih i vremenskih informacija u rasponu od milisekundi (Broersen et al., 2016). Mali mozak igra važnu ulogu u toj integraciji ostvarujući svoju motornu funkciju, koja podrazumeva kontrolu mišićnog tonusa, položaja tela, ravnoteže, automatske i svesne motorne aktivnosti, autonomnih funkcija, programiranje pokreta i motorno učenje. Mali mozak omogućava izvršavanje glatkih, vremenski usklađenih i preciznih pokreta uz intenzitet kontrakcije koji odgovara nameravanom pokretu. Takođe pomaže u kontroli neophodnog prelaza između aktivnosti agonističkih i antagonističkih grupa mišića (Bastian, 2006).

S obzirom na njegove specifične anatomske veze, cerebelum deluje indirektno vršeći kontrolu funkcija drugih moždanih sistema na različitim nivoima.



**Slika 2. levo** Aferentne i eferentne veze malog mozga – adaptirano prema (Ashizawa and Xia, 2016). Glavne aferentne veze malog mozga su puzavičasta vlakana iz donje olive koja ulaze u cerebelum putem donjih nožica i mahovinasta vlakana koja ulaze u cerebelum putem srednjih nožica. Izlazni putevi iz malog mozga polaze od nc. dentatusa i drugih dubokih cerebelarnih jedara i putem gornjih nožica napuštaju mali mozak.

**Slika 3. desno** Bidirekciona komunikacija između cerebeluma i bazalnih ganglija – adaptirano prema (Caligiore et al., 2017). Veze između cerebeluma i ponsa prikazane su crnom bojom. Cerebelum se projektuje u strijatum preko talamusa, a subtalamička jezdra se projektuju u cerebelum preko pontinih jedara (STN=subtalamično jedro).

### 1.2.3.1 Cerebelarni motorni sindrom

Cerebelarni motorni sindrom (CMS) se javlja pri oštećenju „motornog“ cerebeluma i prezentuje se poremećajem koordinacije voljnih pokreta. Cerebelarni motorni sindrom se obično povezuje sa greškama u metriji (tačnosti pokreta), obimu, brzini voljnih i ciljanih pokreta. CMS je povezan sa pet fundamentalnih kliničkih principa (Manto, 2018).

1. Fokalne cerebelarne lezije uzrokuju ipsilateralne znakove, ali širenje lezija može proizvesti lažnu lokalizaciju.
2. Motorički ispadi su simetrični u slučaju difuznih cerebelarnih lezija, npr. kod degenerativnih ataksija. U slučaju neprogresivnog poremećaja, neurološki deficit obično postaje manje izražen tokom vremena.
3. Lezije lokalizovane duž aferentnih ili eferentnih cerebelarnih puteva, izvan cerebeluma, mogu imitirati klasičan cerebelarni sindrom.
4. Simptomi cerebelarnih poremećaja više su pod uticajem lokalizacije lezije i brzine napredovanja bolesti nego prirode patološkog procesa.

U širem smislu disfunkcija „motornog“ cerebeluma podrazumeva: poremećaj stava, hoda, ravnoteže i poremećaj koordinacije ekstremiteta koji se manifestuje kao: dismetrija, hipermetrija/hipometrija, disdijadahokineza/adijahokineza, tremor, poremećaj mišićnog tonusa, disinergija, poremećaj očnih pokreta (intruzione sakade, nistagmus, flater, opsoklonus, *square-wave jerks* (SWJ), poremećaj govora i pisanja.

**Ataksija** predstavlja stanje poremećene koordinacije i harmonične saradnje različitih mišićnih grupa ili delova tela tokom izvođenja pokreta. Sam naziv se obično odnosi na hod (*ataksični hod*) ili pokrete ekstremiteta (*ataksija ruku ili nogu*). Ataksični hod je hod na široj osnovi, nejednakih koraka i nepredvidljivih skretanja. Trunkalna ataksija se javlja u vidu nestabilnosti trupa u obliku oscilacije tela u sedećem položaju (izraženiije kada su ruke ispružene napred) ili tokom stajanja (titubacija).

**Dismetrija** (promašivanje) označava nesposobnost adekvatne procene amplitude, brzine i ponekad pravca pokreta čiji je cilj da se dosegne neki predmet. Razlikujemo *hipometriju* (podmašivanje ili neodgovarajuće malu amplitudu pokreta) i *hiperometriju* (premašivanje ili neodgovarajuće veliku amplitudu pokreta). Dismetrija se najlakše uočava tokom testova prst-nos ili peta-koleno.

**Disdijadohokineza** označava otežano (*hipodijadohokineza*) ili onemogućeno (*adijadohokineza*) vršenje brzih, naizmeničnih (antagonističkih) pokreta, zbog poremećene sekvence naizmenične aktivacije agonista i antagonista (npr. brzi pokreti supinacije/pronacije šaka). Oštećenje se može primetiti kroz nepravilnost ritma i amplitude pokreta.

**Tremor** kod cerebelarnog poremećaja može biti: posturalni, kinetički (na početku ili tokom trajanja pokreta), a patognomoničan je intencioni tremor, kao podvrsta kinetičkog tremora, koga karakteriše oscilovanje ekstremiteta sa karakterističnim povećanjem amplitude pri kraju voljnog pokreta usmerenog ka dosezanju cilja (tzv. *tremor pred ciljem* kod probe prst-nos).

**Poremećaj mišićnog tonusa.** Hipotonija mišića je posledica gubitka facilitirajućeg dejstva na gama-eferentni sistem, a samim tim i na refleksi luk mišićnih refleksa na istežanje. Ređe kod cerebelarnog oštećenja može da se javi i hipertonija.

**Asinergija** je izostanak istovremenog, uporednog koordinisanja pojedinih mišića ili mišićnih grupa tokom izvođenja multisegmentnih pokreta. Svaka složena motorna aktivnost podrazumeva istovremeno koordinisano izvođenje više različitih prostih motornih radnji, što je u domenu funkcije malog mozga. U slučaju njegovog oštećenja nastupa dekompozicija složenih pokreta: bolesnik segmentne složene motorne radnje izvodi u sekvenci (jednu nakon druge), a ne istovremeno.

**Poremećaji očnih pokreta.** Intruzione sakade su sakadični pokreti očnih bulbusa u horizontalnoj ravni koji onemogućavaju fiksaciju pogleda. Brzina sakada je obično normalna kod oštećenja malog mozga barem na početku bolesti, ali može da se javi okularna dismetrija koja može da se manifestuje u vidu hiposakada (poput podmašivanja) ili hipersakada (poput premašivanja). Nistagmus je nevoljni, trzaj očnih bulbusa. Nistagmus cerebelarnog porekla ima brzu i sporu fazu i može biti usmeren ili multidirekcion. Kod jednostranih oštećenja malog mozga brza komponenta nistagmusa usmerena je prema strani oštećenja. Očni flater kao nepravilan, horizontalni/jednosmerni sakadičan pokret očiju i opsoklonus sličan očnom flateru, ali multidirekcion, se viđaju kod nekih paraneoplastičnih sindroma koji zahvataju i mali mozak. *SWJ* velikih amplitude je najkarakterističniji nalaz za cerebelarne ataksije (Shemesh and Zee, 2019).

**Dizartrija (skandirani) govora.** Cerebelarna dizartrija se karakteriše usporenošću govora, uz slivanje reči (*sliven govor*) i nemogućnost kontrole procesa artikulacije, uz oklevanje na koje se nadovezuje eksplozivno naglašavanje samoglasnika (bolesnik govori kao da skandira: *skandirani govor*).

**Disgrafija** nespretnost pri pisanju koja se uglavnom manifestuje makrografijom.

U Tabeli 1 prikazana je klinička prezentacija oštećenja malog mozga na osnovu zahvaćenosti odgovarajućih anatomskih struktura. Razumevanje veze između neuroanatomije i kliničke prezentacije može pomoći u definisanju lokalizacije cerebelarnog oštećenja iako je preklapanje simptoma vrlo često.

**Tabela 1. Neuroanatomija i klinička prezentacija ataksija – adaptirano prema (Ashizawa and Xia, 2016).**

Neuroanatomija	Funkcija	Klinička prezentacija
Cerebelarne hemisfere i <i>nc. dentatus</i>	Integracija senzornih inputa i motorno planiranje za izvođenje kompleksnih zadataka	Ipsilateralna ataksija ekstremiteta, disdijadahokineza, dismetrija, intencioni tremor, skandiran govor
Srednje cerebelarne strukture: <i>vermis, nc. fastigii et interpositus</i> , vestibulocerebelum, paravermis	Motorna egzekucija, brzi i spori pokreti očiju, ravnoteža, koordinacija nogu, vestibularna funkcija	Ataksija hoda, nestabilnost, trunkalna ataksija, dismetrija, vertigo, okularni poremećaj
Posteriorni režanj (flokulonodularni režanj)	Integracija informacija iz vestibularnih jedara	Nistagmus, posturalna nestabilnost, ataksija hoda
Cerebralni korteks – frontalni režanj	Planiranje i inicijacija hoda	Frontalna ataksija, magnetni hod, frontalne lezije mogu pogoršati ataksiju
Moždano stablo (vestibularna jedra, <i>nc. olivaris inferior</i> , jedra ponsa, cerebelarni pedunculi)	Prenos signala u i iz cerebeluma	Ataksija udružena sa lezijama kranijalnih nerava i senzornim/motorim deficitom
Kičmena moždina ( <i>fasciculus gracilis et cuneatus, tractus spinocerebellaris</i> )	Prenos senzornih signala	Senzorna ataksija
Muskuloskeletni sistem (glutealni mišići)	Stabilizacija kukova	Gegav hod pre nego ataksija, može pogoršati ataksiju
Periferni senzitivni sistem i vizuelni sistem	Propriocepcija, vid	Senzorna ataksija, Rombergov znak, može pogoršati ataksiju
Vestibularni sistem (labirint, vestibularni nerv i jedra)	Balans i ravnoteža	Disekvilibrijum, gubitak balansa sa nestabilnošću, vertigo, tinitus, oštećenje sluha, nistagmus

### 1.2.3.2 Teorije motorne funkcije malog mozga

Predložene su mnoge teorije o funkciji malog mozga. One se zasnivaju uglavnom na kliničkim dokazima ili na opsežnim anatomskim i fiziološkim informacijama. Za sada ni jedna teorija ne uspeva da objasni u potpunosti sva tri aspekta.

**Komparator.** Prvi predlog je da se mali mozak ponaša kao komparator, koji upoređuje željeni motorni plan i stvarni pokret, odnosno upoređuje nameru sa izvršenjem. Razlika između ovih signala je greška koju treba ispraviti, približavajući pokret sve više i više u skladu sa planom. Na osnovu ove teorije proizilazi objašnjenje npr. za dismetriju kod cerebelarnog oštećenja (Ohyama et al., 2003).

**Tajming – kontrolor vremenskih sekvenci.** Mali mozak bi mogao da obezbedi mehanizam za vremensko usklađivanje senzornomotornih kontrolnih signala. Ova teorija apostrofira ulogu cerebeluma u vremenskom usklađivanju motorne aktivnosti, odnosno „*tajmingu*“. Poremećaj ovog mehanizma objašnjava npr. poremećaj vremenske sekvence voljnih pokreta (Ohyama et al., 2003).

**Kontrolor parametara.** Ova alternativna teorija sugerise da mali mozak indirektno utiče na motorne funkcije podešavanjem brzine motornih krugova i refleksa. Dokazi za ovu teoriju mogu se pronaći u hipo- i hipertenziji koja nastaje usled cerebelarnih lezija, zbog njenog uticaja na ravnotežu alfa i gama moto-neurona ili u kontroli okulovestibularnog refleksa (VOR) (Ohyama et al., 2003).

**Mašina za učenje.** Sve preostale teorije mogu se grupisati u okviru ideje o malom mozgu kao mašini za učenje. Mali mozak je uključen u učenje motornih programa, u učenje voljnih koordinisanih radnji i formiranje prediktivnih internih modela. Cerebelum učestvuje u motornom učenju sa drugim delovima motornog sistema, a sve je više dokaza za sinaptičku plastičnost posebno u sinapsama između Purkinjeovih ćelija i ćelija jedra malog mozga (Ohyama et al., 2003).

Nove teorije sugerišu da je najznačajnija uloga malog mozga predikcija, kako će telo reagovati na senzorne i motorne stimulse, a da onda preostali delovi CNS koriste te predikcije za što bolju kontrolu pokreta. Predikcija je posebno važna u kontroli složenih, brzih i koordinisanih radnji/pokreta, najosetljivijih na oštećenje malog mozga.

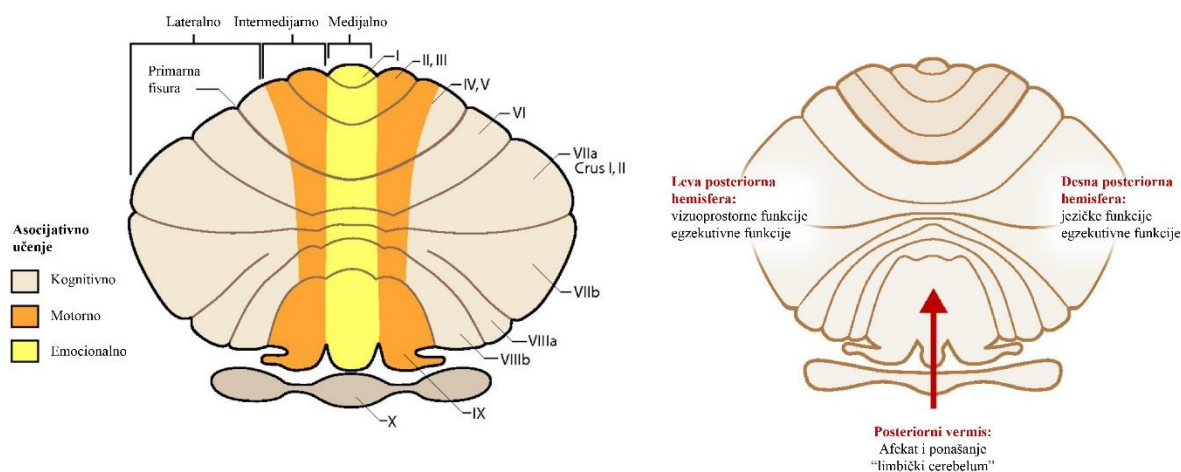
Obzirom na proširenje teorija o ulozi malog mozga sa senzornomotorne kontrole na mnoge druge poput kognitivne, pa čak i autonomne oblasti, skoro ujednačena struktura kore malog mozga nameće da bi trebalo tražiti jednu neuronsku operaciju koja je uključena u sve ove različite procese.

### 1.2.4 Nemotorna uloga cerebeluma

Pored svoje dobro utvrđene uloge u motornoj kontroli, mali mozak je uključen i u širok spektar kognitivnih i afektivnih funkcija. Naime, rezultati kliničkih, anatomskih i neuropsiholoških ispitivanja uključujući i napredne neurovizualizacione dijagnostičke metode ukazuju na specifične karakteristike i klinički značaj malog mozga u kognitivnim procesima i ponašanju (Jacobi et al., 2021).

Regioni uključeni u kogniciju su zadnji rezanj cerebeluma, vermis i cerebelarne hemisfere – uključujući lobuluse VI i VII, koji su recipročno povezani sa asocijativnim i paralimbičkim korteksom. Lobulus VII čine Crus I, Crus II, (koji obrazuju VIIa) i VIIb (Slika 4 i 5). Lobulus VII čini 48% cerebelarnog korteksa kod ljudi (Jacobi et al., 2021).

Pretpostavlja se da mali mozak ima sposobnost univerzalne transformacije koja se koristi u raznim oblastima, tj. motornim, kognitivnim i afektivnim (Jacobi et al., 2021).



**Slika 4. levo** Asocijativno učenje – adaptiramo prema (Klein et al., 2016). **Slika 5. desno** Funkcionalna podela nemotornog cerebeluma – adaptiramo prema (Klein et al., 2016).

Shodno tome, moguće je definisati cerebelarnu funkcionalnu topografiju koja podrazumeva motorni, vestibularni, kognitivni i limbički cerebelarni region. Dok je motorna i vestibularna disfunkcija povezana sa ataksijom, kognitivna i limbička disfunkcija je povezana sa cerebelarnim kognitivnim afektivnim sindromom (CCAS), koji je prvi opisao *Jeremi Schmahmann* početkom 1990-ih (Schmahmann and Sherman, 1998).

CCAS opisuje bitne karakteristike kognitivnih i afektivnih poremećaja kod pacijenata sa cerebelarnim sindromom (Ahmadian et al., 2019; Hoche et al., 2018; Schmahmann and Sherman, 1998). Karakteristični deficiti se mogu klasifikovati u četiri domena: izvršne funkcije, vizuo-prostorne funkcije, jezičke funkcije i promene ponašanja (ličnosti) (Jacobi et al., 2021; Schmahmann and Sherman, 1998).

Upotreba validirane skale za CCAS koja procenjuje prisustvo i težinu CCAS danas omogućava brz i sveobuhvatan skrining pacijenata sa cerebelarnom bolešću (Hoche et al., 2018). Skala za CCAS je pokazala značajno veću senzitivnost u otkrivanju kognitivnog oštećenja u odnosu na do sada korišćenje baterije testova poput *Mini Mental State Examination* (MMSE) i *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (Argyropoulos et al., 2020).

Lezije zadnjeg režnja malog mozga (lobulus VII–VIII) dovode do poteškoća u egzekutivnim funkcijama poput onih koje se viđaju kod prefrontalnih lezija i utiču na planiranje, sekvenciranje, verbalnu fluentnost, radnu memoriju, apstraktno rezonovanje, strateško rešavanje problema, *shifting*, *multitasking* i organizacione aktivnosti (Argyropoulos et al., 2020; Manto et al., 2020; Schmahmann and Sherman, 1998). Pored toga, lezije u navedenim regionima mogu dovesti do poremećaja u vizuo-prostornim (bilateralno Crus I, Crus II i desni lobulus VIII) i jezičkim funkcijama (desni Crus I, Crus II koji se protežu do lobulusa X) (Argyropoulos et al., 2020; Manto et al., 2020; Schmahmann and Sherman, 1998; Stoodley and Limperopoulos, 2016).

Kod pacijenata sa DCA su dominantno zabeleženi deficiti disegzekutivnog tipa, u smislu poteškoća inhibitorne kontrole, kognitivne fleksibilnosti, apstraktnog mišljenja i verbalnog rezonovanja (Cooper et al., 2010; Klinke et al., 2010). Pokazalo se da npr. kognitivni pad kod pacijenata sa spinocerebelarnom ataksijom (SCA) (Bürk et al., 2003; Klinke et al., 2010), posebno sposobnost pamćenja i učenja, nastaju nezavisno od motorne funkcije i funkcionalne onesposobljenosti ili pak depresije (Roeske et al., 2013).

Zaključno, sagledavajući sva nova saznanja o funkciji cerebeluma koja su zasnovana na anatomskim i neuroimidžing studijama, sugerisana je nova funkcionalna podela cerebelarnog sindroma na tri domena: CMS, VSC i CCAS (Manto et al., 2020). Ovaj koncept sugerise i nameće mnogo šire sagledavanje svakog pacijenta sa ataksijom.

#### **1.2.4.1 Cerebelum i emocije**

Anatomska istraživanja potvrdila su recipročne veze cerebeluma sa onim delovima velikog mozga koji učestvuju u kontroli i percepciji emocija. Naime, utvrđene su veze cerebeluma sa posteriornim parijetalnim i prefrontalnim delovima korteksa (Dum and Strick, 2003; Kelly and Strick, 2003; Middleton and Strick, 2001; Schmahmann, 1991) i sa limbičkim strukturama, uključujući amigdalnu, hipokampus i septalna jedra (Anand et al., 1959; Annoni et al., 2003; Harper and Heath, 1973; Snider and Maiti, 1976).

Pored toga, cerebelum je povezan sa moždanim stablom, dopaminergičkim, serotoninergičkim i noradrenergičkim putevima koji učestvuju u regulaciji raspoloženja (Dempsy et al., 1983; Marcinkiewicz et al., 1989). „Emocionalni cerebelum“ se nalazi u posteriornom vemu i paravermijalnom delu malog mozga, a povezan je i sa dubokim jedrima posebno sa *nc. fastigii* (Baumann and Mattingley, 2012; Singer et al., 2004; Stoodley and Schmahmann, 2010). Pokazano je da različiti delovi cerebeluma obrađuju različite vrste emocije, tačnije, da je kontrola emocija topografski organizovana (Baumann and Mattingley, 2012; Moulton et al., 2011). Rezultati meta-analiza koja se bazirala na ispitivanjima funkcionalnom magnetnom rezonancijom (fMR) ukazali su da se tokom „emocionalnih“ doživljaja aktiviraju različiti regioni malog mozga, a to su vermis,

medijalni deo leve cerebelarne hemisfere, levi lateralni Crus I i desni lateralni cerebelarni lobulus VI (Stoodley and Schmahmann, 2009). Zapaženo je da različite subregije cerebeluma procesuiraju različite primarne emocije, koje mogu biti pozitivne i negativne (Baumann and Mattingley, 2012) sa značajnijim uključenjem cerebeluma u obradu negativnih emocija (Ferrucci et al., 2012; Park et al., 2010) kako na svesnom tako i na nesvesnom nivou (Baumann and Mattingley, 2012; Turner et al., 2007). Pored toga, dokazana je aktivacija cerebeluma i tokom paničnog ataka (Reiman et al., 1989), tuge (Beauregard et al., 1998; Gündel et al., 2003; Lane et al., 1997) i bola (Becerra et al., 1999; Borsook et al., 2007; Singer et al., 2004). Primećena je funkcionalna segregacija u zavisnosti od vrste bolne stimulacije. Naime, kada ispitanici obrađuju sopstveno bolno iskustvo, aktivira se posteriorni vermis, a kada ispitanici iskazuju empatiju prema tuđoj boli aktivira se zadnji deo malomoždane hemisfere (lobulus HVI) (Singer et al., 2004).

Empatija, zahteva više kognitivnih operacija i aktivira malomoždane hemisfere koje su povezane sa asocijativnim korteksom. S druge strane, doživljaj sopstvene boli podrazumeva više angažovanje autonomnih funkcija, što aktivira posteriorni vermis koji je povezan sa limbičkim sistemom (Stoodley and Schmahmann, 2010). Uzimajući sve u obzir, ovi nalazi ukazuju da su posteriorni lobulusi cerebeluma ključni za obradu aferentnih impulsa vezanih za emociju.

Konačno, rezultati kliničkih, anatomskih i funkcionalnih ispitivanja ukazuju da postoje odvojeni, posebno organizovani topografski cerebelo-cerebralni podsistemi koji su uključeni ne samo u obradi sensorimotornih i kognitivnih stimulusa već i u obradi afektivnih stimulusa i da je „limbički cerebelum“ u posteriornom cerebelumu, posebno u vermisu, ključan za emocije (Leggio and Olivito, 2018).

#### **1.2.4.2 Cerebelum i socijalna kognicija**

Socijalna kognicija podrazumeva skup mentalnih procesa koje ljudi koriste da bi razumeli društveno ponašanje (Beer and Ochsner, 2006). Razumevanje kognitivnog i emocionalnog statusa drugih ljudi je preduslov uspešne društvene interakcije (Völlm et al., 2006). Sposobnost prepoznavanja uverenja, namere, želje, planova drugih ljudi, koji značajno mogu da se razlikuju od sopstvenih, naziva se *Teorija uma* (u daljem tekst ToM od engleske reči „*Theory of Mind*“) ili mentalizacija (Mothersill et al., 2016). Dve glavne karike društvene kognicije su prepoznavanje emocija i ToM (Mier et al., 2010). Dok prepoznavanje emocija prevashodno podrazumeva spoznaju auditivnih i vizuelnih signala, ToM podrazumeva obradu kontekstualnih informacija (Schnell et al., 2011). Kako su emocije tesno povezane sa socijalnom kognicijom, cerebelum ima značajnu ulogu i u mentalizaciji (Hoche et al., 2016; Van Overwalle et al., 2014). Neuroimidžing studije ukazale su na nekoliko moždanih regiona koji su uključeni u socijalnu kogniciju, a to su: medijalni prefrontalni korteks i frontolimbičke veze (Amodio and Frith, 2006; Beer and Ochsner, 2006) temporoparijetalni spoj, lateralni deo temporalnog korteksa, posteriorni cingulatni korteks, donji frontalni girus (Mar, 2011), amigdala (Calder et al., 2001) i insula (Kipps et al., 2007). Veze između cerebeluma i ovih asocijativnih i paralimbičnih struktura potvrđene su u nekoliko studija (Kelly and Strick, 2003; Leggio and Olivito, 2018; Schmahmann, 1996; Schmahmann and Pandya, 1997, 1989).

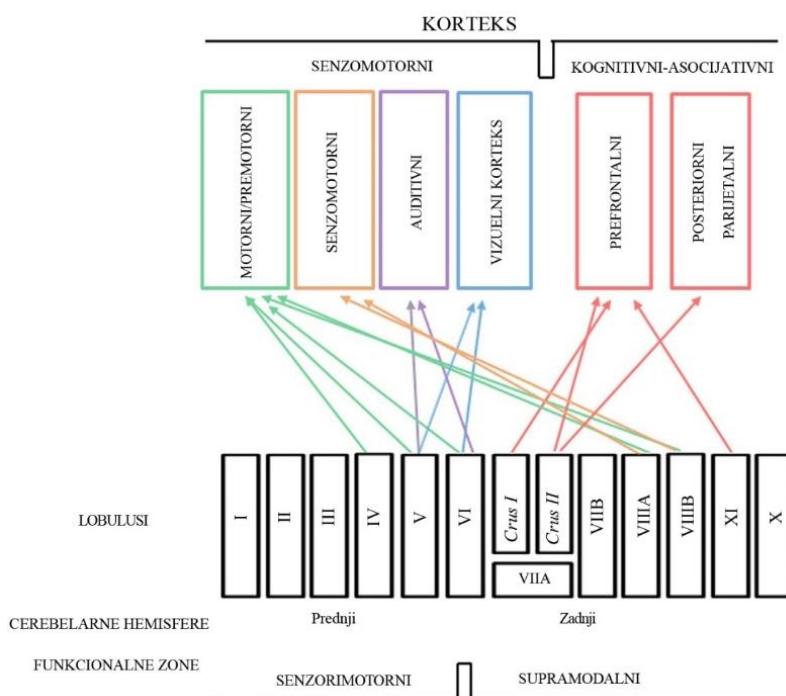
Posteriorni vermis i paravermis (lobulusi VI–IX) povezani sa amigdalom i hipokampusom predstavljaju „medijalni limbički“ cerebelum i aktiviraju se tokom kontrole primarnih emocija poput sreće, tuge, straha, ljutnje i gađenja (Baumann and Mattingley, 2012). S druge strane lateroposteriorne cerebelarne hemisfere, lobulusi VI–VIII, posebno crus I i II čine „lateralni limbički“ cerebelum i aktiviraju se pri kontroli emocija koje zahtevaju uključenje viših kognitivnih funkcija. Najveća meta analiza fMR koja je uključila 350 ispitanika ukazala je na aktivaciju posteriornih delova lobulusa VI i VII tokom ToM zadataka (Van Overwalle et al., 2014). U ovim studijama identifikovana je



aktivacija cerebeluma tokom različitih oblika društvenog funkcionisanja kao što su: „*mirroring*“ oponašanje (posmatranje govora tela), mentalizacija događaja (mentalizacija o namerama i verovanjima druge osobe), mentalizacija osobe (zaključivanje o osobinama druge osobe) i apstraktnost (projektovanje budućnosti) (Leggio and Olivito, 2018).

U poslednjih nekoliko godina, napredne tehnike uz pomoć kojih se izučava funkcionalna povezanost (u daljem tekstu FC od engleske reči – *functional connectivity*) pokazale su se vrlo korisnim za izučavanje cerebeluma i značajno doprinele boljem razumevanju cerebelarne segregacije, funkcionalne organizacije, uključujući emocionalne i društveno-kognitivne domene (Leggio and Olivito, 2018).

FC se odnosi na mehanizam koji odražava sinhronu aktivaciju prostorno odvojenih regiona mozga (Damoiseaux et al., 2006). Na osnovu rezultata FC, ljudski cerebelum je podeljen na dve glavne funkcionalne zone: primarnu senzomotornu zonu, koja ima konekcije sa motornim i somatosenzornim korteksom, i supramodalnu zonu (Crus II), koja ima konekcije sa prednjim prefrontalnim i zadnjim parijetalnim korteksom (Slika 6) (O’Reilly et al., 2010).



**Slika 6.** Cerebelarna funkcionalna podela na senzomotorne i supramodalne zone – adaptirano prema (Leggio and Olivito, 2018). Shematski prikazi cerebro-cerebelarnih veza koji pokazuje da su senzomotorne cerebelarne zone u prednjoj hemisferi funkcionalno povezane s motornim, premotornim, somatosenzornim, slušnim i vizuelnim korteksom, dok su supramodalne zone u posteriornom delu hemisfere malog mozga funkcionalno povezane sa prefrontalnim i posteriornim delom parijetalnog korteksa.

Zaključno, ovo topografsko mapiranje cerebelarne funkcionalne segregacije u kontroli emocija sugerise da je cerebelum uključen u različite emocionalne dimenzije, uključujući autonomnu, izvršnu, kognitivnu komponentu i ponašanje i značajno doprinosi kontroli emocija kako u fazi opažanja emocija tako i u integraciji multimodalnih informacija za procenu emocija, uključujući izraze tuđih lica i tela. Clausi i sar. ukazali su da pacijenti sa DCA imaju poteškoće u socijalnoj kogniciji, a njihovo oštećenje povezali su sa smanjenjem SM u vermisu i Crus I/II i oštećenjem cerebello-kortikalnih puteva koji su uključeni u mentalizaciju (Clausi et al., 2018). Tome u prilog govore i rezultati studije Tamaš i sar. koja je ukazala na poremećaj socijalne kogniciji kod SCA1, SCA2 i ILOCA (idiopatska cerebelarna ataksija kasnog početka od engleske reči *late onset cerebellar*



*ataxia*) (Tamaš et al., 2021). Poremećaj socijalne kognicije opisan je i kod drugih neurodegenerativnih bolesti kod kojih se javljaju strukturalne ili funkcionalne promene malog mozga, poput Alchajmerove i Parkinsonove bolesti (Jacobs et al., 2018).

#### **1.2.4.3 Cerebelum i jezik**

Smatra se da je cerebelum uključen u jezičke funkcije na sličan način kao i u motorne funkcije putem nadgledanja i koordinacije kortikalnih funkcija, koje ostvaruje mehanizmima vremenskog usklađivanja i sekvenciranja (Marien et al., 2001).

Uloga cerebeluma u različitim jezičkim funkcijama potvrđena je nizom neurovizualizacionih ispitivanja. Tako su kasnih 80-ih godina prošlog veka Petersen i sar. koristeći pozitron emisionu tomografiju (PET) prvi put potvrdili aktivaciju desnog cerebeluma tokom jezičkih zadataka. *Stoodley i Schmahmann* su sproveli meta-analizu svih studija baziranih na fMR u periodu od 1998. do 2006. god. radi procene motorne aktivacije cerebeluma tokom jezičkih zadataka. Za sve jezičke zadatke, uočena je aktivacija u lobulusu VI, Crus I/II i srednjem delu lobulusa VII desnog cerebeluma (Stoodley and Schmahmann, 2009).

SPECT studijama je potvrđen funkcionalni uticaj cerebeluma na udaljeno (strukturno netaknuto) jezičko područje velikog mozga, tako da je mogući patofiziološki mehanizam jezičkih poremećaja, kod stečenih i razvojnih cerebelarnih oboljenja, oblik cerebelo-cerebralne „dijašize“.

Prisustvo kongenitalnih malformacija, oštećenja cerebeluma kod prevremeno rođenih beba i sindroma zadnje lobanjske jame u ranom detinjstvu dovode do značajnih promena u strukturi i funkciji cerebro-cerebelarnih sistema sa dugoročnim posledicama na jezik (Davis et al., 2010; Kirschen et al., 2008; Limperopoulos et al., 2007; Riva and Giorgi, 2000a; Scott et al., 2001; Tavano et al., 2007).

Oštećenje cerebeluma kod odraslih može dovesti do različitih vrsta motornih i nemotornih poremećaja jezika i to od čisto motorno-govornih do mnogo kompleksnijih poremećaja jezika, poput ataksične dizartrije, disprozodije, oštećenja verbalne fluentnosti, agramatizma i poremećaja sintakse, disleksije i agrafije.

S obzirom da je kod velike većine desnorukih (97%) i kod većine levorukih (70%) leva hemisfera dominantna za (Mariën et al., 2014) pretpostavlja se da je uključenost cerebeluma u jezičke funkcije snažno lateralizovana na desnu hemisferu, dok leva cerebelarna hemisfera uglavnom doprinosi funkcionisanju desne hemisfere (Marien et al., 2001; Stoodley and Schmahmann, 2009). Ove spoznaje dovele su do koncepta „jezičke lateralizacije cerebeluma“.

Klinički, ovo je potvrđeno studijom u kojoj su ispitivani pacijenti sa primarnim cerebelarnim lezijama primenom različitih neuropsiholoških testova. Iako su poremećaj pažnje, izvršnih funkcija i pamćenja bili najčešći, detaljna analiza rezultata podržala je hipotezu o funkcionalnoj jezičkoj lateralizaciji cerebeluma, pri čemu je desni cerebelum povezan sa logičkim zaključivanjem i obradom jezika, a levi cerebelum sa pažnjom i vizuo-prostornim veštinama (Baillieux et al., 2010).

#### **1.2.4.4 Cerebelum i ponašanje**

Koncept nemotorne uloge malog mozga potkrepljen je učešćem malog mozga u nekoliko psihijatrijskih poremećaja (Phillips et al., 2015). Prvi opis devijantnog i aberantnog ponašanja osobe sa cerebelarnim anomalijama datira iz 1800. god. (Schmahmann, 1991). Kasnije su *Cooper* i sar. ukazali na vezu između strukturalnih abnormalnosti cerebeluma i psihoze (Cooper, 1978). *Schmahmann i Sherman* su u svom prvom opisu CCAS opisali poremećaj ponašanja kod 20 pacijenata sa cerebelarnim oštećenjem koji su se ispoljavali od poremećaja afekta do ozbiljnog

poremećaja ponašanja. Nekoliko autora (Bower, 1997; Schmahmann, 1991) je sugerisalo da cerebelum reguliše mentalne funkcije na isti način kao što reguliše i pokrete (Andreasen and Pierson, 2008).

Danas postoje sigurni dokazi da su rana oštećenja cerebelarnog vermisa relevantna za kasniji nastanak neuropsihijatrijskih simptoma ili bolesti u detinjstvu kao što je shizofrenija. Tokom razvojnog doba, kongenitalne cerebelarne malformacije ili rane cerebelarne lezije zadnjeg dela vermisa mogu dovesti do poremećaja ponašanja i afektivnih poremećaja što vidamo kod dece sa poremećajima iz spektra autizma (Becker and Stoodley, 2013; Stoodley et al., 2016)

Prisustvo shizofrenije ili simptoma shizofrenije potvrđeno je kod nekih oblika degenerativnih ataksija. Pored toga prisutni su i drugi psihijatrijski i bihevioralni poremećajima, posebno kod SCA1 (Joo et al., 1999), SCA2 (Rottnek et al., 2008) i SCA10 (Trikamji et al., 2015; Wexler and Fogel, 2011), a cerebelarna disfunkcija može biti povezana i sa psihijatrijskim poremećajima, poput psihoze (Andreasen et al., 1998; Schmahmann, 2004).

Pet najčešćih bihevioralnih domena koja se viđaju kod cerebelarne disfunkcije su: poremećaj pažnje, poremećaj kontrole emocija, poremećaj socijalnog ponašanja, spektar poremećaja ASD i psihoza (Schmahmann et al., 2007). U skladu s hipotezom o dismetriji misli, simptomi unutar svakog domena mogu se smatrati odrazom ili preteranog (hipermetrije) ili smanjenog (hipometrije) odgovora na unutrašnje ili spoljašnje okruženje (Schmahmann, 2010). Danas znamo da su neuropsihijatrijske bolesti i poremećaji kontrole ponašanja povezani s disfunkcijom neuronske mreže koja uključuje ne samo limbički cerebelum (vermis i *nc. fastigii*), već i *nc. interpositus* (Perciavalle et al., 2013) i sistem oliva-kortikopontinske projekcije (Dias-Ferreira et al., 2010). Olivo-cerebelarni sistem ima ulogu u prebacivanju voljnog u potpuno automatizovano ponašanje i ima kontrolu tokom izvođenja radnji da bi se izvele na što precizniji način. S kliničke tačke gledišta, ova „prebacivanja“ mogu biti disfunkcionalna kod dece sa razvojnim poremećajima, odnosno hiperkinetskim poremećajima (ADHD) i poremećajima iz spektra autizma (ASD), koji se oslanjaju na rutinu i ne pokazuju fleksibilnost u ponašanju (Molinari et al., 2018).

Neuroimidžing studija tokom koje je korišćena morfometrija zasnovana na vokselu (u daljem tekstu VBM od engleske reči *voxel-based morphometry*) pokazala je vezu između promene volumena SM malog mozga (vermis i Crus II) kod dece sa ASD i sa intelektualnom ometenošću (Riva et al., 2013).

Stoga ometanje neuronskih krugova koji učestvuju u socijalnoj kogniciji (Stoodley et al., 2016) tokom razvoja cerebeluma (D’Mello et al., 2015) mogu predstavljati faktor rizika za razvoj poremećaja ponašanja (Limperopoulos et al., 2007; Stoodley and Limperopoulos, 2016).

Sve navedeno je u skladu sa dokazima da se cerebelum razvija tokom relativno dugog vremenskog perioda i da su cerebro-cerebelarne konekcije tek delimično oformljene u srednjem detinjstvu (Kipping et al., 2017). To ukazuje, da bi integritet cerebro-cerebelarnih krugova koji su uključeni u emocionalne i socijalne funkcije mogao biti posebno važan u ranijim fazama razvoja (Wang et al., 2014) kada rano oštećenje cerebeluma može dovesti do značajnih i dugotrajnih strukturnih i funkcionalnih promena, u zavisnosti od lokalizacije cerebelarnog oštećenja (D’Mello et al., 2015; Stoodley and Limperopoulos, 2016). Cerebro-cerebelarni krugovi imaju strogu funkcionalnu segregaciju i nastavljaju sa diferencijacijom od detinjstva i adolescencije do odraslog doba sa sličnim razvojnim putanjama koje su ključne za zdravo sazrevanje mozga (Kipping et al., 2017; Stoodley and Limperopoulos, 2016). Snažna funkcionalna integracija cerebeluma u kortikalne mreže tokom detinjstva (Kipping et al., 2017) ukazuje na to da cerebelum deluje na oblikovanje

funkcija drugih delova mozga od ranog života, posebno onih koje se odnose na kogniciju i afekat, a ujedno i ponašanje (Wang et al., 2014) sa važnim kliničkim implikacijama (Molinari et al., 2018).

### 1.3 Ataksije

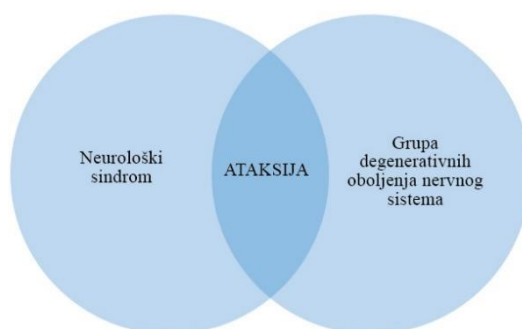
Ataksija vodi poreklo od grčke reči „ατάξια“ koja u prevodu znači „neuređeno“. Radi se o **neurološkom sindromu** koji se definiše kao poremećaj koordinacije voljnih pokreta. Kardinalne komponente ovog sindroma su: nestabilan hod i poremećaj ravnoteže (ataksija hoda i stajanja), neadekvatna koordinacija ruku i nogu (ataksija ekstremiteta), poremećaj govora (ataksija govora) i poremećaj očnih pokreta (Shema 1) (Kuo, 2019).

Takođe, ataksija je specifična **grupa degenerativnih oboljenja nervnog sistema** koja se karakteriše cerebelarnom atrofijom genetskog ili nepoznatog uzroka i progresivnom ataksijom kao najznačajnijom kliničkom manifestacijom (Shema 1) (Giordano et al., 2017; Harding, 1983).

#### 1.3.0.1 Epidemiologija ataksija

Nema preciznih podataka o prevalenciji ataksija svih uzroka. Epidemiološke studije fokusirane na hereditarne ataksije pokazuju prevalenciju 10 na 100.000 stanovnika, a pretpostavlja se da su sporadične češće (Klockgether et al., 2019).

#### 1.3.0.2 Tipovi ataksija



*Shema 1. Ataksija*

Ataksije se mogu klasifikovati na nekoliko načina. Razlikujemo cerebelarnu ataksiju koja je posledica oštećenja cerebeluma i/ili njegovih puteva; senzornu ataksiju koja je uzrokovana oštećenjem propriocepcije i posledica je neuropatije, ganglionopatije ili lezija zadnjih kolumni kičmene moždine; vestibularnu ataksiju koja nastaje zbog disfunkcije polukružnih kanala, otolitnih organa i vestibularnih puteva i frontalnu ataksiju koja je posledica oštećenja malih krvnih sudova mozga čeonog režnja ili hidrocefalusa. U kliničkoj praksi je moguće da pojedinci imaju znakove i simptome više od jedne vrste ataksija (Rosenthal, 2022), a karakterističan neurološki nalaz koji može da služi za njihovo međusobno razlikovanje prikazan je u Tabeli 2.

Osobe sa čistom cerebelarnom ataksijom nemaju senzitivne smetnje, imaju normalan vestibularni sistem stoga i normalan HIT (od engleske reči *Head Impuls Test*), ali mnoge neurodegenerativne ataksije pored cerebelarnog imaju zahvaćen vestibularni i aferentni sistem, što treba imati na umu tokom diferencijalno dijagnostičkog postupka.

Svaki lekar koji pregleda pacijenta sa poremećajem koordinacije trebalo bi da bude upoznat sa širokim spektrom bolesti koje se mogu manifestovati ataksijom. Ataksija može imati postepeni početak sa hroničnim i sporim kliničkim tokom (npr. SCA) ili akutan početak, posebno kod stečenih ataksija uzrokovanih moždanim udarom, krvarenjem ili infekcijom malog mozga.

**Tabela 2.** Tipovi ataksija prema zahvaćenosti anatomskih struktura – adaptirano iz predavanja *Clinical Aspects of Ataxia, MDS Course “Ataxia and Related Disorders” Thomas Klockgether*

Hod	ATAKSIJA	Očni pokreti	Senzitivni znaci	Stajanje
<b>NA ŠIROJ OSNOVI</b>	Cerebelarna	Nistagmus usled pareze pogleda Hipermetrijske sakade		
	Aferentna		Poremećaj pozicionog/vibracionog senzibiliteta	Pozitivan Romberg
	Vestibularna	Patološki <i>Head impuls test</i> HIT		
	Frontalna			

Ataksija takođe može imati subakutan početak, kao kod infektivnih, imunoloških poremećaja ili paraneoplastičnog sindroma. Prepoznavanje lečivih uzroka ataksije je od suštinskog značaja jer može spasiti život pacijenta. S druge strane ataksija može biti sasvim bezopasna u najvećem broju simptomatskih poremećaja kao što je npr. vestibularni neuronitis. Uzroci ataksije se mogu podeliti prema načinu i brzini razvoja simptoma na akutne, subakutne, hronične i epizodične ataksije (Tabela 3). Uvid u način ispoljavanja bolesti i brzinu razvoja simptoma značajno može doprineti tačnom i brzom postavljanju dijagnoze.

**Tabela 3.** Akutni, subakutni, epizodični i hronični uzroci cerebelarne ataksije – adaptirano prema (Kuo, 2019)

<b>AKUTNI, SUBAKUTNI, HRONIČNI I EPIZODIČNI UZROCI CEREBELARNE ATAksiJE</b>
<b>Akutni uzroci cerebelarne ataksije (od nekoliko minuta do nekoliko dana)</b>
Vaskularni uzroci: ishemijski ili hemoragijski cerebelarni infarkti
Intoksikacija etanolom
Toksini (merkur, talijum, toluen, rastvarači)
Multipla skleroza
Meningitis
Virusni cerebelitis
Cerebelarni apsces
Vernikeova encefalopatija
<b>Subakutni uzroci cerebelarne ataksije (od nekoliko nedelja do nekoliko meseci)</b>
Paraneoplastična cerebelarna degeneracija
Tumori mozga
Kroјcfelt-Jakobova bolest
Superficialna sideroza
Antitela na dekarboksilazu glutaminske kiseline
<b>Hronični uzroci cerebelarne ataksije (od nekoliko meseci do nekoliko/više godina)</b>
Gluten senzitivna ataksija
Genetski determinisane ataksije
Mitohondrijske bolesti
Multipla sistemska atrofija
Idiopatska cerebelarna ataksija sa kasnim početkom
<b>Epizodični uzroci cerebelarne ataksije</b>

Genetski determinisane epizodične ataksije
Psihogene ataksije
Mitohondrijske bolesti
Multipla skleroza

Uzroci cerebelarnih ataksija su veoma različiti i mogu se podeliti na: a) genetski (sa i bez pozitivne porodične anamneze); b) stečene; i c) sporadične ataksije. Sa napretkom neurogenetike, mogućnosti dijagnostikovanja naslednih formi cerebelarnih ataksija su mnogo veće, ali mnoge sporadične ataksije, sa hroničnim i progresivnim tokom, i dalje ostaju nerazjašnjene. Dijagnoza sporadičnih degenerativnih ataksija se može postaviti samo nakon isključenja lečive prirode bolesti i svih alternativnih mogućnosti.

### 1.3.0.3 Znaci i simptomi DCA

Oštećenje malog mozga dovodi do karakterističnog skupa kliničkih znakova. Većina ovih znakova opisana je u okviru poglavlja Motorna uloga cerebeluma ([link](#)). Kombinacija dodatnih simptoma i znakova može pomoći u međusobnom razlikovanju pojedinih formi DCA, a najznačajniji su disfagija, prisustvo ekstracerebelarnih znakova, senzorna ataksija, ekstrapiramidni znaci, autonomna disfunkcija i CCAS. Izuzetan značaj u definisanju etiologije DCA ima prisustvo sistemskih kliničkih znakova, zato je pregled po sistemima nezaobilazan deo pregleda svakog bolesnika sa DCA.

### 1.3.0.4 Ispitivanje pacijenta sa kliničkom slikom DCA

Ispitivanje pacijenta sa kliničkom slikom ataksije počinje sa laboratorijskim pretragama i MR mozga, koje predstavljaju osnovne pretrage, a po potrebi se sprovode i dopunske dijagnostičke pretrage. Laboratorijski biomarkeri su značajni prevashodno radi isključenja metaboličkih, toksičkih, malapsorpcionih ili imunski-posredovanih ataksija. Preporučeni laboratorijski testovi za ispitivanje cerebelarnih ataksija prikazani su u Tabeli 4.

**Tabela 4.** Preporučeni laboratorijski testovi za ispitivanje cerebelarnih ataksija – adaptirano prema (Rosenthal, 2022)

LABORATORIJSKI TESTOVI	OBOLJENJA
<b>Rutinski laboratorijski testovi</b>	
Serumski elektroliti	Metaboličke bolesti
Kompletna krvna slika	Limfoproliferativne bolesti
Funkcija bubrega i jetre	Bolesti bubrega, odnosno jetre
Glikozilirani hemoglobin (hemoglobin A1c)	Šećerna bolest ( <i>diabetes mellitus</i> )
Kreatin kinaza	Miopatija
Tireostimulirajući hormon (TSH)	Hipertireoidizam/hipotireoidizam
<b>Markeri zapaljenja i zarazne bolesti</b>	
Brzina sedimentacije eritrocita	Zapaljenje/vaskulitis
Antinuklearna antitela	Sistemska eritemski lupus (SLE)/ Reumatološke bolesti
Antitela na humani T-limfotropni virus tip 1 (HTLV-1) ili tip 2 (HTLV-2)	Ataksija povezana sa HTLV
Virus humane imunodeficijencije (HIV)	Ataksija povezana sa HIV

Antitela na <i>Borrelia burgdorferi</i>	Lajmska bolest
Brzi plazma regain test (RPR)/treponemalni antitelo test	Neurosifilis
<b>Autoimuni i neoplastični testovi</b>	
Šegrenov ( <i>Sjögren</i> ) sindrom A (SSA)/Ro i (SSB)/La	Šegrenova (Sjogrenova) bolest
<b>Laboratorijski testovi</b>	
<b>Povezane bolesti</b>	
<b>Antitela na tiroid peroksidazu</b>	Metaboličke bolesti
Antitela na celijakiju	Celijačna bolest
Antitela na dekarboksilazu glutaminske kiseline 65 (GAD-65)	Stif person sindrom/GAD ataksija
Paraneoplastični skrining, uključujući anti-Hu, antitela na N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore, anti-Yo i anti-Ri	Paraneoplastična cerebelarna ataksija
Elektroforeza proteina u serumu i mokraći	Limfoproliferativne bolesti
<b>Vitaminska deficijencija i toksičnost metalima</b>	
Vitamin B12/metilmalonska kiselina/homocistein	Subakutna kombinovana degeneracija kičmene moždine
Folati	Nedostatak folata
Vitamin E	Ataksija sa deficijencijom vitamina E
Feritin	Neuroferitinopatija
Ceruloplazmin, bakar u mokraći i serumu	Nedostatak bakra, Vilsonova bolest
Teški metali, urin	Toksičnost teškim metalima
<b>Ostalo</b>	
Koenzim Q10	Ataksija povezana sa nedostatkom koenzima Q10
α-Fetoprotein tumor markeri	Ataksija-teleangiektazija
Mlečna i pirogroždana kiselina	Mitohondrijalne bolesti

U ispitivanju bolesnika sa DCA MR mozga može biti koristan u: (1) definisanju anatomskih i morfoloških karakteristika promena; (2) u diferencijalnoj dijagnozi; i (3) praćenju toka bolesti. Uloga MR u dijagnostici DCA opisana je u okviru poglavlja: Konvencionalne neurovizualizacione metode ([link](#)).

### 1.3.0.5 Dodatna evaluacija/dopunske pretrage kod bolesnika sa DCA

Ukoliko se klinička slika ataksije prezentuje akutnim i subakutnim tokom potrebno je uraditi lumbalnu punkciju. Citobiohemijski nalaz likvora, izoelektrično fokusiranje likvora i mikrobiološke analize mogu pomoći u identifikaciji inflamatornih i infektivnih uzroka ataksije. U potvrđi ekstracerebelarnih simptoma mogu pomoći elektromioneurografija (EMNG), elektroencefalografija (EEG), polisomnografija, vestibulometrija, a po potrebi i *DaT scan* (od engleske reči *Dopamine Transporter Scan*) i PET koja mogu biti od pomoći. Genetsko ispitivanje ima poseban značaj u ispitivanju bolesnika sa ataksijom.

### 1.3.0.6 Genetska ispitivanja kod pacijenata sa DCA

Ako su isključeni stečeni uzroci cerebelarne ataksije ili ako pacijent ima pozitivnu porodičnu anamnezu za ataksije, posebno, srodnika prvog stepena, predlaže se sprovođenje genetskih analiza. Nasledne ataksije su retki poremećaji, međutim, danas se dijagnostikuju lakše i češće zbog tehnološkog razvoja u dijagnostici. Naime, mogućnost sekvenciranja nove generacije (NGS – *Next Generation Sequencing*: sekvenciranje panela ciljanih gena; WES - *Whole Exome Sequencing*:

sekvenciranje celog egzoma – analiza najvećeg dela kodirajućih regiona 20.000 ljudskih gena; WGS – *Whole Genome Sequencing*: sekvenciranje celog genoma) dovela je do revolucije u kliničkoj genetici (Kuo, 2019; Manto et al., 2020). Iako NGS omogućava istovremeno sekvenciranje stotina hiljada različitih fragmenata DNK, zahteva promišljen pristup i pažljivo genetsko savetovanje. Interpretacija rezultata WES/WGS-a često nije jednostavna i zahteva primenu sofisticiranih alata. Potrebno je uzeti u obzir sledeće: analiza/interpretacija jednonukleotidnih varijanti, insercija i delecija, varijanti u broju kopija (CNV), strukturnih varijanti i intronskih varijanti (*introne*). Ne smemo zaboraviti da WES ne detektuje poremećaje ekspanzije trinukleotidnih ponovaka (koji zahtevaju PCR amplifikaciju, elektroforezu, *triplet repeat primed PCR*) i mutacije mitohondrijske DNK. Upravo zbog toga genetsko testiranje se započinje sledećim testiranjem: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA17; Fridrajhova ataksija (FRDA); fragilni X tremor-ataksija sindrom (FXTAS). Pored toga, većina tehnika sekvenciranja DNK nije metoda izbora za otkrivanje dinamičkih mutacija, a velike strukturne promene mogu biti propuštene (Martelli and Puccio, 2014).

Aktuelno su važeće sledeće smernice za dijagnostikovanje cerebelarnih ataksija (Beaudin et al., 2019; Manto et al., 2020):

1) Sekvenciranje pojedinačnih gena kada fenotip ili paraklinički testovi ukazuje na dato oboljenje ili u populacijama sa visokom prevalencijom određenog poremećaja. Sangerovo sekvenciranje i dalje ostaje zlatni standard za analizu kraće sekvence DNK ili delova gena i osnivačke mutacije.

2) Ako je rezultat negativan prelazi se na NGS: a) Multigeniski panel: a priori selekcija iz postojećeg znanja. Potrebna su redovna ažuriranja panela. Fleksibilnost u pristupu genskih panela i ekonomičnost su jasne prednosti b) Ciljano ili WES: dijagnostički prinos varira od 18 do 80% (najviše vrednosti su u slučaju ranog početka bolesti i ukrštanja u srodstvu) c) WGS: dijagnostički doprinos još uvek ostaje neizvestan.

### **1.3.0.7 Skale za procenu ataksije**

Evaluacija bolesnika sa ataksijom vrši se uz pomoć skala za procenu funkcionalne onesposobljenosti, koje ujedno omogućavaju i praćenje progresije bolesti. Takve skale su: Skala za kliničku procenu ataksija (*Scale for Assessment and Rating of Ataxia – SARA*) (Schmitz-Hübsch et al., 2006), Funkcionalni indeks za SCA (*Spinocerebellar Ataxia Functional Index – SCAFI*) (Schmitz-Hübsch et al., 2008b), Kompozitni skor za procenu težine ataksija (*Composite Cerebellar Functional Severity Score – CCFS*) (du Montcel et al., 2008), Modifikovana skala za ocenjivanje FRDA (*Modified Friedreich Ataxia Rating Scale – mFARS*) (Rummey et al., 2022) i CCSA (Hoche et al., 2018).

### **1.3.0.8 Evaluacija bolesnika sa DCA**

Faktori koji značajno usmeravaju dijagnostički pristup ataksija su:

1. uzrast na početku bolesti (početak bolesti u dečjoj ili u starijoj životnoj dobi)
2. brzina razvoja simptoma (akutan, subakutan, hroničan)
3. prisustvo ili odsustvo pozitivne porodične anamneze za istu bolest
4. da li je ataksija cerebelarna ili senzorna
5. prisustvo ekstracerebelarnih znakova
6. prisustvo određenih znakova sistemske bolesti
7. prisustvo ili odsustvo strukturalnih lezija potvrđenih neurovizualizacionim metodama.



### 1.3.0.9 Dijagnostički algoritam DCA

Kod pacijenata s poremećajem ravnoteže, prvi korak je potvrditi prisutnost cerebelarne ataksije. Treba razmotriti i druge uzroke poremećaja ravnoteže, uključujući parkinsonizam, senzornu neuropatiju, vestibularne poremećaje, slabost mišića i koštano-mišićne probleme. Dijagnoza se postiže u sukcesivnim koracima i često zahteva multidisciplinarno sagledavanje.

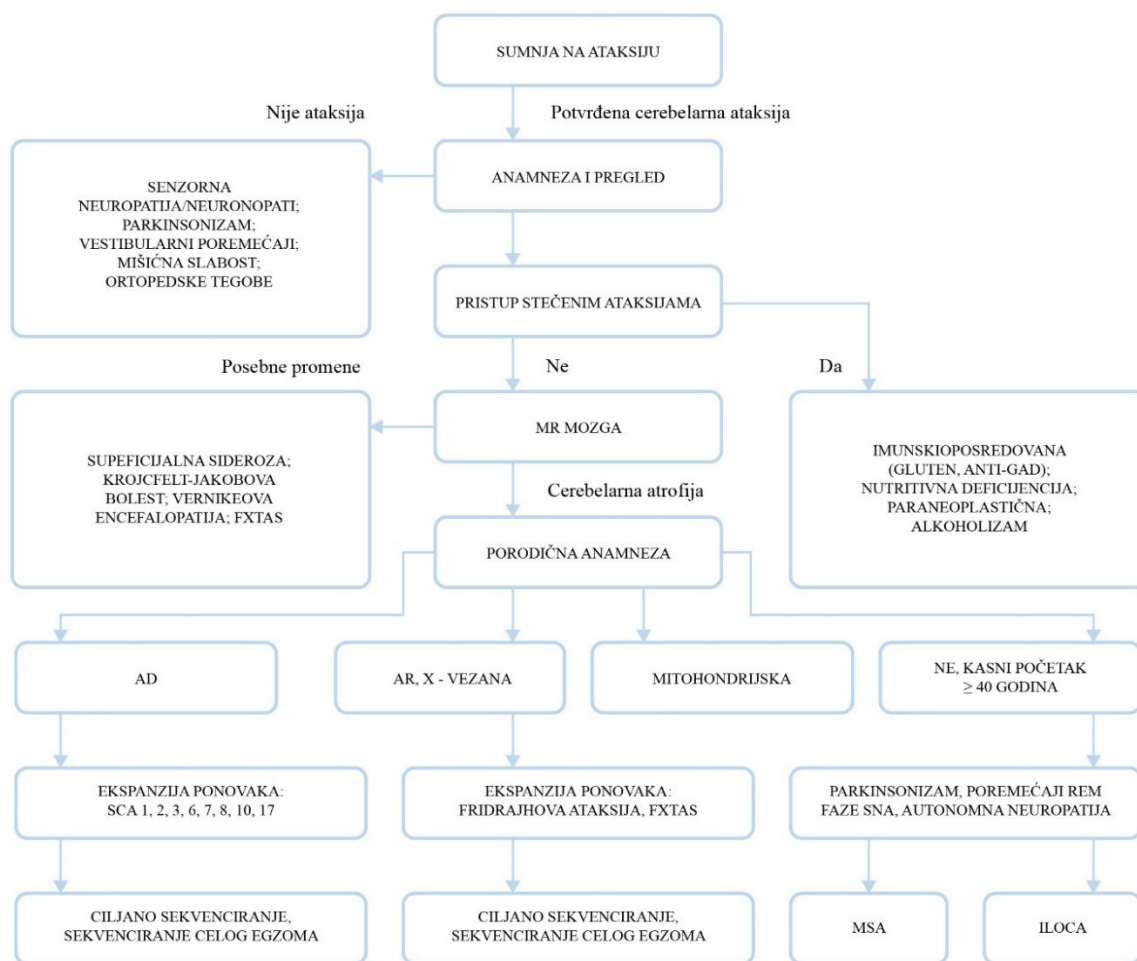
Nakon što se potvrdi ataksija, sledeći korak je da se utvrdi da li se radi o stečenom uzroku ataksije, poput izloženosti toksinima, alkoholu, lekovima, nedostatku nutritijenata, imunski-posredovanom uzroku (anti-GAD ili gluten senzitivna ataksija), paraneoplastičnom sindromu ili drugim bolestima poput moždanog udara, multiple skleroze, *Chiari* malformacije, zbog čega je potrebno uraditi MR mozga. Kod pacijenata sa pozitivnom porodičnom anamnezom za ataksiju, potrebno je utvrditi da li se radi o AD, AR, X-vezanom ili mitohondrijskom tipu nasleđivanja (Shema 2). Detaljna porodična anamneza zahteva vreme, međutim upravo strpljivo i detaljno prikupljanje podataka može biti presudno u definisanju etiologije ataksije. Preporuka je da se porodičnom anamnezom obuhvate prethodne tri generacije u odnosu na probanda. Negativna porodična anamneza ne isključuje nasledno oboljenje. Na AR tip nasleđivanja može ukazati: rani početak bolesti, brza progresija, konsangvinitet i sporadično ispoljavanje. AD tip nasleđivanja može sugerisati SCA. Kod X vezanog nasleđivanja, dominantno kod muškog pola treba razmotriti FXTAS (*FMR1*), ataksiju sa sideroblastnom anemijom (*ASA/ABCB7*); *MRXSCH (SLC9A6)*; *Pelizeus Merzbaucher* i adrenoleukodistrofije (ALD). Mitohondrijsko nasleđivanje je često udruženo sa epileptičnim napadima, miopatskim znacima, eksternom oftalmoplegijom, endokrinološkim poremećajima, gluvoćom, dijabetesom, retinopatijom i niskim rastom. Ako je porodična anamneza negativna i bolest nastupa u starijoj životnoj dobi, vrlo verovatno se radi o degenerativnom uzroku ataksije, npr. ILOCA ili cerebelarnom tipu multiple sistemske atrofije (MSAc).

Evaluacija bolesnika sa ataksijom predstavlja kompleksan zadatak uzimajući u obzir brojne stečene i genetske uzroke ataksije. Iako su mnoge od njih nelečive, treba istaći da je definisanje etiologije čak i nelečive ataksije, vrlo važno jer može pomoći u boljem savetovanju bolesnika i porodice.

#### 1.3.1 Hereditarne ataksije

Kriterijumi za dijagnozu hereditarnih ataksija su prisustvo tipičnih simptoma ataksije isključenje stečenih uzroka ataksije i dokaz naslednog karaktera bolesti (genetskim testiranjem, identifikovanje članova porodice sa istom bolešću ili identifikovanje simptoma tipičnih za nasledne ataksije) (Shakkottai and Fogel, 2013). Hereditarne ataksije se dele na AD (gde se ubrajaju SCA i epizodične ataksije), AR, X vezane i mitohondrijske ataksije. Nasledne ataksije, posebno AD cerebelarne ataksije, treba razmatrati kada se bolest prenosi vertikalno sa jedne generacije na sledeću unutar porodice. Prenosenje bolesti sa oca na sina ide u prilog AD nasleđivanja. Najčešće hereditarne ataksije prikazane su u Tabeli 5. Predmet interesovanja ove doktorske disertacije su SCA i AR ataksije sa posebnim osvrtom na FRDA, AOA2 (ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2, autozomno recesivna spastična ataksija – Charlevoix-Saguenay (ARSACS), mutaciju u *ANO10* genu, mutaciju u *RFC1* genu.





**Shema 2.** Dijagnostički algoritam za cerebelarnu ataksiju – adaptirano prema (Kuo, 2019). AD=autozomno dominantna; AR=autozomno recesivna; FKSTAS=fragilni X tremor ataksija sindrom; GAD=dekarboksilaza glutaminske kiseline; ILOCA=idiopatska „late onset“ cerebelarna ataksija; MR=magnetna rezonancija; MSA=multipla sistemska atrofija; REM=rapid eye movement – (REM faza sna); SCA=spinocerebelarna ataksija

**Tabela 5.** Najčešće genetski determinisane ataksije i kliničke karakteristike – adaptirano prema (Rosenthal, 2022)

OBOLJENJE	GEN	KLINIČKI ZNACI
<b>Autozomno dominantna</b>		
Spinocerebelarna ataksija tip 1 SCA 1	<i>ATXN1</i>	Piramidni znaci, oftalmoplegija, bulbarna disfunkcija
SCA 2	<i>ATXN2</i>	Parkinsonizam, veoma spore sakade, periferna neuropatija
SCA 3	<i>ATXN3</i>	Distonija, parkinsonizam, periferna neuropatija, najčešća SCA u mnogim populacijama
SCA 5	<i>SPTBN2</i>	Potomci paternalnog nasleđivanja u porodici Abrahama Linkolna
SCA 6	<i>CACNA1A</i>	<i>Downbeat</i> nistagmus, prevashodno čista cerebelarna
SCA 7	<i>ATXN7</i>	Retinalna degeneracija
SCA 8	<i>ATXN8/ATXN8OS</i>	Sporo progresivna
SCA 10	<i>ATXN10</i>	Česti epileptični napadi, ali nisu uvek prisutni
SCA 11	<i>TTBK2</i>	Progresija tokom desetleća, hiperrefleksija, bez ekstrapiramidnih ili senzornih simptoma

SCA 12	<i>PPP2R2B</i>	Češća u Indiji nego u SAD, akcioni tremor (ruku i glave)
SCA 13	<i>KCNC3</i>	Infantilni početak je neprogresivan, početak u detinjstvu ili odrasloj dobi je sporo progresivan i uključuje spasticitet
SCA 14	<i>PRKCG</i>	Sporo progresivna, aksijalni mioklonus, parkinsonizam, dizartrija, nistagmus
SCA 15	<i>ITPR1</i>	Sporo progresivna ataksija hoda i ekstremiteta, dizartrija, poremećaj vestibulookularnog refleksa
SCA 17	<i>TBP</i>	Kognitivni poremećaj, parkinsonizam, distonija, horeja, spasticitet, epilepsija, psihijatrijski poremećaji
SCA 19/22	<i>KCND3</i>	Mioklonus, cerebelarni, kognitivni poremećaji, periferna neuropatija
SCA 23	<i>PDYN</i>	Hiperrefleksija, ataksija hoda, okularna dismetrija, spore sakade
SCA 26	<i>EEF2</i>	Sporo progresivna, prevashodno čista cerebelarna
SCA 27	<i>FGF14</i>	Tremor ranog početka, može imati epizode pogoršanja, neuropsihijatrijski simptomi
SCA 28	<i>AFG3L2</i>	Veoma sporo progresivna, oftalmopareza, hiperrefleksija, spasticitet
SCA 29	<i>ITPR1</i>	Rani početak, usporeni razvoj/kognitivni poremećaj
SCA 35	<i>TGM6</i>	Spazmodični tortikolis, hiperrefleksija
SCA 44	<i>GRM1</i>	Disdijadahokinezija, dismetrija, sporo progresivna, hiperrefleksija, spasticitet
Epizodična ataksija EA1	<i>KCNA1</i>	Najčešći početak u pedijatrijskom uzrastu, stalne miokimije, neuromiotonija, epizode traju nekoliko sekundi do nekoliko minuta
EA2	<i>CACNA1A</i>	Najčešći početak u pedijatrijskom uzrastu, mnogi pacijenti imaju generalizovane slabosti, epizode traju 30 minuta do 6 sati
EA5	<i>CACNB4</i>	Adultni početak, juvenilna mioklonična epilepsija, epizode traju satima ili nekada danima
EA6	<i>SLC1A3</i>	Početak u pedijatrijskom uzrastu, epizodična miotonija, epizode traju satima ili danima
SPAX1	<i>VAMP1</i>	Spasticitet nogu, trzaji glave, abnormalnosti očnih pokreta, disfagija, dizartrija
DRPLA	<i>ATN1</i>	Progresivna ataksija, demencija, horeja, mioklonus, psihoza, epilepsija
Aleksanderova bolest	<i>GFAP</i>	Atrofija medule i cervikalne kičme koja uzrokuje „ <i>tadpole</i> “ znak na MR, progresivna, epileptični napadi, kognitivni deficit/usporenje
<b>X.vezana dominantna</b>		
Fragilni X tremor-ataksija sindrom (FXTAS)	<i>FMRI</i>	Znak srednjeg cerebelarnog pedunkula na MR, usporenje razvoja unuka, progresivni intencioni tremor, egzekutivna disfunkcija
<b>Autozomno recesivne</b>		
Fridrajhova ataksija (ATX-FXN)	<i>FXN</i>	Čest preadolescentni početak, kardiomiopatija, skolioza, „ <i>square-wave jerks</i> “ atrofija kičmene moždine
Cerebelarna ataksija sa neuropatijom i sindromom vestibularne arefleksije (CANVAS)	<i>RFC1</i>	Kasni početak, sporo progresivna, bilateralna vestibulopatija, senzorna neuropatija
Spastična paraplegija tip 7 (HSP/ATX-SPG7)	<i>SPG7</i>	T2 hiperintenzitet dentatnog jedra na MR, progresivna slabost i spasticitet nogu, signifikantna disfunkcija urinarnog sfinktera, pes cavus, spasticitet, piramidni znaci, oftalmopareza
Autozomno recesivna spastična ataksija Cherlevoix-Seguenay ATX/HSP-SACS (ARSACS)	<i>SAGS</i>	Rani početak, periferna neuropatija sa distalnim hipotrofijama i slabošću, piramidni znaci, zadebljala retinalna hiper mijelinizovana nervna vlakna, atrofija vermisa
Autozomno recisivna cerebelarna ataksija tip 2 ATX-ADCK3 (ARCA2)	<i>ADCK3</i>	Epilepsija, mioklonus, ishemične epizode, kognitivni poremećaj, nepodnošenje zamora, usporen razvoj
ATX-ANO10 (ARCA 3)	<i>ANO10</i>	Čista cerebelarna ataksija, nekada kognitivni poremećaj, znaci gornjeg motornog neurona, epilepsija
Autozomno recesivna spinocerebelarna ataksija tip 1 (ATX-SYNE1 (ARCA1/SCAR8))	<i>SYNE1</i>	Čista cerebelarna ataksija, ataksija hoda, sporo progresivna, povremeno znaci zahvatanja gornjeg i/ili donjeg motornog neurona

Autozomno recesivna spinocerebelarna ataksija tip 2 (SCARII)	<i>SYT14</i>	Usporen psihomotorni razvoj u detinjstvu, sporo progresivna, narušeno glatko praćanje
Spinocerebelarna ataksija sa aksonalnom neuropatijom (SCANI)	<i>TDP1</i>	Aksonalna senzomotorna neuropatija, distalni poremećaj senzibiliteta, pes cavum sniženi refleksi, talonirajući hod
Ataksija sa okulomotorno apraksijom tip 1 (ATX-APT <sub>X</sub> (AOA1))	<i>APT<sub>X</sub></i>	Početak u detinjstvu, okulomotorna apraksija, periferna aksonalna motorna neuropatija, povišen alfa-fetoprotein
ATX-SETX (AOA2)	<i>SETX</i>	Juvenilni početak, okulomotorna apraksija, progresivna, povišen alfa-fetoprotein, aksonalna senzomotorna polineuropatija, tremor glave, horeja
Ataksija telangiektazija ATX-ATM	<i>ATM</i>	Infantilni početak, progresivna ataksija, telangiektazija, imunodeficijencija, povećana učestalost karcinoma, okulomotorna apraksija, horeoatetoza
Ataksiji telangiektaziji sličan poremećaj-ATX-MREIIA	<i>MRE11A</i>	Sporo progresivna, okulomotorna apraksija, bez telangiektazije, ekstrapiramidni mioklonus, početak u detinjstvu
Apraksija zadnjih kolumni sa retinitis pigmentos-om	<i>FLVCR1</i>	Rani početak, retinitis pigmentosa, sporo progresivna, kasni početak ataksija hoda
Autozomno recesivna spastična ataksija tip 4 MTPAP (SPAX4)	<i>MTPAP</i>	Infantilni početak, sporo progresivna, spastična parapareza, optička atrofija, piramidni znaci, usporen razvoj
POLG i POLG-vezane ataksije (SANDO, MIRAS, SCAE)	<i>POLG</i>	Progresivna eksterna oftalmoplegija, senzorna i cerebelarna ataksična neuropatija, mioklonus, epilepsija, senzorneuralni gubitak sluha
Marinesco-Sjögren-ov sindrom ATX-SIL1	<i>SIL1</i>	Početak u detinjstvu, rapidni razvoj katarakte, cerebelarni znaci i atrofija, miopatija
Ataksija sa deficitom vitamina E ATX-TTPA (AVED)	<i>TTPA</i>	Retinitis pigmentosa, cervikalna distonija, pozitivan Rombergov i znak Babinskog, snižen nivo vitamina E, disdijadohokinezija, zahvatanje zadnjih kolumni, gubitak položajnog senzibiliteta u nivou distalnih zglobova, početak u adolescenciji
<b>Autozomno dominantne i autozomno recesivne</b>		
Gillespie sindrom ATX-ITPR1	<i>ITPR1</i>	Rani početak, hipoplazija dužice, kongenitalna hipotonija, intelektualna nesposobnost, facijalni dismorfizam, alelna sa SCA15 i SCA29

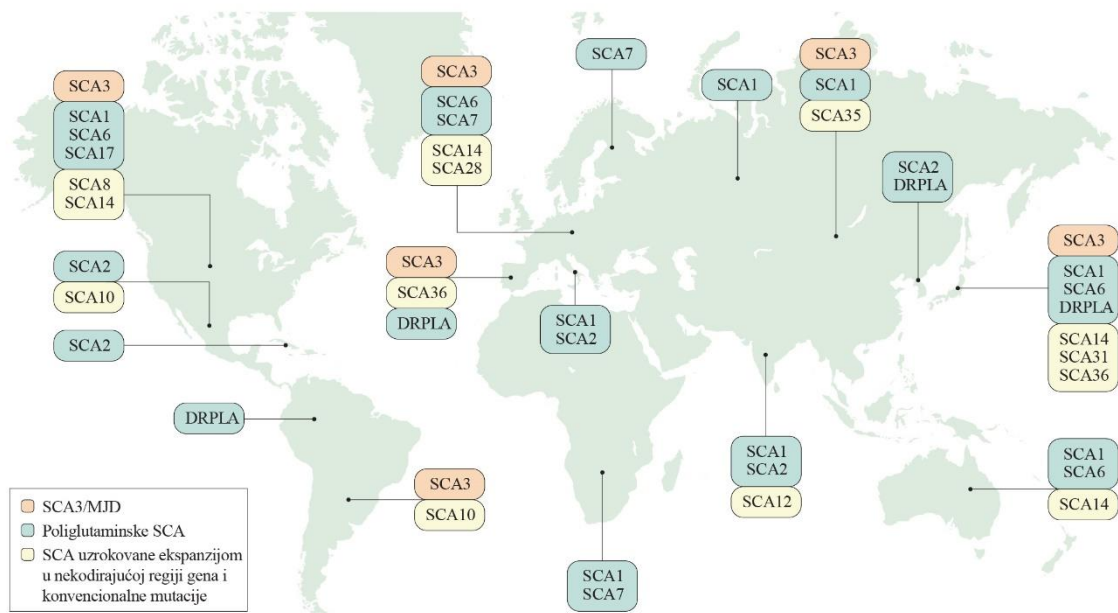
### 1.3.1.1 Autozomno dominantne ataksije

SCA predstavljaju veoma heterogenu grupu naslednih DCA sa početkom bolesti u odrasloj dobi (Klockgether et al., 2019). Osim malog mozga, najčešće su zahvaćeni moždano stablo i kičmena moždina na osnovu čega su SCA dobile ime, ali patološke promene mogu zahvatiti i druge delove nervnog sistema. SCA se koristi za označavanje AD ataksija. Danas znamo za 50 SCA a identifikovano je oko 35 gena. Naime, samo poslednjih 5 godina identifikovano je nekoliko SCA koje su povezane sa mutacijama u sledećim genima: SCA4/ZFH3, SCA37/DAB1, SCA45/FAT2, SCA46/PLD3, SCA47/PUM1, SCA48/STUB1, SCA50/NPTKS1, SCA25/PNPT1, SCA49/SAM9DL, SCA27B/FGF14 (Coarelli et al., 2023). SCA su numerisane po redosledu otkrića mutiranog gena koji uzrokuje bolest, a ne po učestalosti (Schöls et al., 2004a). Nomenklatura SCA je dodatno komplikovana činjenicom da se nekoliko autozomno recesivnih i X-vezanih ataksija takođe naziva SCA, sa dodatkom R (SCAR) ili X (SCAX) (Synofzik and Németh, 2018; Zanni and Bertini, 2018). Najčešće SCA su prikazane su u Tabeli 5.

#### 1.3.1.1.1 Epidemiologija

Prosečna prevalencija SCA je 2,7 na 100.000 stanovnika širom sveta (Ruano et al., 2014). Najčešće SCA su: SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 i DRPLA (dentatorubropalidoluzijska atrofija). SCA3 je široko najrasprostranjenija i čini 20-50% svih SCA, a slede SCA2 pa SCA6. SCA1 je najzastupljenija u Srbiji (Dragasević et al., 2006). DRPLA i SCA17 su posebno retki, iako su značajno prisutni u japanskoj populaciji. Ekspanzija ponovaka u nekodirajućem genu ili tačkaste mutacije su odgovorni za manje od 6% SCA (Durr, 2010; Klockgether et al., 2019). Međutim, ovaj

procenat bi mogao biti veći jer prevalencija novootkrivene SCA27B/FGF14 još uvek nije poznata (Klockgether et al., 2019).



**Slika 7.** Geografska distribucija i globalna prevalencija SCA – adaptirano prema (Klockgether et al., 2019). Slika prikazuje globalnu prevalenciju SCA. SCA=spinocerebelarna ataksija, MJD=Machado-Joseph Disease, DRPLA=dentatorubropalidoluzijska atrofija

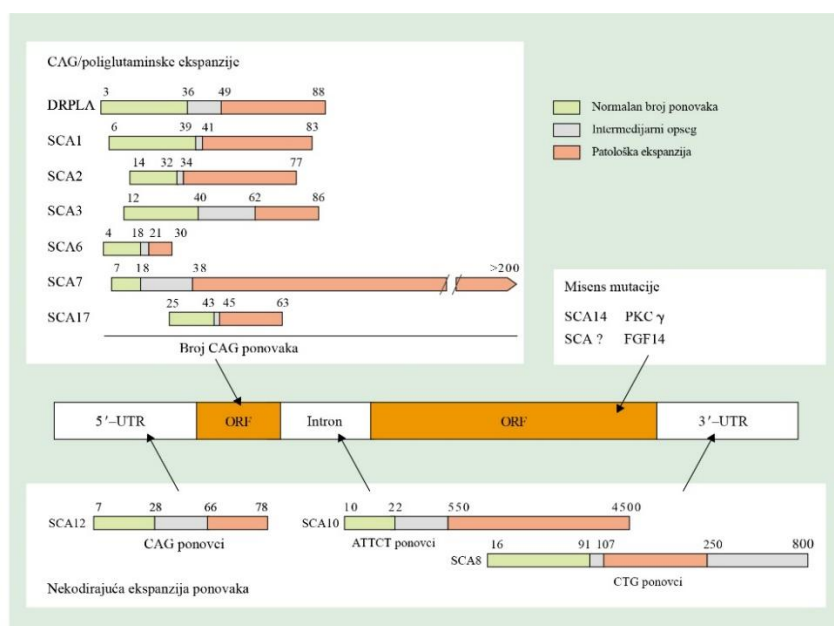
### 1.3.1.1.2 Etiopatogeneza

Glavne karakteristike SCA su genetska i fenotipska heterogenost i fenomen anticipacije. Najvažniji patofiziološki mehanizmi SCA su mitohondrijalna disfunkcija, kanalopatije, autofagija, disregulacija transkripcije gena i povećanje toksične RNK (Sullivan et al., 2019).

### 1.3.1.1.3 Genetska heterogenost

Poznata su tri glavna mehanizma nastanka mutacija kod SCA. To su: 1) ekspanzija CAG ponovaka u kodirajućem delu gena, 2) ekspanzija nukleotida u nekodirajućim delu gena i 3) konvencionalne mutacije poput delecije, insercije, duplikacije itd. (Klockgether et al., 2019) Slika 8.

SCA 1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA, a po najnovijim saznanjima i SCA8 nastaju usled mutacije u kodirajućem delu gena za protein ataksin, koja je uzrokovana nestabilnim CAG ponovcima. Obzirom da se radi o ekspanziji tripleta koji kodiraju za glutamin, SCA se nazivaju i poliglutaminskim bolestima. Naime, dolazi do stvaranje ćelijskih inkluzija u čijoj osnovi je mutirani protein ataksin koji se nagomilava u različitim ćelijama nervnog sistema te na različite načine interferira sa ćelijskim metabolizmom, a najčešće preko ubikvitin-proteazomskog sistema i *chaperonskog sistema* (Paulson et al., 2017). Druga grupa SCA, koja uključuje npr. SCA 10, 12, 27B, 31, 36, 37 uzrokovana je ekspanzijom nukleotida, ali u nekodirajućem delu gena za one protein koji su povezani sa bolešću. U trećoj grupi su SCA koje su uzrokovane različitim mehanizmima poput promene redosleda aminokiselina nekoliko proteina: fibroblastni faktor rasta 14, protein za kalijumske kanale, βIII spektrin, protein kinaza C, tau-tubulin kinaza, inozitol 1,4,5-trifosfatni receptor itd. (Slika 8).



**Slika 8.** Genetika SCA – adaptirano prema (Schöls et al., 2004a). CAG ponovci u kodirajućoj regiji gena (ORF: open reading frame) se razlikuju od ponovaka u nekodirajućoj regiji gena. UTR: untranslated region: region koji se ne prevodi. Tačkaste mutacije, kao novi tip mutacija kod SCA.

#### 1.3.1.1.4 Fenotipska heterogenost

Razlika u fenotipu iste SCA je jedna od osnovnih karakteristika ove grupe oboljenja, a nastaje zbog različite dužine ponovaka, zbog čega su ove mutacije poznate kao „dinamičke“. Veći broj trinukleotidnih ponovaka dovodi do mnogo težeg oblika bolesti i ranije pojave simptoma, dok manji broj ovih ponovaka dovodi do kasnijeg ispoljavanja bolesti i blaže degeneracije (Jain et al., 2023). Normalan broj CAG ponovaka je ispod 40. Patogene ekspanzije retko prelaze 100 (kao npr. u SCA1, SCA3, SCA6, SCA12, SCA17) međutim, mogu dostići broj od 200 do 450 ponovaka (kao kod SCA2, SCA7, SCA8). Osim toga, CAG ponovci mogu biti smešteni unutar introna, a broj ponovaka može da se kreće od stotine do nekoliko hiljada kao kod SCA10, SCA36 i FRDA (Manto et al., 2020). Ne smemo izgubiti iz vida da postoji intermedijerni opseg (između normalnog i patološkog broja ponovaka) koji može pored kliničkog neispoljavanja uzrokovati eventualnu slabiju penetrantnost i blaže simptome. U slučaju intermedijernog broja ponovaka kod asimptomatskih nosioca, može doći do ispoljavanja karakterističnih simptoma i znakova bolesti kod njihovih potomaka uzimajući u obzir postojanje fenomena anticipacije broja trinukleotidnih ponovaka kod pojedinca sa do tada, naizgled, negativnom porodičnom anamnezom.

#### 1.3.1.1.5 Anticipacija

Za ovu grupu bolesti specifično je to da se broj ponovaka vrlo često povećava intrafamilijarno, iz generacije u generaciju, što je u molekularnoj genetici poznato kao fenomen anticipacije. Takođe, zabeležena je jasna korelacija genotip–fenotip, što uglavnom znači da što je veći broj ponovaka u okviru date nukleotidne ekspanzije to bolest počinje ranije i obično ima težu kliničku sliku čime je istaknut klinički korelat anticipacije. Anticipacija je naročito karakteristična za SCA7 i DRPLA (La Spada, 1997). Kod SCA7 je opisan toliko snažan fenomen anticipacije da deca sa težom kliničkom slikom bolesti mogu preminuti pre ispoljavanja bolesti kod roditelja (Jayadev and Bird, 2013). Anticipacija je snažnija pri nasleđivanju bolesti od oca gotovo u svim podtipovima SCA, sem SCA8 kada je ekspanzija CAG ponovaka veća kod prenošenja sa majke (Ikeuchi et al., 1995; Jayadev and Bird, 2013).



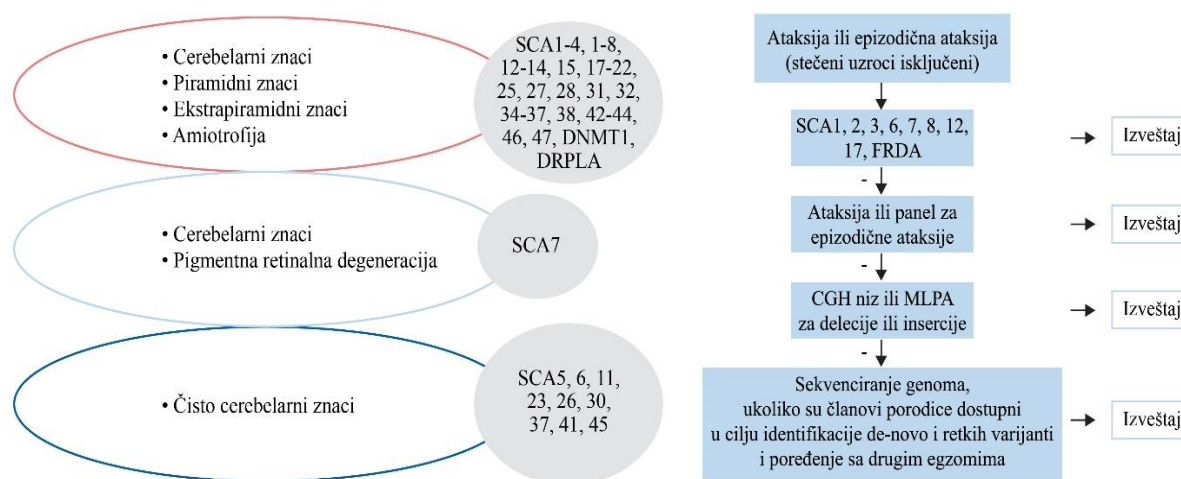
### 1.3.1.1.6 Uzrast na početku bolesti

Kod većine SCA početak ataksije se javlja u trećoj ili četvrtoj deceniji života, ali su genotipske varijacije moguće kako između sporadičnih formi tako i u okviru familijarne agregacije bolesti. Opšte je pravilo da je početak simptoma kod SCA sa konvencionalnim mutacijama raniji, oko 25. godine, u odnosu na poliglutaminske SCA koje počinju oko 41. godine (Coutelier et al., 2017). Početak u detinjstvu javlja se kod nekih SCA izazvanih konvencionalnim mutacijama (na primer, SCA5, SCA12, SCA13, SCA21, SCA25, SCA29 i SCA47 (Waters and Pulst, 2008) ali i kod pacijenata sa vrlo dugim CAG ponovcima (Mao et al., 2002). Sa druge strane, SCA6 i SCA31 obično počinju u kasnijem životnom dobu sa prosečnim početkom u šestoj deceniji (Zhuchenko et al., 1997). Imajući u vidu veliku varijabilnost uzrasta na početku ataksije, ove informacije obično nisu od pomoći pri odabiru odgovarajućeg genetskog testa za dijagnostikovanje SCA. Kod poliglutaminskih SCA, uzrast početka ataksije inverzno korelira sa dužinom ponovaka (Durr, 2010). Međutim, u holandsko-francuskoj kohorti od 802 pacijenta dužina ponovaka je objasnila samo 44-75% varijanse uzrasta pri oboljevanju, što ukazuje na to da i drugi faktori utiču na početak bolesti. Uticaj negenetskih faktora na uzrast početka SCA nije sistematski proučavan (Klockgether et al., 2019).

### 1.3.1.1.7 Kliničke karakteristike SCA

Osnovna tri simptoma SCA su ataksiju pri hodu, nistagmus i dizartrijsa. Pored navedenog pacijenti mogu imati piramidne i ekstrapiramidne znake, oftalmoplegiju i kognitivne poremećaje, koji čine cerebelarni plus sindrom (Sullivan et al., 2019). Klinička slika najčešćih SCA prikazana je u Tabeli 5.

Pregenetska klasifikacija ADCA prema Aniti Harding je i dalje glavni orijentir u kliničkom radu (Slika 8) (Harding, 1982). Ova klasifikacija podrazumeva tri grupe ataksija. ADCA tip 1 koji obuhvata ataksije sa cerebelarnim plus sindromom (Gennarino et al., 2018; Perlman, 1993; Pfeffer et al., 2012); ADCA tip 2 kojoj pripada cerebelarna ataksija sa pigmentnom makularnom degeneracijom u koju spada SCA7 (Perlman, 1993) i ADCA tip 3 koji se odnosi na „čistu“ cerebelarnu ataksiju (Nibbeling et al., 2017; Perlman, 1993).



**Slika 9. levo** Hardingova klasifikacija SCA na osnovu simptoma – adaptirano prema (Sullivan et al., 2019)

**Shema 3. desno** Dijagram genetskog dijagnostičkog postupka - adaptirano prema (Sullivan et al., 2019), „-“ označava negativan rezultat. FRDA=Friderajhova ataksija, CHG=komparativna genomska hibridizacija, MLPA=multiplex ligand probe dependent of amplification

Iako su molekularni mehanizmi nastanka pojedinih SCA različiti, zajednički imenilac za brojne SCA je ekstenzivna atrofija malog mozga. S druge strane, ono što ih međusobno razlikuje jeste zahvaćenost ostalih delova nervnog sistem. Simptomi koji „nisu ataksija“ su posebno izraženi kod poliglutaminske SCA SCA1, SCA2, SCA3/MJD, SCA7, SCA17 i DRPLA, dok je SCA6 prototip SCA sa čisto ataksičnim fenotipom (Schöls et al., 2004a). U izuzetnim slučajevima, simptomi koji „nisu ataksija“ mogu se javiti pre ataksije ili čak biti dominantna manifestacija bolesti. Na primer, kod pacijenata sa SCA7 sa brojem ponovaka >59 gubitak vida je često početni simptom bolesti (Johansson et al., 1998). Broj ponovaka <39 kod SCA2 je pre povezan sa parkinsonizmom nego sa ataksijom (Charles et al., 2007; Kim et al., 2007). Osim toga, ekspanzije srednje dužine (27-33 ponovaka) gena SCA2 povećavaju rizik od amiotrofične lateralne skleroze (ALS) (Elden et al., 2010) i povezane su sa kraćim vremenom preživljavanja kod pacijenata sa ALS (Chiò et al., 2015). SCA17 se može pojaviti inicijalno sa psihijatrijskim simptomima i horejom (Rofls et al., 2003), a fenotipski spektar DRPLA uključuje progresivnu miokloničnu epilepsiju, horeoatetozu i demenciju (Tsuji, 2012). SCA12, 15 i 27 imaju tremor gornjih ekstremiteta pri posturalnom položaju (Brusse et al., 2006; Holmes et al., 1999; Synofzik et al., 2011); SCA14 može imati mioklonizme i distoniju usmerenu prema zadatku (Chen et al., 2003); SCA36 ima *facio-lingvalne* fascikulacije sa sensorineuralnim gubitkom sluha (Kobayashi et al., 2011). Poremećaji spavanja su takođe česti kod pacijenata sa SCA i uključuju sindrom nemirnih nogu, poremećaj ponašanja u REM fazi sna, prekomerno dnevno spavanje, nesanicu i apneju u snu (Pedroso et al., 2011).

Iako kognitivna deterioracija nije deo tipičnog kliničkog spektra SCA, neuropsihološko testiranje otkriva suptilne poteškoće u egzekutivnim, vizuo-prostornim i jezičkim funkcijama i kontroli afekta (Giocondo and Curcio, 2018). Kognitivni pad koji dovodi do demencije je redak, ali može se pojaviti kod poliglutaminskih SCA, uglavnom kod SCA17 i DRPLA (Rofls et al., 2003; Tsuji, 2012). Kognitivne poteškoće mogu se javiti i kod SCA uzrokovanih konvencionalnim mutacijama (Coutelier et al., 2017).

Depresija se javlja kod 17–26% pacijenata sa SCA (Lo et al., 2016; Schmitz-Hübsch et al., 2011) i ima snažan negativan uticaj na funkcionalni status i kvalitet života pacijenata sa SCA (Lo et al., 2016; Schmitz-Hübsch et al., 2010). Odnos između depresije, neurodegeneracije i težine bolesti je složen. Iako se simptomi depresije pogoršavaju sa napredovanjem bolesti, oni nisu samo posledica motornog oštećenja kod pacijenata sa SCA (Jacobi et al., 2018; Lo et al., 2016).

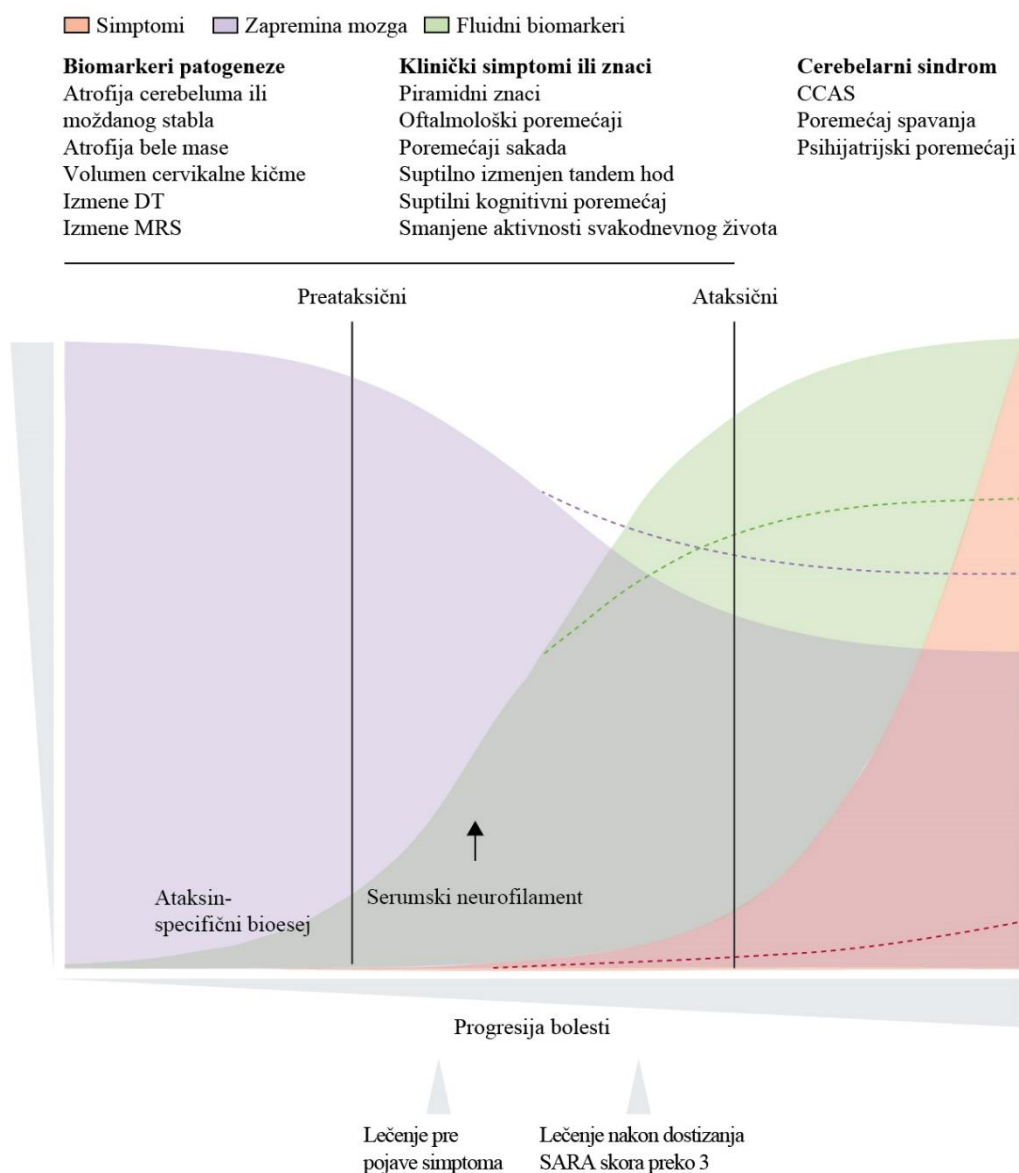
Ekspanzija brojnih pristupa molekularnoj analizi naslednog materijala uticala je na značajan prodor ovih metodologija u kliničkoj praksi, što je nametnulo potrebu uspostavljanja i validacije algoritama genetskog i genomskog testiranja kako bi se prevazišli savremeni izazovi vezani za otežanu interpretaciju rezultata, čime je još više istaknuta važnost adekvatnog i sveukupnog, primarno kliničkog sagledavanja svakog pojedinačnog pacijenta. Dijagram genetskog dijagnostičkog postupka je prikazan na Shema 3 (Pena et al., 2018).

#### **1.3.1.1.8 Napredovanje bolesti**

Sve SCA su progresivni poremećaji koji često dovode do invaliditeta i prerane smrti (Diallo et al., 2018; Klockgether et al., 1998a). Međutim, postoji ogromna varijabilnost u brzini napredovanja kako između, tako i unutar različitih SCA. Niz kohortnih studija, ispitivalo je progresiju bolesti najčešćih poliglutaminskih SCA (SCA1, SCA2, SCA3/MJD i SCA6) SARA upitnikom (Jacobi et al., 2015; Lee et al., 2011). Ove studije su utvrdile da od najčešćih poliglutaminskih SCA, SCA1 ima najbržu stopu napredovanja, SCA2 i SCA3/MJD imaju srednju stopu napredovanja, a SCA6 ima najsporiju stopu napredovanja (Jacobi et al., 2018, 2015). Kod pacijenata s SCA1 duži CAG ponovci povezani su sa bržim napredovanjem bolesti, dok dužina CAG ponovaka nije uticala na napredovanje bolesti kod drugih poliglutaminskih SCA (Jacobi et al., 2015).

SCA uzrokovane mutacijama koje nisu CAG ponovci imaju tendenciju sporijeg napredovanja i blaži tok bolesti (Tezenas du Montcel et al., 2012). Na primer, trajanje bolesti bilo je značajno duže u grupi SCA bolesnika uzrokovanim konvencionalnim mutacijama (u genima koji kodiraju jonske kanale) u odnosu na pacijente sa poliglutaminskim SCA, iako su pacijenti na početku bolesti imali sličan funkcionalni status (Coutelier et al., 2017). Kako su podaci o napredovanju bolesti ograničeni na najčešće poliglutaminske SCA, potrebne su studije prirodnog toka bolesti kod pacijenata sa SCA. S obzirom na retkost većine SCA, ovaj cilj može se postići samo globalnom inicijativom.

### 1.3.1.1.9 Teorijski model toka bolesti SCA



**Slika 10.** Teorijski model toka bolesti SCA – adaptirano prema (Coarelli et al., 2023)

Prirodan tok bolesti (SCA) može se podeliti u tri glavne faze: prva faza pre-ataksije, u kojoj se mogu identifikovati samo biomarkeri patogeneze; druga faza pre-ataksije, u kojoj se pojavljuju klinički znaci i simptomi koji nisu povezani sa ataksijom; i faza ataksije, sa jasnim cerebelarnim manifestacijama (crveno zatamnjeno područje). U pre-ataksičnoj fazi dolazi do povećanja nivoa ataksina-3 i NFL i mogu se detektovati pre pojave simptoma (zeleno zatamnjeno područje); MR mozga može ukazati na rane promene, smanjenje volumena cerebeluma i moždanog stabla (ljubičasto zatamnjeno područje). Oba biomarkera mogla bi da se koriste za blagovremenu terapijsku intervenciju (sivi trouglovi). Lečenje pre pojave simptoma moglo bi ublažiti ili sprečiti njihovo pojavljivanje kao i smanjenje zapremine mozga (isprekidane linije). Kod SCA2 i SCA3 pacijenata dokazane su povišene vrednosti tau proteina u likvoru i A $\beta$ 42 u odnosu



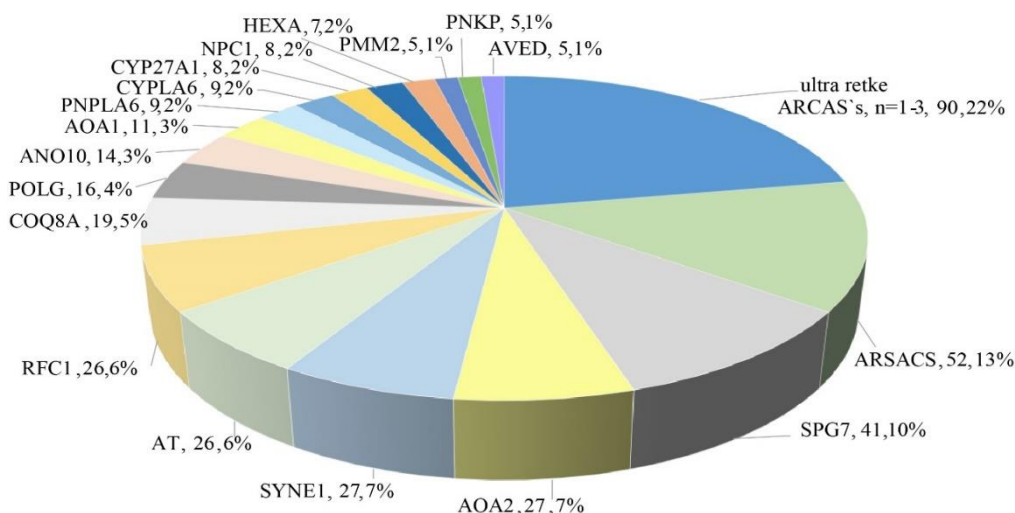
na kontrole, (Brouillette et al., 2015), ali ovo zapažanje zahteva dalja ispitivanja. CCAS=cerebelarni kognitivni afektivni sindrom. DT=difuziona tenzorska slika. MRS=magnetno rezonantna spektroskopija. NfL=neurofilament laki lanac. SARA=Skala za procenu i ocenjivanje ataksije. \*Do danas, jedini test dostupan u istraživanjima je test za detekciju ataksina-3 u likvoru, plazmi i urinu (Coarelli et al., 2023).

### 1.3.1.2 Autozomne recesivne ataksije

Autozomne recesivne ataksije (ARCA) su heterogena grupa retkih, uglavnom neurodegenerativnih genetskih poremećaja. Najčešće ARCA prikazane su u Tabeli 5. ARCA predstavljaju kompleksnu grupu bolesti koje obuhvataju primarne ataksija i retke metaboličke bolesti u kojima je ataksija deo kliničke slike (Beaudin et al., 2019). Nijedna ARCA ne predstavlja čist cerebelarni sindrom. Počinju u detinjstvu ili ranoj odrasloj dobi i čine više od 50% naslednih ataksija. Napredak u NGS tokom poslednje decenije doveo je do otkrića velikog broja novih gena i fenotipova ARCA. Do sada je identifikovano više od 200 gena (Synofzik et al., 2019), a FRDA i dalje ostaje najčešća. Osim FRDA, koja u većini slučajeva nastaje zbog ekspanzije ponovaka gotovo sve ostale identifikovane mutacije ARCA su konvencionalne (Manto et al., 2020).

#### 1.3.1.2.1 Epidemiologija

Prosečna učestalost ARCA je 3,3/100 000 stanovnika širom sveta (Ruano et al., 2014), a za FRDA se kreće od 1/20 000 u Južnoj Evropi do 1/250 000 u Severnoj Evropi (Cook and Giunti, 2017; Delatycki and Corben, 2012). *Traschütz* i sar. dali su osnovni pregled učestalosti ARCA nakon multicentričnog ispitivanja sprovedenog u Evropi baziranog na registru. Studija nije obuhvatila FRDA obzirom na postojanje zasebnog registra za ovu bolest. U ovoj studiji je potvrđena relativno visoka učestalost ARSACS, SPG7, AOA2, *SYNE1*, AT i *RFC1* (Slika 11) (*Traschütz* et al., 2023).



**Slika 11.** Prosečna učestalost ARCA u Evropi – adaptirano prema (*Traschütz* et al., 2023)

#### 1.3.1.2.2 Uzrast na početku

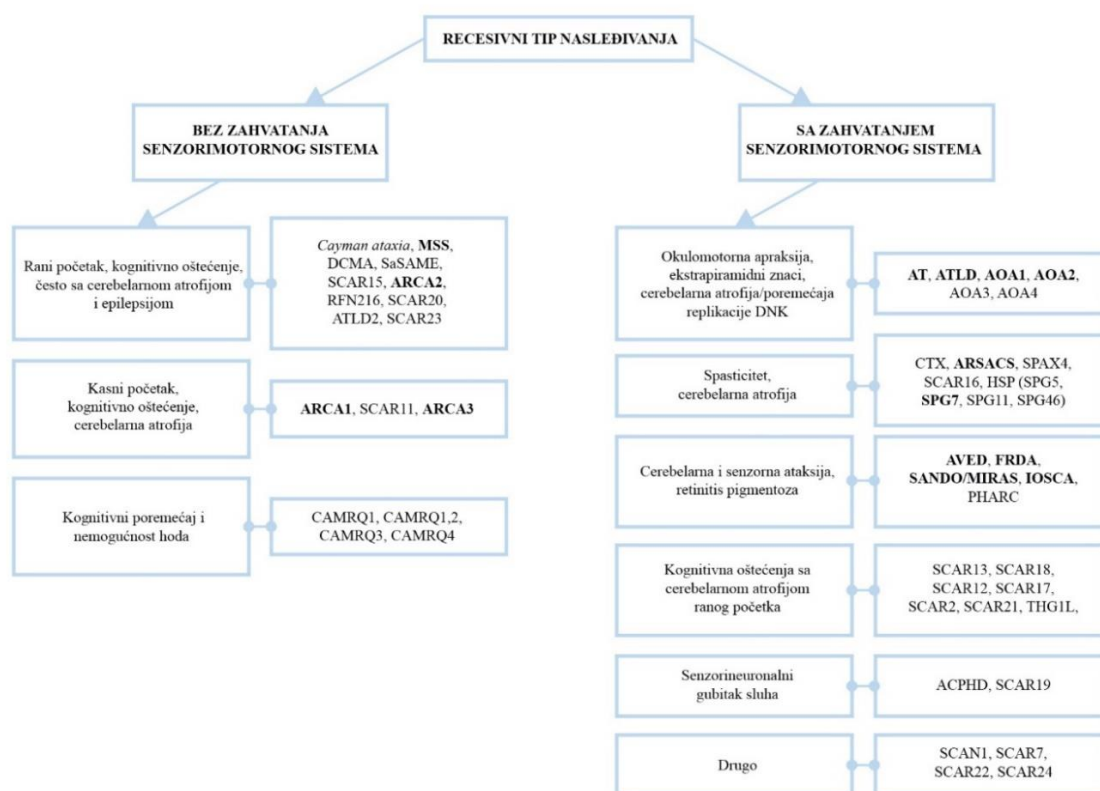
Uzrast na početku bolesti je prvi korak u sagledavanju ARCA. U detinjstvu se javljaju: AT, ARSACS; u detinjstvu ili adolescenciji: FRDA, AOA1, AOA2, POLG; a u adultnom dobu: *SYNE-1* (ARCA1), ARCA3, SPG7. Ne sme se izgubiti iz vida da postoje izuzeci poput FRDA koja se može javiti nakon 25 godina (kasni početak FRDA - LOFA) ili sa 40 godina (veoma kasni početak FRDA-VLOFA) (Manto et al., 2020). Neki od tradicionalno smatranih ARCA sa početkom u detinjstvu mogu početi kasnije, obično sa atipičnom kliničkom slikom (Fogel, 2018). Savremene genetske analize ukazale su da se mnoge ARCA sa ranim početkom manifestuju tek u odraslom dobu, sa blažim fenotipom i sporijim napredovanjem bolesti. Razlike u kliničkom ispoljavanju ataksije sa kasnijim

početkom mogu se objasniti različitim tipovima mutacija, epigenetikom i faktorima spoljašnje sredine. Nasuprot tome, pacijenti različitog uzrasta na početku bolesti sa istom mutacijom mogu imati sličan stepen invaliditeta (Anheim et al., 2009). Za neke ARCA nije utvrđena veza između uzrasta na početku bolesti i tipa mutacije (El Euch-Fayache et al., 2014). Ipak, postoje slučajevi sa vrlo blagim kliničkim fenotipom i mutacijom koja dovodi do potpunog gubitka proteina što ukazuje na dodatne faktore koji utiču na neurodegeneraciju (Alterman et al., 2007).

### 1.3.1.2.3 Klinička slika i klasifikacija

ARCA se karakteriše kompleksnom kliničkom slikom i vrlo heterogenim fenotipom. Danas znamo da mutacija u istom genu može da dovede do različitih bolesti. Bolesti koje su definisane kao ARCA mogu se manifestovati spastičnom paraparezom, polineuropatijom, nevoljnim pokretima pa čak i bez ataksije (Dragašević-Mišković et al., 2022). Postavljanje kliničke dijagnoze i klasifikacija ARCA su vrlo kompleksne imajući u vidu činjenicu da ovu grupu poremećaja odlikuje genska i fenotipska heterogenost kako sporadičnih tako i familijarnih formi bolesti (Beaudin et al., 2019; Synofzik et al., 2019).

Prvi korak u kliničkoj klasifikaciji ataksija podrazumeva procenu prisustva sensorimotornog deficita i prema tome se ARCA dele na dve velike grupe: a) ataksije sa sensorimotornim deficitom u čijoj osnovi je oštećenje aferentnih puteva cerebeluma i b) ataksije bez sensorimotornog deficita, kod kojih je primarno zahvaćen cerebelum (Shema 4).

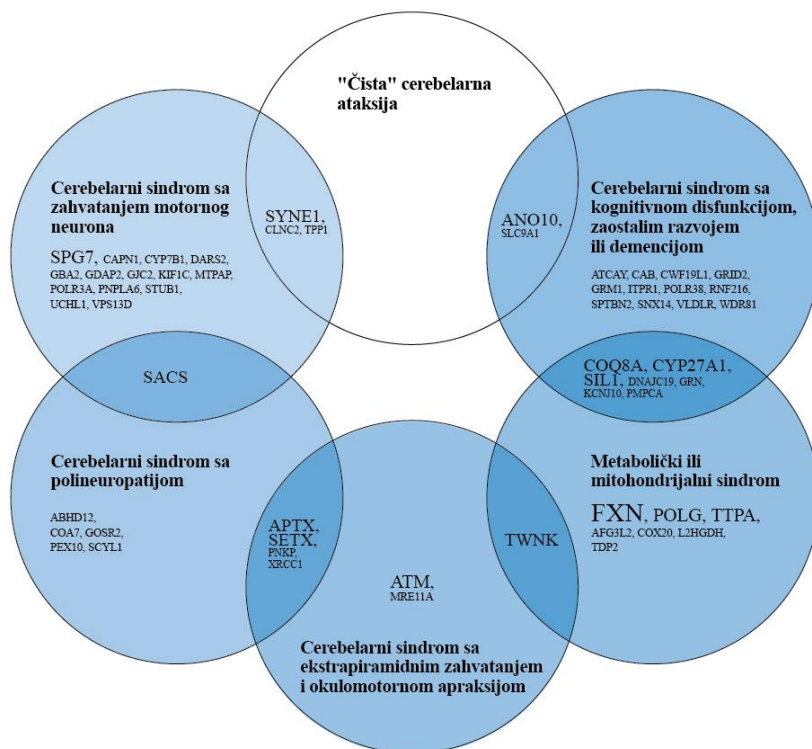


**Shema 4.** Podela ARCA prema prisustvu ili odustvu sensorimotornog deficita – adaptirano prema (Beaudin et al., 2019; Manto et al., 2020b)

Eksperti ispred Društva za poremećaje pokreta (*Movement Disorders Society*) predlažu novu klasifikaciju koja se zasniva na nazivu gena i prefiksu koji opisuje fenotip. Ova klasifikacija obuhvata mutacije u oko 92 gena koje su povezane sa recesivnim oblicima ataksija i poremećajima koji se povremeno mogu javiti sa ataksijom (Rossi et al., 2018). Ova klasifikacija se pokazala posebno

korisnom za dizajniranje genskog panela i interpretaciju rezultata sekvenciranja egzoma/genoma (Manto et al., 2020).

Eksperti ispred Društva za istraživanje cerebeluma i ataksija (*Society For Research On The Cerebellum and Ataxias*) predložili su klasifikaciju koja je korisna za kliničku orijentaciju i zasniva se na praktičnim savetima, a pored toga identifikuje zajedničke mehanizme među različitim ARCA (Slika 12) (Beaudin et al., 2019; Manto et al., 2020).



**Slika 12.** Klinička prezentacija najčešćih ARCA – adaptirano prema (Beaudin et al., 2019; Manto et al., 2020)

U poslednjoj klasifikaciji primarnih recesivnih ataksija autori su ataksije podelili na tri grupe: prvu grupu činile su relativno česte ataksije, drugu grupu činile su retke ataksije (koje su opisane samo u određenim populacijama ili u nekoliko porodica), dok je treća grupa obuhvatala kompleksne i metaboličke poremećaje u kojima je ataksija pridružen znak (Tabela 6) (Beaudin et al., 2019; Manto et al., 2020).

**Tabela 6.** Klasifikacija ARCA u tri grupe – adaptirano prema (Beaudin et al., 2019; Manto et al., 2020)

(a) Najčešće ataksije	(b) Retke ataksije	(c) Metabolička/Kompleksna oboljenja
ATX-FXN	PHARC	Žuberov ( <i>Joubert</i> ) sindrom
ATX-ATM	SPAX5	CDG
ATX-APTX (AOA1)	Kajmanski tip ataksije	Vilsonova ( <i>Wilson</i> ) bolest
ATX-SETX (AOA2)	CAMRQ3	SPG26
ATX/HSP-SACS (ARSACS)	SPG76	Nedostatak biotinidaze

POLG (MIRAS, SANDO)	SCAN3	Aceruloplazminemija
ATX-SYNE1 (ARCA1)	COX20	Unveriht–Lundborgova bolest
HSP/ATX-SPG7	SCAR17	Laforina bolest
COQ8A (ARCA2)	SPG5A	Gigantska aksonalna neuropatija
ATX-ANO10 (ARCA3)	SCAR18	Tej-Saksova ( <i>Tay–Sachs</i> ) bolest
ATX-TTPA (AVED)	SCAR13	Alfa-manozidoza
ATX-CYP27A1 (CTX)	Sindrom SeSAME	Niman-Pikova bolest, tip C
ATX-SIL1 (MSS)	SPAX4	Berov ( <i>Behr</i> ) sindrom
TWINK (IOSCA)	SCAR2	Volframov ( <i>Wolfram</i> ) sindrom
	AOA4	
	Sindrom 4H	
	ATX-RNF216	
	CAMRQ2	

ARCA=autosomno recesivna cerebelarna ataksija; AOA=ataksija sa okulomotornom apraksijom; ARSACS= autosomno recesivna spastična ataksija Charlevoix Saguenay; ATM=ataksija-telangiektazija; AVED= ataksija sa nedostatkom vitamina E; CAMRQ=cerebelarna ataksija, mentalna retardacija i disekvilibrirani sindrom; CDG= kongenitalni poremećaj glikozilacije; CTX=cerebrotendinozna ksantomatoza; FXN=Fridrajhova ataksija; IOSCA= infantilna spinocerebelarna ataksija sa početkom u ranom detinjstvu; MIRAS=mitohondrijska recesivna ataksija sindrom; MSS=*Marinesco-Sjögren* sindrom; PHARC=polineuropatija, gubitak sluha, ataksija, retinitis pigmentosa i katarakta; SANDO=senzorna ataksična neuropatija sa dizartrijom i oftalmoparezom; SCAN=spinocerebelarna ataksija sa aksonalnom neuropatijom; SPAX5=autosomno recesivna spastična ataksija-5; SPG7=spastična paraplegija 7; SYNE1=kodira za protein nesprin 1

Neke ARCA imaju nisku incidenciju/prevalenciju, ali su izlečive, stoga ih treba imati na umu i sprovesti ciljano genetsko ispitivanje. Pravovremena dijagnoza nekoliko potencijalno lečivih ARCA, kao što su deficijencija vitamina E (AVED) i cerebrotendinozna ksantomatoza (CTX), može da dovede do poboljšanja simptoma bolesti (Aggarwal and Bhatt, 2018; Elkamil et al., 2015; Mariotti et al., 2004; Ory et al., 2017). Pored njih treba misliti i o Vilsonovoj bolesti (VD) i Niman Pikovoj bolesti tip C (NPC) koje se svrstavaju u grupu metaboličkih i kompleksnih bolesti koje se prezentuju ataksijom i drugim neurološkim znacima (Tabela 6).

#### 1.3.1.2.4 Dijagnostički algoritam

Obzirom da se gotovo sve ARCA mogu manifestovati sa početkom u odraslom dobu prezentovan je algoritam za pristup onim pacijentima kod kojih postoji sumnja na sporadičnu ili ARCA sa početkom u odraslom dobu, a kod kojih su isključeni stečeni uzroci (Shema 5).

Diferencijalna dijagnoza ARCA samo na osnovu kliničkih karakteristika je vrlo teška zbog fenotipskog preklapanja ataksija. Ipak neke kliničke karakteristike su vrlo specifične za fenotip i trebalo bi ih posmatrati kao „crvene zastave“ (Shema 5). Na primer, okulomotorna apraksija je tipična za AOA; pacijenti sa CANVAS imaju vestibularnu arefleksiju, autonomne poremećaje i žale se na kašalj; dok je distonija karakteristična za atipične oblike AT (Cortese et al., 2019; Fogel et al., 2014). „Crvene zastave“ su posebno značajne za ciljano genetsko testiranje, kako se ne bi propustila dijagnoza potencijalno lečivih ARCA. Naime, distonijski tremor glave je tipičan za AVED, iako može da se javi i kod *FRDA like* sindroma, dok vertikalna pareze pogleda na dole može da sugeriše

NPC. Sistemski znaci takođe mogu ukazivati na lečive ARCA: tendonksantom, dijareje u detinjstvu ukazuju na CTX; hepatomegalija, trombocitopenija i varikoziteti jednjaka na VD, dok bi kod pacijenata sa splenomegalijom, neurološkim i psihičkim poremećajima trebalo razmotriti NPC (Aggarwal and Bhatt, 2018; Elkamil et al., 2015; Mariotti et al., 2004; Ory et al., 2017).

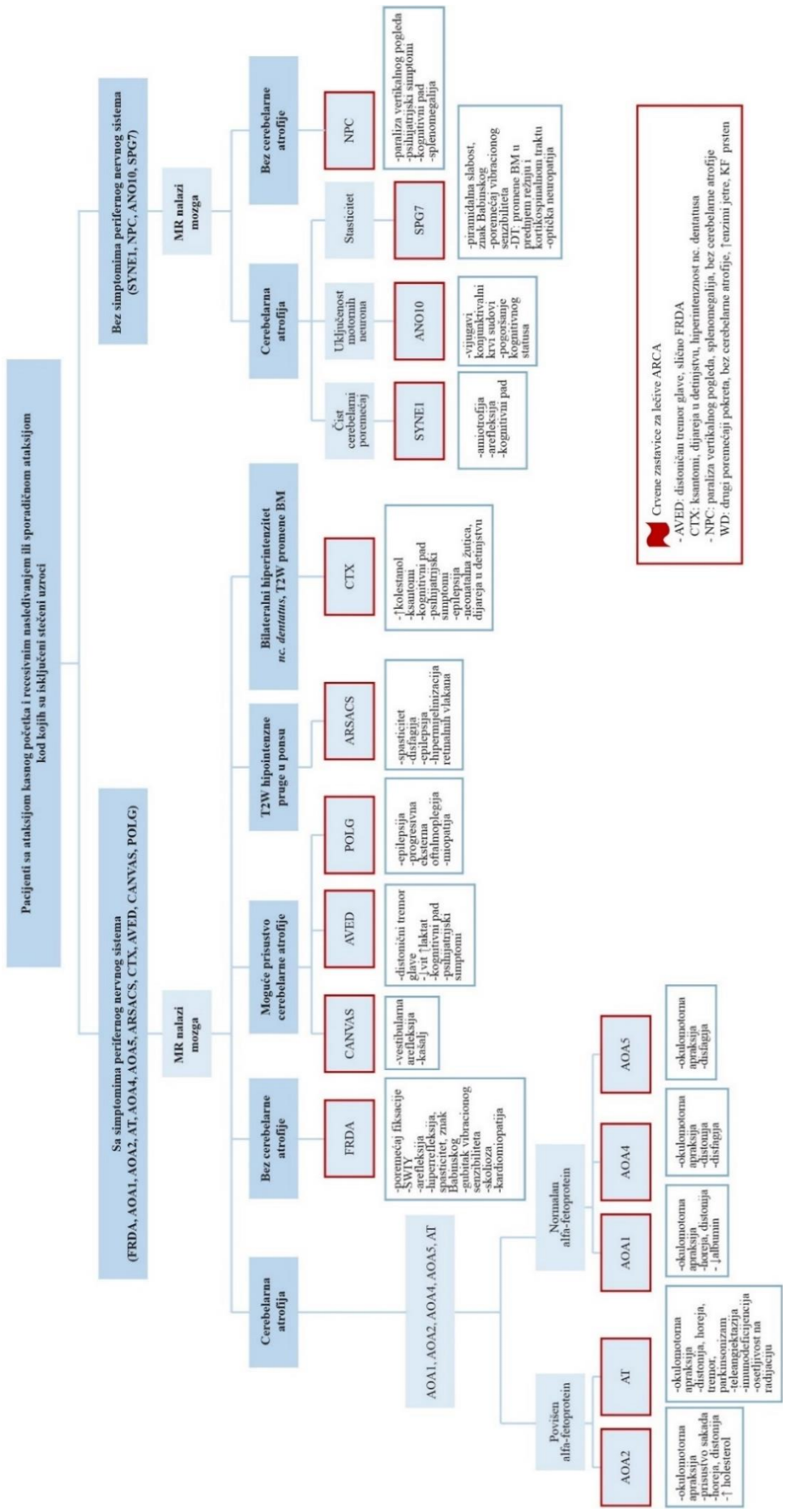
Prisustvo cerebelarne atrofije na MR i periferne neuropatije na EMNG su važni za klasifikaciju ARCA. Stoga se preporučuje konvencionalni MR i EMNG kod svih pacijenata kod kojih postoji sumnja na ARCA. Iako je cerebelarna atrofija glavna radiološka karakteristika ARCA, ona je odsutna kod pacijenata sa FRDA i nije obavezna kod pacijenata sa CANVAS i POLG, ili može izostati na početku simptoma (Beaudin et al., 2019; Cortese et al., 2019). MR kod ARCA je opisan u okviru poglavlja Nekonvencionalni MR kod DCA ([link](#)).

Laboratorijski biomarkeri su korisni za razlikovanje i praćenje ARCA. Alfa-fetoprotein je povišen kod čak 98% pacijenata sa AOA2, iako normalna vrednost ovog proteina ne isključuje AOA2 (Brugger et al., 2014). Nivo vitamina E je snižen kod AVED, dok je nivo holestanola snižen kod CTX. Kajzer Flajšerov (KF) prsten i povećan nivo bakra u 24-časovnom urinu mogu ukazati na VB. Ipak, genetsko testiranje ostaje zlatni standard za dijagnozu ARCA.

Dijagnoza većine ovih bolesti zasniva se na ispitivanju genskih panela za recesivne ataksije i spastične parapareze koje se takođe mogu manifestovati kao ataksija. Pre nego što se sprovede NGS, trebalo bi uraditi PCR analizu za FRDA (Koeppen and Mazurkiewicz, 2013) i analizu na prisustvo bialelne intronske ekspanzije u *RFC1* genu za CANVAS (Cortese et al., 2019). Preporuka je da se prvo primeni Sanger sekvenciranje specifičnih mutacija pojedinih gena ili analize koje omogućavaju detekciju duplikacija i delecija poput MLPA (od engleske reči *multiplex ligand probe dependent amplification*) (Beaudin et al., 2019), a u slučaju negativnog nalaza predlaže se WES ili WGS. Sekvenciranje egzoma kod ataksija sa početkom u detinjstvu ukazuje na pozitivan nalaz u 48% slučajeva, kod ARCA sa početkom u odrasloj dobi u 11%, dok pozitivnost u slučaju pozitivne porodične anamneze dostiže 25% (Martelli and Puccio, 2014).

Zaključno, ARCA imaju sporoprogresivan tok, pacijenti mogu da žive i duže od 50. godina i često se zanemaruju u diferencijalnoj dijagnozi ataksija sa početkom u odrasloj dobi. Poznavanje algoritma značajno pomaže u diferencijalnoj dijagnozi pacijenata sa ARCA, što je od posebnog značaja jer neki od ovih poremećaja mogu biti potencijalno lečivi.





**Shema 5. Dijagnostički algoritam za ataksije nastale u adultnom dobu – adaptirano prema (Dragašević-Mišković et al., 2022)**

↓ = sniženo, ↑ = povišeno, ANO10 = autozomna recesivna ataksija tip 3, AOA1 = ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 1, AOA2 = ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2, AOA4 = ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 4, AOA5 = ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 5, ARSACS = autozomna recesivna spastična ataksija Šarlevoix-Sagne (Charlevoix-Saguenay), AT = ataksija teleangektazija, AVED = ataksija povezana sa nedostatkom vitamina E; CANVAS = cerebelarna ataksija sa neuropatijom i vestibularnom arefleksijom, CTX = cerebrotendinozna ksantomatoza, FRDA = Fridrajhova ataksija, KF = Kajzer-Flajšer, MA = magnetna rezonanca, nc = nukleus, NPC = Niman-Pik (Niemann-Pick) tip C, POLG = poremećaji POLG, SPG7 = spastična paraplegija tip 7, SYNE1 = autozomna recesivna ataksija tip 1.

### 1.3.2 Sporadične DCA

Sporadične DCA podrazumevaju grupu neurodegenerativnih oboljenja, odraslog doba, nepoznatog uzroka koje se manifestuju progresivnom ataksijom. U ovu grupu spadaju SAOA i MSAc. Dijagnoza sporadičnih ataksija se može postaviti samo isključivanjem drugih mogućih uzroka.

#### 1.3.2.1 SAOA i MSAc

SAOA je heterogeni sindrom u čijoj osnovi su najverovatnije nepoznati genetski i stečeni uzroci (Lieto et al., 2019). SAOA nema patološko obeležje a prezentuje se dominantno cerebelarnim znacima. MSAc se smatra bolešću koju karakteriše neuropatološko prisustvo glijalne citoplazmatske inkluzije (GCI) i klasifikuje se kao oligodendrogljalna  $\alpha$ -sinukleinopatija (Gilman et al., 2008; Wenning et al., 2013). MSAc se manifestuje različitim motornim simptomima, autonomnom disfunkcijom, poremećajem spavanja i ima značajno teži klinički tok (Claassen, 2022). Opisani simptomi su prethodnih godina pripisivani različitim kliničkim entitetima poput *Shy-Drager sindrom* (Shy and Drager, 1960), *olivopontocerebelarna atrofija (OPCA)* i *striatonigralna degeneracija (SND)* (Adams et al., 1961; Graham and Oppenheimer, 1969). S obzirom na preklapanje u kliničkoj slici i da je u sva tri entiteta identifikovan jedinstven patološki supstrat, glijalne GCI, šezdesetih godina prošlog veka za ova tri entiteta definisan je jedinstven termin – multipla sistemska atrofija (MSA). Pored toga konsenzus je postignut u korišćenju dva termina: bolesnici sa dominantnim simptomima i znacima parkinsonizma označeni su kao parkinsona forma MSA (MSAp), kojoj odgovarao raniji termin SND, dok su bolesnici sa dominantnom cerebelarnom simptomatologijom označeni kao cerebelarna forma MSA (MSAc) kojoj pak odgovara raniji termin OPCA (Gilman et al., 1998).

Još uvek nema opšte prihvaćene terminologije za SAOA. Harding je prva prepoznala ove pacijente kao posebnu grupu bolesnika i uvela je termin ILOCA. Međutim, u njenom konceptu, ILOCA je obuhvatala sve nehereditarne progresivne ataksije, bez jasnog uzroka, uključujući i MSAc koja tada nije prepoznata kao zaseban entitet. Kasnije je predloženo da se ovi pacijenti klasifikuju kao SAOA nepoznate etiologije (Abele et al., 2007), ali konsenzus i dalje nije postignut (Klockgether, 2018).

Za dijagnozu SAOA predloženi su sledeći dijagnostički kriterijumi: (1) progresivna ataksija; (2) početak bolesti u odrasloj dobi (posle 40 godine); (3) odsustvo akutnog ili subakutnog početka bolesti; (4) negativna porodična anamneza; (5) odsustvo dokaza o mogućoj mutaciji gena; (6) isključenje stečenog uzroka; i (7) odsustvo teške autonomne disfunkcije. U ranijem periodu, početak bolesti je definisan nakon 20 godina (Abele et al., 2007; Harding, 1982). Međutim, najnovija genetska istraživanja pokazala su da je verovatnoća pronalazjenja mutacije gena kao uzroka ataksije još uvek visoka kod mladih odraslih osoba starijih od 20 godina, zbog čega je predložena nova starosna granica od 40 godina (Giordano et al., 2017; Klockgether, 2018). Prilikom primene ovih dijagnostičkih kriterijuma treba imati u vidu da se teška autonomna disfunkcija kod pacijenta sa MSAc može prvi put manifestovati samo nekoliko godina nakon pojave ataksije. Dakle, pacijent sa početnom dijagnozom SAOA u daljem toku bolesti mogu ispuniti kriterijume za MSAc. Klinička istraživanja ukazuju da će 5 do 24% pacijenata sa SAOA unutar četiri do pet godina razviti MSAc (Lieto et al., 2019).

##### 1.3.2.1.1 Epidemiologija

Prema do sada sprovedenim istraživanjima u populacionim studijama prevalencija SAOA se kretala od 2,2 do 12,4:100.000 stanovnika širom sveta (Leone et al., 2009; Muzaimi et al., 2004; Tsuji et al., 2008) dok se prevalencija MSA kretala od 3,4 do 4,9 na 100.000 i raste na 7,8 na 100.000 stanovnika kod osoba starijih od 40 godina (Lieto et al., 2019). MSAp je dva puta češći od MSAc u

kavkaskoj populaciji u Severnoj Americi i Evropi, dok je MSAC zastupljeniji u Japanu (Gebus et al., 2017). Postoje kontradiktorni podaci o zastupljenosti SAOA i MSAC među pacijentima sa sporadičnim ataksijama. U japanskoj populacionoj studiji Tsuji i sar. 35% pacijenata je shvaćeno kao SAOA (Tsuji et al., 2008) dok se u kliničkim serijama slučajeva, udeo SAOA kretao od 16% do 67% (Gilman et al., 2000; Giordano et al., 2017; Lin et al., 2016). U istraživanju Gebusa i sar. koje je obuhvatilo 80 pacijenata sa SAOA, MSAC je bila najzastupljenija (36%), zatim stečene ataksije (18%) i genetske ataksije (9%), dok 35% pacijenata nije imalo konačnu dijagnozu (Gebus et al., 2017).

### 1.3.2.1.2 Etiopatogeneza i neuropatologija

Uzrok SAOA i dalje ostaje nejasna. Moguće je da su neke SAOA samo posledica blaže varijante MSAC. Druga hipoteza sugerise da je SAOA klinički sindrom koji je posledica različitih trenutno neidentifikovanih genetski stečenih uzroka. U stvari, sa boljim razumevanjem imunoloških mehanizama i identifikovanjem novih varijanti od značaja u naslednom materijalu bi se mogla postaviti preciznija dijagnoza SAOA (Lieto et al., 2019). Tome ide u prilog otkrivanje novih mutacija tokom 2019. godine, poput bialelne intronske ekspanzije ponovaka AAGGG u genu *RFC1* koja se nasleđuje AR. Ova mutacija uzrokuje sindrom ataksije, neuropatije i obostrane vestibularne arefleksije označen kao CANVAS. Druga mutacija dovodi do intronske ekspanzije GAA ponovaka u genu koji kodira za fibroblastni faktor rasta 14 (*FGF14*), (*SCA27B*), sa širim fenotipom, uključujući tremor i neuropsihijatrijske manifestacije bolesti (Pellerin et al., 2023a; Rafahi et al., 2023).

Dosadašnja ispitivanja koja su uključila veliki broj pacijenata kod kojih postoji sumnja na SAOA ukazala su na moguće postojanje kompleksnih naslednih faktora koji bi se mogli nalaziti u osnovi ove bolesti, iako se još uvek ne zna u kakvoj je vezi SAOA sa hereditarnim ataksijama, posebno ako se uzme u obzir da jedan broj bolesnika sa sporadičnim ispoljavanjem ima pozitivne rezultate genetskih ispitivanja na *FRDA*, *SCA6*, *SCA8*, *SCA2* i vrlo retko na *SCA1* (Brussino et al., 2005). Naime, pokazano je da 8% bolesnika ima *FXN* mutaciju koja je povezana sa *FRDA* (Abele et al., 2002), kod 22% bolesnika detektovana je ekspanzija *CAG* ponovaka ukazavši na različite forme *SCA* (Schöls et al., 2000) i do 5% bolesnika imalo je *FMR1* premutaciju koja sugerise *FXTAS* (Brussino et al., 2005). Ovakvi nalazi mogu biti posledica toga što sporadično ispoljavanje bolesti ne isključuje recesivni vid nasleđivanja, u nekim slučajevima postoji mogućnost nepotpune penetrantnosti, neadekvatni podaci u porodičnoj anamnezi i očinstvu kao i mogućnost da neki od sporadičnih slučajeva imaju *de novo* mutacije.

Detekcija mutacija je izvesnija upotrebom panela gena specifičnih za ataksiju u kombinaciji sa NGS metodologijom, te su na taj način identifikovane različite mutacije kod čak 6% bolesnika u kohorti od 194 pacijenta kod kojih prethodno drugim metodama nisu dokazane. U suštini, skrining gena može detektovati uzročne mutacije kod više od 20% pacijenata što omogućava genetsko savetovanje članova porodice. Shodno tome, ispravan pristup pacijentu sa SAOA podrazumeva genetsko testiranje.

Čak iako mutacije pojedinačnih gena nisu uzrok većini SAOA, moguće je da odgovarajući genetski faktori doprinose razvoju ataksije. Studija asocijacije čitavog genoma (GWAS) na 413 MSAC ukazala je na udruženost MSAC i *SNCA* gena koji kodira a-sinuklein i koji je osnovna komponenta GCI (Scholz et al., 2009). Međutim, ova udruženost nije potvrđena u drugoj većoj GWAS (Sailer et al., 2016). Studija asocijacije čitavog genoma nije učinjena u grupi pacijenata sa SAOA.

Dobro je poznato da su Purkinjeve ćelije vrlo osetljive na oštećenja i degeneraciju posredovanu imunološkim mehanizmima. Upravo ovi mehanizmi objašnjavaju i paraneoplastičnu degeneraciju cerebeluma kod pacijenata sa malignim tumorima, ali mogu biti uzrok ataksije i kod



pacijenata bez tumora (Dayalu i Teener, 2012). Kod 67 bolesnika od 125 sa SAOA detektovana su antineuronalna antitela (Burk et al., 2010). Ipak ne postoji puno dokaza da veći broj pacijenata sa SAOA boluje od autoimune bolesti. U daljem toku neophodno je dati odgovor da li imunološki mehanizmi doprinose razvoju ataksije ili samo modifikuju tok bolesti (Klockgether, 2018)

Hadjivassiliou i sar. su objavili rad u kojem su opisali blisku povezanost sporadične ataksije i prisustva serumskih antiglijadinskih antitela. U seriji od 25 pacijenata sa ataksijom, 17 je imalo antiglijadinska antitela (68%), dok su antiglijadinska antitela detektovana samo kod 5 od 94 pacijenta sa poznatom dijagnozom (5%) i kod 6 od 50 zdravih davalaca krvi (12%). Autori su predložili da se ova sporadična autoimuna bolest nazove gluten senzitivna ataksija (Hadjivassiliou et al., 1996)

Kod ove ataksije gastrointestinalni simptomi se javljaju kod svega 13% bolesnika. Neuroimidžing je potvrdio atrofiju cerebeluma kod 79% i prisustvo hiperintenznih lezija bele moždane mase kod 19% bolesnika (Hadjivassiliou et al., 2003). Oko 45% pacijenata ima senzorimotornu aksonalnu neuropatiju (u poređenju sa oko 33% kod SAOA) (Hadjivassiliou et al., 1996).

Istraživanja koja su uključila SAOA i pacijente sa asimptomatskom celijakijom (Hadjivassiliou et al., 2008) potvrdila su prisustvo antitela na novi izoenzim transglutaminaze, TG6, u visokom titru. Od 1205 pacijenata sa sporadičnom ataksijom viđenih tokom 20 godina, Hadjivassiliou i sar. su postavili dijagnozu gluten senzitivne ataksije kod 25% i dijagnozu SAOA kod 24% ispitanika (Hadjivassiliou et al., 2017). Tokom ovih studija nije dokazana specifičnost antitela, jer su serumska antiglijadinska antitela otkrivena u značajnoj meri i kod zdravih osoba i kod pacijenata sa naslednom ataksijom (Abele et al., 2003; Bushara et al., 2001).

#### **1.3.2.1.3 Uzrast na početku**

Studije praćenja su ukazale da je prosečan uzrast na početku bolesti kod SAOA između 41 do 56 godine (Abele et al., 2002; Giordano et al., 2017; Harding, 1981; Klockgether et al., 1990; Lin et al., 2016; Muzaimi et al., 2004), dok je kod MSAc između 54 i 65 godine (Glasmacher et al., 2017). Većina studija kod SAOA ukazala je na veći broj obolelih u muškoj populaciji u rasponu od 1,3:1 do 2,3:1 (Abele et al., 2002; Giordano et al., 2017; Harding, 1981; Klockgether et al., 1990; Lin et al., 2016; Muzaimi et al., 2004), a samo jedna serija slučajeva je ukazala na veći broj obolelih u ženskoj populaciji (Abele et al., 2007). Odnos obolelih žena i muškaraca je kod MSAc vrlo sličan (Glasmacher et al., 2017).

#### **1.3.2.1.4 Klinička prezentacija**

Inicijalni simptom pacijenata sa SAOA je ataksija pri hodu i pri stajanju. Većina pacijenata ima ataksiju gornjih ekstremiteta sa dekompozicijom pokreta, dismetrijom, disdijadokinezom i akcionim tremorom. Ipak, izražen tremor nije uobičajen (Klockgether, 2018). Osim toga, pacijenti sa SAOA obično imaju dizartriju, disfagiju i poremećaje kontrole pogleda od kojih su najčešći narušeno glatko praćenje, snižen optokinetski nistagmus, nistagmus usled pareze pogleda, dismetrijske sakade i oštećenje VOR (Abele et al., 2007; Bürk et al., 2005; Fetter et al., 1994; Harding, 1981; Klockgether, 2018; Klockgether et al., 1990).

Kod značajnog broja pacijenata sa SAOA klinički pregled ukazuje i na ekstracerebelarne znake poput piramidnih znakova, sniženih refleksa, senzitivne smetnje i blage urinarne simptome koji ne ispunjavaju kriterijume za tešku autonomnu disfunkciju. Ostali neurološki simptomi, poput horeje, distonije i mioklonusa, javljaju se vrlo retko (Klockgether, 2018).

Harding i sar. su kod 28% pacijenata sa SAOA potvrdili demenciju (Harding, 1981). Ovaj relativno visok procenat nije potvrđen u kasnijim istraživanjima. U studiji koja je detaljno ispitala

kognitivne funkcije kod pacijenata sa SAOA pronađene su samo blage i nespecifične kognitivne smetnje (Berent et al., 2002). Abele i sar. koristeći MMSE za procenu kognitivnog statusa kod pacijenata sa SAOA nisu otkrili značajniji kognitivni deficit (Abele et al., 2007).

Klinički biomarkeri koji sugeriraju u pravcu MSAc su simptomi parkinsonizma (akinezija/bradikinezija, rigiditet, tremor, posturalna nestabilnost), koji ne reaguju na levodopu, piramidni znaci, ataksija, autonomna disfunkcija i poremećaj ponašanja u REM fazi spavanja tzv. RBD (od engleske reči *REM sleep Behaviour Disorder*) (Gilman et al., 2008). Autonomna disfunkcija je kardinalni znak MSA i podrazumeva prisustvo ortostatske hipotenzije i/ili urinarnu inkontinenciju. Idiopatske ortostatska hipotenzija manifestuje se u vidu omaglice i sinkope i zahteva potvrdu putem testova ortostaze. Pad sistolnog krvnog pritiska za 30mm/Hg, a dijastolnog za 15mm/Hg posle tri minuta stajanja u odnosu na arterijski pritisak u ležećem položaju predstavlja kriterijum za kliničku dijagnozu verovatne MSA (Gilman et al., 2008). Pojava ortostatske hipotenzije, ne retko može da prethodi manifestaciji motornih simptoma (Jecmenica-Lukic et al., 2012; Wenning et al., 1999) i njena prediktivna vrednost u prvoj godini od ispoljavanja simptoma iznosi 75% (Wenning et al., 1999) dok je pozitivna prediktivna vrednost ranih simptoma urogenitalne disfunkcije nešto manja i iznosi 56% (Wenning et al., 1999).

Određeni klinički simptomi čine dijagnozu MSA još izvesnijom. Ti simptomi uključuju: piramidne znake (znak Babinskog, hiperrefleksiju), ranu pojavu deformiteta (anterokolis, kamptokormija, laterofleksija trupa, deformiteti šaka, strijatni palac) (Pandey and Garg, 2016; Revuelta et al., 2012), poremećaje hoda i padove u ranoj fazi bolesti (Watanabe et al., 2002), distoniju lica i oro-buko-lingvalne diskinezije kao odgovor na levodopu (Wenning et al., 1994), disfagiju i ataksičnu dizartriju (Kluin et al., 1996), hipofoni – piskav govor, inspiratorni stridor (McKay and Cheshire, 2018), hladne ruke (i/ili noge) i „znak ljubičastih rukavica“ (Reich, 2003), rubralni tremor (Kaindlstorfer et al., 2013), mioklonus, bol (Kass-Iliyya et al., 2015; Tison et al., 1996) i bol u predelu vrata i ramena koji je označena kao „ofinger distribucija bola“.

#### **1.3.2.1.5 Progresija bolesti**

U studiji Harding i sar. utvrđeno je da je prosečno trajanje bolesti pacijenata sa SAOA 12 godina (Harding, 1981). Uprkos relativno dugom trajanju bolesti, samo 7 od 36 pacijenata bilo je vezano za invalidska kolica. Abele i sar. ukazali su da je prosečno vreme od početka bolesti do korišćenja pomagala pri hodu 11 godina kod SAOA u poređenju sa 5 godina kod MSAc (Abele et al., 2002). U jednoj od prvih studija praćenja prirodnog toka bolesti SAOA medijana preživljavanja bila je 21 godinu (Klockgether et al., 1990). Studija praćenja 34 pacijenta sa sporadičnom ataksijom koji nisu razvili kliničke simptome sugestivne za MSAc, ukazala je na medijanu preživljavanja dužu od 25 godina (Gilman et al., 2000).

Prirodni tok bolesti kod MSAc ispitan je u dve kohortne studije (severnoamerička i evropska kohorta) koje su obuhvatile oko 300 bolesnika (Low et al., 2015; Wenning et al., 2013). Rezultati obe studije ukazali su na srednje vreme preživljavanja od 9,8 godina. Severnoamerička studija je ukazala na lošiji ishod bolesnika sa teškom autonomnom disfunkcijom (Figueroa et al., 2014). Slično, studija Glasmahera i sar. potvrdila je da pored teške autonomne disfunkcije, upravo rano ispoljavanje kombinacije autonomnih i motornih simptoma predstavlja najznačajniji faktor rizika za bržu progresiju bolesti (Glasmacher et al., 2017).

### **1.4 Neurovizualizacione metode u ispitivanju različitih formi DCA**

Pored laboratorijskih analiza i genetskih testova, tehnike snimanja mozga su ključni element za dijagnozu, kliničko-anatomske korelacije i praćenje cerebelarnih ataksija. Savremeni radiološki alati za procenu cerebelarnih ataksija uključuju: MR, fMR, MR spektroskopiju, volumetrijske studije,

traktografiju i nuklearnu medicinu. Ove komplementarne metode pružaju multimodalno razumevanje celokupnog funkcionisanja cerebeluma i njegovih mreža i omogućavaju izdvajanje potencijalnih biomarkera za prognozu i procenu terapijskog efekta.

#### 1.4.1 Konvencionalne vizualizacione metode u različitim formama DCA

Neurovizualizacija mozga, posebno konvencionalni MR u dijagnostičkom postupku DCA ima suštinski važnu ulogu kako bi se isključila strukturalna, fokalna oštećenja koja mogu biti uzrok stečenih ataksija. Pored toga gubitak volumena verifikovan primenom MR predstavlja na neki način biomarker, kojim se može pratiti prirodna progresija različitih tipova degenerativnih ataksija. Postoje tri osnovna obrasca atrofije koja se mogu uočiti na MR a to su: a) OPCA, b) kortiko-cerebelarna atrofija (CCA) i c) spinalna atrofija (SA) (Manto and Habas, 2016) kao i njihova kombinacija (Cocozza et al., 2021). Upravo ove kombinacije mogu da nas usmere ka pojedinim podtipovima neurodegenerativnih ataksija. Međutim, iako konvencionalna MR može da ukaže na cerebelarnu atrofiju nalaz može biti normalan nekoliko godina nakon pojave prvih simptoma kao što je to slučaj kod MR nalaza SCA (Schöls et al., 2004b).

T1W sekvenca u sagitalnoj ravni je najinformativnija za procenu cerebelarne atrofije, a pored toga od pomoći su i aksijalni preseki koji pokazuju proširenu IV komoru. Zadatak neurologa je da proceni nivo atrofije vermisa, paravermisa i cerebelarnih hemisfera i da uoči izraženiju folijaciju cerebeluma što može da ukaže na degenerativnu prirodu bolesti Slika 13 (A–D). Već je napomenuto da odsustvo cerebelarne atrofije ne isključuje cerebelarnu patologiju posebno kod bolesnika na početku ispoljavanja bolesti poput FRDA (Anheim et al., 2012). Parametri kao što su zapremina zadnje lobanjske jame, anterioposteriorni prečnik ponsa, visina i zapremina malog mozga se značajno razlikuju u odnosu na zdravu populaciju (Cocozza et al., 2021). Specifični MR nalazi mozga i kičmene moždine kod pacijenata iz spektra DCA prikazani su u Tabeli 7.

Nažalost, ne postoji patognomoničan MR znak ili kombinacija znakova na osnovu kojih bi se mogla postaviti dijagnoza ataksija. Pored toga postoje i značajna preklapanja MR nalaza u pojedinim podgrupama neurodegenerativnih ataksija, kao što je to slučaj kod SCA (Bürk et al., 1996; Schöls et al., 2004b; Subramony and Filla, 2001), pogotovo na početku bolesti (Heidelberg et al., 2018). Ipak poznavanje određenih razlika u obrascu atrofije moždanih struktura, uz prisustvo drugih kliničkih karakteristika može nam pomoći u dijagnostičkom usmeravanju. Kao primer može da posluži izražena verminalna atrofija koja se viđa kod alkoholne degeneracije. Prisustvo „*hot cross bun*“ znaka, ukazuje na atrofiju pontinih vlakana i karakteristično je za MSAc (Slika 13 – E). Međutim treba napomenuti da je ovaj znak prisutan kod 63,3% pacijenta sa MSA, kod 80% sa MSAc (Horimoto et al., 2002; Watanabe et al., 2004) ali i kod određenih SCA (Namekawa et al., 2015) što umanjuje njegov dijagnostički značaj. Hiperintenzitet srednjeg cerebelarnog pedunkla i korpusa kalozuma na FLAIR sekvenci su glavni radiološki znaci za FXTAS (Slika 13 – L) (Claeys et al., 2020). Hiperintenzitet donjih olivarnih jedara na T2W može ukazati na POLG ataksiju (Slika 13 – F), Aleksanderovu bolest i gluten senzitivnu ataksiju. Takođe i druge MR sekvence mogu biti od velike koristi za postavljanje dijagnoze određene vrste ataksije. Na primer, sekvenca *gradient recalled echo* (GRE) može biti korisna kod sumnje na superficijalnu hemosiderozu (Slika 13 G – H), (Kuo et al., 2017) a *DWI* ponderisana MR može biti korisna u dijagnostikovanju Jakob Krojfeldove bolesti (Kieffer et al., 2019). Osim cerebeluma, posebnu pažnju treba posvetiti kičmenoj moždini jer se atrofija kičmene moždine može videti kod mnogih ataksija poput FRDA (Slika 13 – I). MR cervikalnog dela kičmene moždine je značajan pre svega radi isključenja spinalne stenoze ili kompresivne mijelopatije.

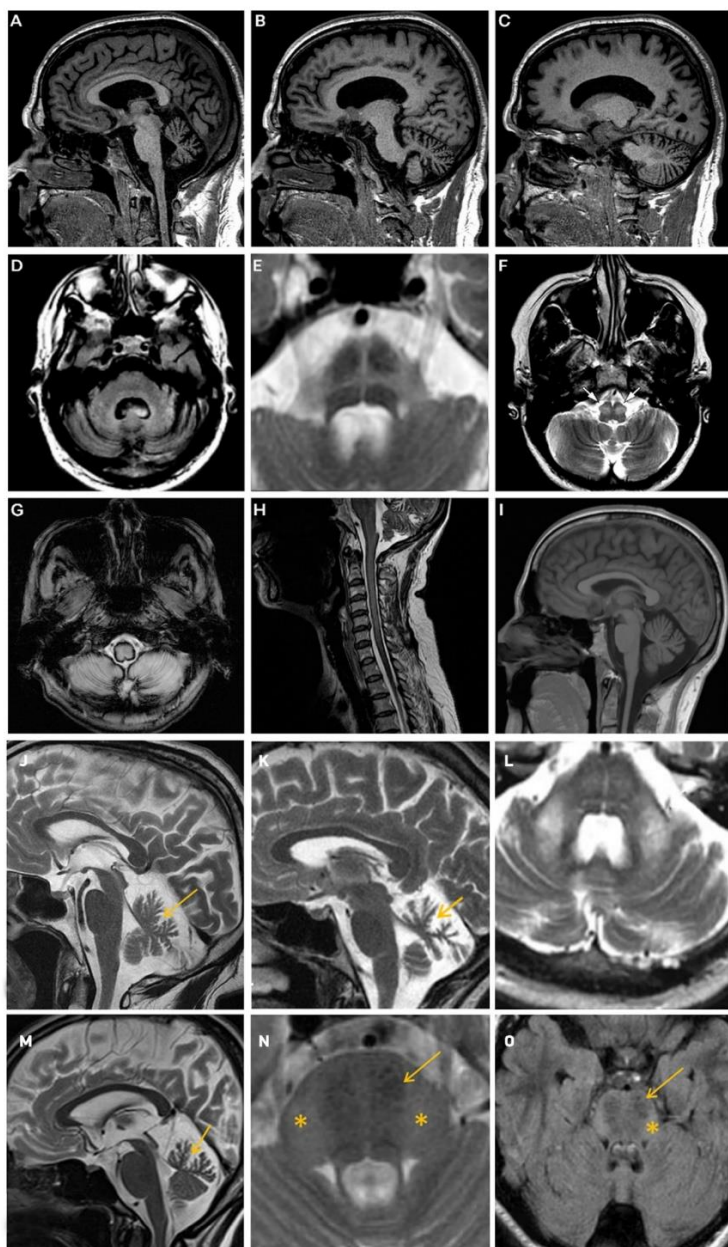
**Tabela 7. Specifični MR nalazi mozga i kičmene moždine DCA – adaptirano prema (Kuo, 2019)**

Nalaz MR mozga	Udruženi znaci i patologija	Udružena ataksija
Bez cerebelarne atrofije	Nema očiglednih strukturalnih promena (u vidu cerebelarne degeracije cerebelarnog korteksa)	FRDA, ataksija sa nedostatkom vitamina E, abetalipoproteinemija, imunski-posredovana ataksija
„Hot cross bun“ znak	Atrofija ponsa	MSAc, SCA2
Atrofija cervikalnog dela kičmene moždine	Atrofija cervikalnog dela kičmene moždine	FRDA
T2 hiperintenzitet u srednjem cerebelarnom pedunkulu	Degeneracija/ Demijelinizacije srednjeg cerebelarnog pedunkula	MSAc, Fragilni X tremor ataksija sindrom
T2 hiperintenzitet u mamilarnim telima, periakveduktalno, u sivoj masi i paraventrikularnom talamusu	Moguće petehijalne hemoragije u navedenim moždanim regionima	Vernikeova encefalopatija
Bilateralni T2 hiperintenzitet u donjim olivarnim jedrima	Hipertrofična degeneracija Neurona donjeg olivarnog jedra	<i>POLG</i> ataksija, Aleksandrova bolest kasnog početka, gluten senzitivna ataksija
Kalcifikacija n. dentatusa (CT) <sup>a</sup>	Kalcifikacija n. dentatusa	SCA 20
T2 hiperintenzitet u beloj moždanoj masi	Leukodistrofija	Cerebrotendinozna ksantomatoza, Aleksandrova bolest kasnog početka
Medularna atrofija	Medularna atrofija	
T2 <i>gradient recalled echo</i> (GRE) linearni hipointenzitet oko cerebeluma i moždanog stabla	Nagomilavanje gvožđa i hemosiderina u subprijalnim delovima mozga	Superficialna sideroza
DWI hiperintenzitet korteksa velikog mozga, bazalnih ganglija i talamusa	Spongiformna degeneracija	Krojcfelt - Jakobova bolest

FRDA=Friderajhova ataksija, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, SCA=spinocerebelarna ataksija, CT=kompjuterizovana tomografija, MR=magnetna rezonancija, DWI *Diffusion weighted imaging*  
CT<sup>a</sup> bolje se prikazuje na CT-u mozga

### 1.4.2 Nekonvencionalne vizualizacione metode u različitim formama DCA

Uzimajući u obzir da je specifičnost i senzitivnost strukturalnih lezija kod DCA niska, razvoj nekonvencionalnih metoda MR omogućio je potpuno novi uvid, pre svega u strukturne i funkcionalne izmene u različitim kortikalnim i subkortikalnim regionima cerebeluma i njegovih veza. Nekonvencionalne sekvence su korisne za detaljno proučavanje samog procesa bolesti uz pomoć kojih se mogu identifikovati: (1) biohemijski poremećaji (spektroskopijom), (2) mikrostrukturna dezorganizacija BM i SM (difuzijom, difuzionom MR), gubitak aksona i neurona (morfometrijom) i izmene u cerebelarnoj mreži sa anatomskog (traktografijom) ili funkcionalnog aspekta (funkcionalnom MR) (Currie et al., 2013; Mascalchi and Vella, 2012). Konačno, razvijeni su atlas „verovatnoće“ malog



Skraćenice: SCA=spinocerebelarna ataksije, MSA= multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, FRDA=Frđrajhova ataksija, SPG7=Spastična parapareza, AOA2=ataksija sa okulomotornom apraksijom, FXTAS=fragilni X tremor ataksija sindrom, ARSACS=Autosomno-recesivna spastična ataksija Charlevoix-Saguenay.

MR mozga u sagitalnoj ravni na T1W sekvenci prikazuje cerebelarnu atrofiju kod pacijenta s SCA13. Vidljivi su izraženi cerebelarni lobusi, lobulusi i sulkusi u vermisu (A), paravermisu (B) i cerebelarnoj hemisferi (C). Izraženi cerebelarni sulkusi na aksijalnom preseku na FLAIR sekvenci kod istog pacijenta (D). MR mozga u aksijalnoj ravni – hiperintenzitet srednje linije baze ponsa na T2W sekvenci – „hot cross bun“ pacijenta sa MSAc (E). MR mozga u aksijalnoj ravni na T2W sekvenci – hiperintenzitet u bilateralnim donjim olivarnim jedrima (F, strelice) kod pacijenta s POLG ataksijom. Gradient EHO u aksijalnoj ravni MR mozga (G) i sagitalnoj ravni MR kičmene moždine (H) – hipointenzitet oko moždanog stabla i kičmene moždine kod pacijenta s superficijalnom hemosiderozom. MR mozga u sagitalnoj ravni na T1W sekvenci – atrofija kičmene moždine ali ne i cerebelarne atrofije kod pacijenta s FDRA (I). MR mozga u sagitalnoj ravni na T2W sekvenci – blaga atrofija cerebeluma – SPG7 (J) i AOA2 (K) bez posebnih MR karakteristikama. MR mozga u aksijalnoj ravni na T2W sekvenci – simetrični hiperintenzitet u srednjim cerebelarnim pedunkulima – FXTAS (L). MR mozga u sagitalnoj ravni na T2W sekvenci ukazuje na atrofiju gornjeg dela vermisu – M, MR pokazuje T2W – hipointenzne pruge u centralnom delu ponsa (N, O) i difuzne T2W – hiperintenzitet lateralnog ponsa – ARSACS (N, O).

**Slika 13.** MR mozga kod pacijenata iz spektra DCA – adaptirano prema (Kuo, 2019; Synofzik and Németh, 2018)

mozga. Ovakvi atlas omogućavaju anatomsku segmentaciju malog mozga na lobuluse, kao i na vermis i hemisfere, a samim tim omogućavaju precizniju lokalizaciju promene (Diedrichsen et al., 2011, 2009).



VBM obezbeđuje automatizovanu nepristrasnu analizu i pruža sveobuhvatnu procenu anatomskih razlika u celom mozgu (Ashburner and Friston, 2000; Good et al., 2001). Sprovedeno je nekoliko istraživanja koja su ispitivala obrasce atrofije moždanog tkiva u različitim SCA (D'Abreu et al., 2012; de Rezende et al., 2015; Fahl et al., 2015; Goel et al., 2011; Hernandez-Castillo et al., 2015, 2018; Heike Jacobi et al., 2013; Klaes et al., 2016; Pulst et al., 1996; Schulz et al., 2010). Studija *Catilla* i sar. je ukazala da se obrasci atrofije malog mozga značajno razlikuju između različitih SCA, SCA2, SCA3 i SCA7. Konkretno, atrofija je potvrđena u lobulusima VII–IX u SCA2, dodatno je zahvatila lobulus VI i medijalni deo prednjeg režnja malog mozga (IV–V) u SCA3 i lobuluse IX i X u SCA7. Ovom studijom pokazano je da podtipovi SCA imaju jedinstven obrazac degeneracije što može da ukaže na razlike u patofiziološkom procesu bolesti. Razlikovanje SCA na osnovu obrasca atrofije moguće je sa velikom tačnošću (Hernandez-Castillo et al., 2018). Pored toga ove razlike mogu biti povezan sa različitim simptomima (Hernandez-Castillo et al., 2018). Svi ovi nalazi sugerišu značaj obrasca atrofije, (a ne stepen atrofije) koji je pouzdan biomarker za razlikovanje podtipova SCA čak i u ranim stadijumima bolesti (Hernandez-Castillo et al., 2018).

Zaključci dosadašnjih VBM studija u pogledu zahvaćenosti supratentorijalnih regiona pojedinih SCA su kontradiktorni. Neke studije kod SCA2 su ukazale na cerebralnu atrofiju u frontalnim, parijetalnim i temporalnim režnjevima (Brenneis et al., 2003a; Goel et al., 2011; Hernandez-Castillo et al., 2015; Mercadillo et al., 2014) dok su druge studije ukazale na atrofiju samo infratentorijalno u malom mozgu i ponsu (D'Agata et al., 2011; Riccardo Della Nave et al., 2008a; Heike Jacobi et al., 2013; H. Jacobi et al., 2013; Olivito et al., 2018).

Potvrđena je i atrofija mezencefalona i talamusa u nekoliko studija (Brenneis et al., 2003a; Riccardo Della Nave et al., 2008a) i u jednoj studiji značajna parahipokampalna atrofija (Mercadillo et al., 2014). Uočeni obrasci talamičke i kortikalne atrofije mogu biti rezultat gubitka cerebelarnih projekcija ili odražavaju primarnu degeneraciju. Ovi nalazi ukazuju na neophodnost daljih ispitivanja SCA2 kao i ostalih podtipova SCA, kako bi se utvrdio značaj određenih parametara kortikalne atrofije u diferenciranju SCA.

Jing i saradnici su koristeći SUIT VBM ukazali na bilateralno smanjenje SM u lobulusima IV, V, VI, IX, X i vermisu VIII a/b kod pacijenata sa SAOA, u poređenju sa KG. Gubitak SM u navedenim regionima bio je značajno povezan sa težinom bolesti, dužinom trajanja bolesti i uzrastom na početku bolesti (Jiang et al., 2019). Redukcija SM u navedenim regionima za koje se zna da su uključeni u motornu i somatosenzornu obradu, odgovara kliničkom fenotipu SAOA.

Neke VBM studije kod MSAc bolesnika ukazale su na smanjenje volumena SM u supratentorijalnim regionima (Brenneis et al., 2006; Chang et al., 2009; Minnerop et al., 2007), dok su druge studije ukazale da je smanjenje volumena SM ograničeno isključivo na mali mozak kod ovih bolesnika (Dash et al., 2019; Specht et al., 2005).

Brenneis i saradnici su ukazali da je nekoliko kortikalnih regiona uključeno u patofiziološki proces MSAp poput motornog, spoljašnjeg dela prefrontalnog korteksa i insule, (Brenneis et al., 2003b) dok su orbitofrontalni, srednji deo frontalnog i insularni korteks pretežno zahvaćeni u MSAc.

S druge strane, smanjenje volumena sive mase opisano je u identičnim kortikalnim regionima kod MSAc i SCA2. Preklapanje je opisano u orbitofrontalnom, srednjem delu frontalnog, temporomezijalnog i insularnom korteksu što ukazuje da su pored infratentorijalnih i obrasci

kortikalnih lezija obe bolesti veoma slični (Brenneis et al., 2006). Buduće neuropatološke studije mogle bi dati odgovor na uzrok povezanosti kortikalnih lezija u podtipovima MSA i SCA.

Difuziona tenzorska MR (engleski „*diffusion tensor*“ skraćeno DT MR) je dijagnostička metoda kojom je moguće izvršiti mapiranje oštećenih puteva bele mase (BM) i na taj način steći indirektan uvid u sva mikrostrukturalna oštećenja u naizgled „normalnoj“ beloj masi te može da predstavlja korisnu dijagnostičku metodu u diferencijalno dijagnostičkom postupku DCA.

DT MR studije su kod FRDA ukazale na strukturne promene BM u cerebelarnim pedunkulima (Akhlaghi et al., 2011; Clemm von Hohenberg et al., 2013; R. Della Nave et al., 2008; Della Nave et al., 2011, 2011; Dogan et al., 2016; Rizzo et al., 2011; Vieira Karuta et al., 2015) i malom mozgu (Della Nave et al., 2011; Rizzo et al., 2011). Izmenjeni kortikospinalni putevi zabeleženi su u subkortikalnoj precentralnoj BM, zadnjem kraku unutrašnje kapsule (Riccardo Della Nave et al., 2008b) i moždanom stablu (R. Della Nave et al., 2008; Dogan et al., 2016; Rezende et al., 2017; Rizzo et al., 2011). Štaviše, DT studije kod FRDA su ukazale na promene u posteriornoj talamičkoj radijaciji (Akhlaghi et al., 2011; Dogan et al., 2016; Vieira Karuta et al., 2015), optičkoj radijaciji (Fortuna et al., 2009) i dugim asocijativnim putevima (R. Della Nave et al., 2008; Dogan et al., 2016; Vieira Karuta et al., 2015). Ovakav nalaz odražava mikrostrukturalne promene u FRDA koje se potencijalno mogu identifikovati pre uočavanja makrostrukturnih promena, pa čak i u njihovom odsustvu. U većini ispitivanja, obrazac atrofije BM ukazao je na veći dijagnostički značaj u odnosu na obrazac atrofije SM (Riccardo Della Nave et al., 2008b; Sajjadi et al., 2013).

fMR zasnovana na zadatku ukazala je da je u malom mozgu zabeležena regionalna aktivacija u zavisnosti od vrste zadatka. Mali mozak se na osnovu obrazaca anatomskog povezivanja između različitih regiona senzomotornog i asocijativnog korteka (Stoodley, 2012) može podeliti u funkcionalne regione (Stoodley, 2012). Sprovedeno je nekoliko fMR studija kod obolelih od FRDA koje su ukazale na razliku u aktivaciji odgovarajućih delova cerebeluma pri izvršavanju motornih (Akhlaghi et al., 2012; Ginestroni et al., 2012; Harding et al., 2017; Mantovan et al., 2006; Stefanescu et al., 2015) i nemotornih zadataka (Dogan et al., 2016; Georgiou-Karistianis et al., 2012; Harding et al., 2016). Ove studije su jasno ukazale na razliku pri aktivaciji zadnjih lobulusa (Akhlaghi et al., 2012; Stefanescu et al., 2015) i kortikalnih motornih i senzornih regiona (Akhlaghi et al., 2012; Ginestroni et al., 2012; Mantovan et al., 2006; Stefanescu et al., 2015).

fMR mozga, pored navedenog, može da odgovori na pitanje da li postoji funkcionalna povezanost u stanju mirovanja – *resting state* (RS) fMR. Rezultati ovih istraživanja ukazuju da je pored mreže koja omogućava motornu kontrolu, mali mozak deo „kognitivne“ mreže zajedno sa prefrontalnim i parijetalnim asocijativnim korteksom (Stoodley, 2012). Clausi i sar. su ukazali da pacijenti sa FRDA imaju socijalno-kognitivni deficit, a koji je povezan sa smanjenjem volumena SM u vermisu i obostrano u Crus I/II malog mozga (Clausi et al., 2018). Ove oblasti su pokazale smanjenu funkcionalnu povezanost sa cerebralnim regionima uključenim u mentalizaciju (Abu-Akel and Shamay-Tsoory, 2011; Stoodley, 2012). Proučavanje cerebelarne funkcije kod DCA može biti korisno iz dva aspekta. Prvo, ovi podaci podržavaju hipotezu da su teškoće u društvenim interakcijama i ličnim odnosima opisanim u DCA direktna posledica moždane disfunkcije, a ne reakcija pacijenta na bolest. Drugo, ovaj nalaz je relevantan ne samo za bolje razumevanje neurobioloških osnova oštećenja socijalnog ponašanja kod DCA već i za sprovođenje nefarmakoloških intervencija.

Ukratko, postoji nekoliko potencijalnih radioloških biomarkera DCA, ali je njihova verodostojnost i ponovljivost još uvek upitna. Neophodna su dalja istraživanja, posebno longitudinalne studije, kako bi se pružili ubedljivi dokazi, a time podržala njihova uloga u smislu patološkog pokazatelja. Multimodalna MR sa kombinovanjem što većeg broja parametara predstavlja polaznu tačku za dalja istraživanja.

## 1.5 Terapija

Lečenje ataksija je još uvek vrlo ograničeno. Kauzalna terapija postoji isključivo za stečene ataksije i u zavisnosti od vrste ataksije podrazumeva primenu imunosupresivnih lekova, izbegavanje štetnih faktora do supstitucione terapije. Za sporadične degenerativne ataksije ne postoji terapija koja modifikuje tok bolesti.

Samo za veoma mali broj genetskih ataksija postoji ciljana terapija, kao što je AVED (supstitucija vitamina E), Refsumova bolest (dijeta s niskim nivoom fitanske kiseline) i CTX (henodeoksiholna kiselina, statini).

Jedan od obećavajućih pravaca u lečenju genskih ataksija je primena genske terapije koja predstavlja etiološki utemeljen pristup ovim bolesnicima. Od posebnog značaja je razvoj genske terapije, u čijoj osnovi je modifikacija gena u somatskim ćelijama (Klockgether, 2023). Cilj genske terapije je deaktivacija štetnih gena putem „gašenja“ gena, zamene ili ispravka nefunkcionalnog gena. Druga opcija podrazumeva prenos novih ili modifikovanih gena u terapijske svrhe. Ovaj pristup lečenju razmatra se i kod ataksija koje nisu genetski determinisane. Za lečenje FRDA, određenih SCA i MSAC aktivno se razvija genska terapija i sprovedene su prve studije, faze I (Klockgether, 2023). Prva klinička studija sa intratekalnom primenom ASO (antisens oligonukleotidi) koje utiču na gensku ekspresiju, za SCA3 započeta je 2022. god. (Klockgether, 2023). Očekuje se da će se u narednim godinama sprovesti veliki broj istraživanja na različitim modelima bolesti. Stoga postoji nada da će se u budućnosti dokazati sigurnost i efikasnost genske terapije za određene ataksije i da će se ove metode primenjivati u lečenju pacijenata sa DCA.

Simptomatska terapija koja obuhvata farmakološki i nefarmakološki pristup, predstavlja terapiju koja je usmerena na poboljšanje kvaliteta života bolesnika sa ataksijom.

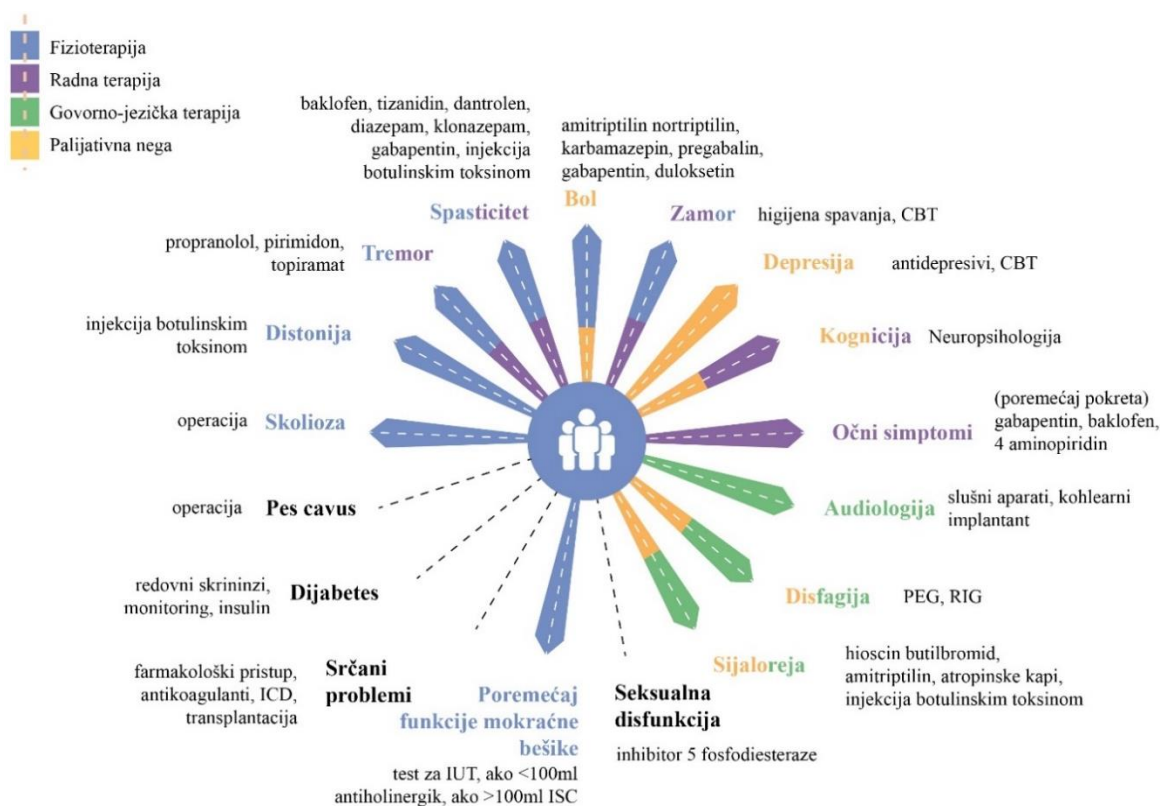
Nekoliko kliničkih istraživanja ukazalo je na mogući terapijski benefit invazivne i neinvazivne neurostimulacije poput transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom (tDCS) i transkranijalne magnetne stimulacije (rTMS). Trenutni naponi su prvenstveno usmereni na poboljšanje motorne koordinacije kod pacijenata sa DCA (Jacobi et al., 2021). Međutim, moguće je da bi neinvazivna stimulacija mogla biti efikasna za poboljšanje kognitivnih funkcija kod ovih pacijenata. tDCS i rTMS su bezbedne, lako se primenjuje i mogu biti od koristi u ranim fazama DCA kada je cerebelarna rezerva još uvek adekvatna (Jacobi et al., 2021). Prava uloga ovih metoda u lečenju DCA tek treba da se potvrdi budućim kliničkim istraživanjima.

Duboka moždana stimulacija (DBS) u lečenju ataksija dala je oprečne rezultate, naime Oyama i sar. su ukazali na nepromenjeno stanje ili čak i pogoršanje ataksija kod ovih bolesnika (Oyama et al., 2016) dok je nekoliko kliničkih studija potvrdilo bolju kontrolu tremora i ataksije (dos Santos Ghilardi et al., 2015; Weiss et al., 2015).

U zbrinjavanju bolesnika sa DCA je neophodan multidisciplinarni pristup koji ima za cilj pružanje sveobuhvatne nege pacijentima, uzimajući u obzir sve relevantne faktore i prilagođavajući terapiju individualnim potrebama (Slika 14). Pored toga ovaj pristup omogućava timsko rešavanje zdravstvenih problema uzimajući u obzir fizičke, emocionalne, socijalne i psihološke aspekte samog bolesnika. Danas se rehabilitacioni program fokusira na trening koordinacije i logopedsku terapiju,



dok bi u budućnosti rehabilitaciju trebalo dopuniti programima koji se bave procenom i lečenjem kognitivnih i afektivnih simptoma. Ovi programi imaju za cilj da se fokusiraju na društveno ponašanje i psihološko blagostanje. Konačno, multidisciplinarni pristup omogućava bolju koordinaciju, efikasniju komunikaciju i sveobuhvatniju podršku pacijentima i njihovim porodicama.



**Slika 14.** Multidisciplinarni pristup u lečenju DCA – adaptirano prema (de Silva et al., 2019)

CBT=kognitivna bihevioralna terapija, PEG=perkutana endoskopska gastrostoma, RIG=radiološki insertovana gastrostoma, IUT=infekcija urinarnog trakta, ISC=intermitentna samokateterizacija, ICD=implantabilni kardioverter defibrilator

## 1.6 Kvalitet života

Brojna istraživanja govore u prilog tome da je procenjivanje zdravlja bolesnika isključivo na osnovu fizikalnog nalaza i fizičkih mogućnosti neadekvatno, s obzirom da se na taj način ne stiče sveobuhvatna slika o bolesniku i svim poteškoćama sa kojima se susreće u izvršavanju uobičajenih životnih aktivnosti. Za sticanje realne slike o pacijentovom psihofizičkom stanju važno je da se, pored fizikalnog nalaza, sagleda i njegov lični doživljaj sopstvene bolesti i tegoba koje mu otežavaju svakodnevne aktivnosti. Ispitivanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem (HRQoL – od engleskog izraza „*health related quality of life*“) stoga predstavlja važnu kariku u što boljem razumevanju bolesnika, pomaže u odabiru načina lečenja ali i u praćenju bolesnika sa hroničnim oboljenjima poput DCA. Kroz ovu vrstu ispitivanja prikupljaju se informacije o faktorima koji na dnevnom nivou najviše utiču na kvalitet života (QoL) pacijenata i otvaraju se mogućnosti za efikasniju podršku zdravstvenog sistema u pružanju zdravstvene nege. Dosadašnja istraživanja koja su uključila pacijente sa DCA pokazuju da bi ovo subjektivno procenjivanje QoL trebalo da bude sastavni deo sagledavanja bolesnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi ali i protokola za kliničko ispitivanje lekova, jer se na taj način postiže bolja procena efikasnosti terapije.

DCA dominantno karakterišu motorni simptomi poput poremećaja hoda, ravnoteže i koordinacije, ali pored toga prisutan je čitav niz nemotornih simptoma poput autonomne disfunkcije,

poremećaja kognitivnih funkcija, depresije i drugih psihijatrijskih simptomi (Kronemer et al., 2021; Rosenthal, 2022) koji u značajnoj meri mogu da naruše kvalitet života obolelog. Naime, navedeni simptomi mogu da dovedu do funkcionalne onesposobljenosti i bolesnici sa DCA vremenom mogu da postanu u velikoj meri zavisni, od tuđe nege i pomoći. Prirodan tok bolesti koji je progresivan, odsustvo terapije koja modifikuje tok bolesti i skraćeni životni vek bolesnika dodatno utiču na subjektivan doživljaj HRQoL.

Iako se radi o bolestima čiji simptomi u znatnoj meri mogu da utiču na HRQoL, iznenađujuće mali broj studija se do sada bavio ispitivanjem HRQoL kod pacijenata sa DCA. U do sada sprovedenim studijama procene HRQoL kod DCA uglavnom su korišćene različite skale i upitnici opšteg karaktera, sa značajnim metodološkim razlikama, međutim i pored svih navedenih ograničenja rezultati studija su pokazali oštećenje različitih domena QoL kod ovih bolesnika (D'Ambrosio et al., 1987; López-Bastida et al., 2008). Među determinantama lošijeg HRQoL u do sada sprovedenim studijama sa DCA izdvojile su se otežana pokretljivost i depresija (Abele and Klockgether, 2007). Lošiji HRQoL korelirao je sa dužinom trajanja bolesti i težinom bolesti (López-Bastida et al., 2008).

Uzimajući sve u obzir od izuzetnog značaja bi bila ona vrsta istraživanja koja bi procenjivala različite aspekte HRQoL kod DCA primenom ne samo opštih nego i uskospecifičnih upitnika koji su fokusirani na odgovarajuće domene poput vida, gutanja itd. Tako bi se identifikovao veći broj činioca koji najvećim delom utiču na lošiji HRQoL kod ovih bolesnika a rezultati istraživanja bi mogli omogućiti blagovremenu intervenciju na različitim nivoima.

## 2. CILJEVI

1. Karakterizacija specifičnosti kliničkog ispoljavanja ispitivanih formi DCA – poređenje demografskih (pol, uzrast, godine na početku bolesti, dužina trajanja bolesti, obrazovanje, vreme od početka simptoma do hoda uz pomoć pomagala, definisanje stadijuma bolesti) i kliničkih karakteristika (utvrđivanja prisustva cerebelarnih i ekstracerebelarnih znakova) u različitim tipovima ataksija.
2. Utvrđivanje kognitivnog, psihijatrijskog i bihevioralnog profila ispitanika iz spektra DCA i ispitivanje socijalne kognicije ispitanika iz spektra DCA.
3. Utvrđivanje genetskih karakteristika ispitanika iz spektra DCA.
4. Ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga MR metodom ispitanika iz spektra DCA, uključujući atrofiju cerebeluma i moždanog stabla, globalne i regionalne promene SM i BM, mikrostrukturne promene BM i aksonalnih puteva.
5. Ispitivanje međusobne povezanosti rezultata kliničkih, genetskih, neuropsiholoških, psihijatrijskih i radioloških analiza u ispitivanim formama DCA.
6. Ispitivanje kvaliteta života ispitanika iz spektra DCA.

### 3. MATERIJAL I METODE

#### 3.1 Ispitanici i dizajn studije

Istraživanje je dizajnirano kao kombinacija studije slučajeva i kontrola i studije preseka. Ukupno je uključeno 107 ispitanika sa dijagnozom DCA, koji su lečeni na Klinici za neurologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) u periodu od novembra 2014. godine do marta 2020. godine. Dijagnozu bolesti su u isto vreme postavljala dva nezavisna neurologa sa dugogodišnjim kliničkim iskustvom u oblasti neurodegenerativnih bolesti. Neurolozi nisu raspolagali informacijama iz medicinske dokumentacije, niti su imali uvid u rezultate drugih ispitivanja koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem. Studija se odvijala u više institucija: 1) Klinika za neurologiju, UKCS; 2) Centar za radiologiju i magnetnu rezonancu UKCS; i 3) *Neuroimaging Research Unit, Institute of Experimental Neurology, Division of Neuroscience, Scientific Institute and University Hospital San Raffaele, Milano, Italija*. Istraživanje je obavljeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i uz dobijanje dozvole Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj dozvole: 1322/V-11). Pre testiranja svi ispitanici bili su obavešteni o detaljima studije i potpisali su Informisani pristanak kojim su potvrdili dobrovoljno učešće u studiji.

##### 3.1.1 Opšti kriterijumi selekcije bolesnika i dizajn studije

U studiju su uključeni bolesnici sa DCA ispitivani i lečeni na Odeljenju za neurodegenerativne bolesti, koje smo podelili u četiri grupe:

- a) hereditarne genetski determinisane DCA sa AD tipom nasleđivanja (SCA1, SCA2, SCA7) i genetski nedeterminisane DCA sa „naizgled“ AD tipom nasleđivanja;
- b) hereditarne genetski determinisane DCA sa AR tipom nasleđivanja (FRDA, *ANO10* mutacija, mutacija u *RFC1* genu, ARSACS, AOA2) i genetski nedeterminisane DCA sa „naizgled“ AR tipom nasleđivanja;
- c) sporadične ataksije (označene su kao ILOCA i SAOA obzirom da je tokom izrade doktorske disertacije sugerisana nova nomenklatura sporadičnih ataksija);
- d) MSAc.

Svaki ispitanik je bio podvrgnut fizikalnom i neurološkom pregledu, standardnim i po potrebi proširenim laboratorijskim analizama, MR mozga, (opisano dalje u odeljku Materija i metode/Pregled pomoću MR) kao i dodatnim ispitivanjima, po potrebi.

U cilju isključivanja simptomatskih uzroka ataksije, svim ispitanicima su rađene laboratorijske analize prema sledećem protokolu:

a) Laboratorijske pretrage **PRVE LINIJE**: KKS, SE, fibrinogen, leukocitarna formula, HgbA1c, glukoza, testovi hepaticke i renalne funkcije, alkalna i kisela fosfataza, holesterol, LDL, HDL, trigliceridi, hormoni štitne žlezde – tireoidni status, vitamin B12, folna kiselina, vitamin E. *Imunoserološke pretrage*: (IgG, IgA, IgM, IgE antitela, imunikompleksi, C3 i C4, Waller Rose, CRP, ANA, ANCA, APA), homocistein, metilmalonična kiselina, urin komplet, sediment urina, analiza teških metala u urinu.

b) Laboratorijske pretrage **DRUGE LINIJE**: laktat, piruvat, postprandijalni laktat-piruvat, ketoni, bakar, ceruloplazmin, cink, ACE, Anti TPO, *Virusološke pretrage* (EBV, CMV, HSV, HIV, HTLV I/II), antitela na *Borrelia burgdorferi*, antiGAD antitela, antitransglutaminazna antitela.

*Određivanje tumorskih markera:* Alfa fetoprotein, prostatični antigen, karcinoembrionski antigen, CAE-19 – u sporadičnim slučajevima.

c) Laboratorijske pretrage **TREĆE LINIJE:** određivanje lizozomalnih enzima (arilsulfataza A, beta galaktozidaza, heksosaminidaza A), serumske aminokiseline, organske kiseline u urinu i masne kiseline dugih lanaca, fitinska kiselina, nivo koenzima Q10, nivo glutaciona, abetalipoproteini. *Određivanje antineuronalnih antitela.*

1. Elektroforeza protein seruma i imuno elektroforeza proteina seruma i urina.
2. Pregled perifernog razmaza krvi na akantocite – opciono.
3. Fizikalni pregled EKG, RTG srca i pluća, CT grudnog koša – opciono.
4. Pregled oftalmologa (*visus, fundus, campus, KF prsten*).
5. Urološki i ginekološki pregled – opciono.
6. UZ pregled male karlice i abdomena, CT abdomena i male karlice – opciono.
7. U posebnim slučajevima biopsija kože ili rektalne sluznice – opciono.
8. Analiza cerebrospinalne tečnosti (citobiohemijski pregled, glukoza, laktati, proteini, VDRL, antitela na *Borrelia burgdorferi*, virusološko-bakteriološke analize, sediment likvora, izoelektrično fokusiranje likvora).

#### **Kriterijumi za uključanje u studiju za grupu bolesnika:**

- a) potpisan informisani pristanak za učešće u istraživanju (u slučaju odmaklog stadijuma bolesti, pristanak bi potpisala osoba koja brine o bolesniku (negovatelj);
- b) ispunjeni klinički kriterijumi za različite forme DCA, bolesnici u svim stadijumima bolesti.

#### **Kriterijumi za isključenje iz studije za grupu bolesnika:**

- a) dokazani simptomatski uzrok cerebelarnog sindroma (metabolički, endokrinološki, paraneoplastični ili imunološki);
- b) prethodni podatak o hroničnom konzumiranju alkohola, lekova ili toksičnih supstanci za koje je poznato da mogu da izazovu ataksiju;
- c) drugo neurodegenerativno oboljenje.

#### **3.1.2 Opšti kriterijumi selekcije ispitanika za kontrolnu grupu**

Ispitanici koji su činili kontrolnu grupu (KG) učestvovali su u tri segmenta kliničkog ispitivanja. Nakon što je isključen cerebelarni sindrom podvrgnuti su proceni kognitivnog statusa. U studiju je uključeno 115 kontrolnih ispitanika, uparenih po polu, uzrastu i stepenu obrazovanja kod kojih su primenjeni neuropsihološki testovi za procenu pojedinih kognitivnih funkcija, kao i testovi za procenu socijalne kognicije. Iz navedene grupe 20 ispitanika je podvrgnuto neurouradiološkom ispitivanju.

#### **Kriterijumi za uključanje ispitanika u KG:**

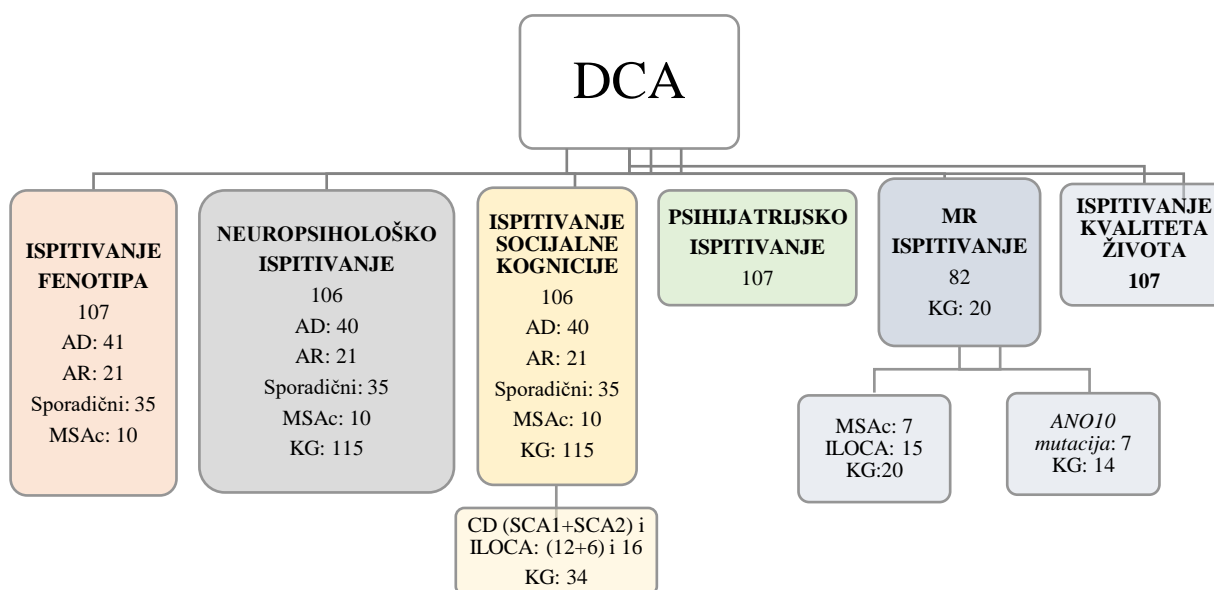
- a) potpisan informisani pristanak za učešće u istraživanju;
- b) kognitivno očuvani ispitanici koji pripadaju istom polu, starosnoj i obrazovnoj grupi u odnosu na grupu bolesnika.

#### **Kriterijumi za isključenje iz studije za KG:**

- a) neurološka, psihijatrijska, sistemska oboljenja.

Broj ispitanika sa različitim formama ataksija kao i broj ispitanika u KG razlikovao se u pojedinim segmentima istraživanja (Shema 6).

U proceni fenotipa ispitanika, ispitivanju psihijatrijskih karakteristika i proceni kvalitet života učestvovalo je svih 107 ispitanika. U proceni neuropsihološkog statusa učestvovalo je 106 ispitanika. Socijalna kognicija je u prvom koraku ispitivana takođe na 106 ispitanika, a potom su oformljene dve grupe ispitanika: a) ispitanici sa cerebelarnim i ekstracerebelarnim znacima, koju su činili SCA1 i SCA2 ispitanici i b) ispitanici koji imaju dominantno cerebelarne znake koju je činilo 16 ILOCA ispitanika. Podaci o broju ispitanika kojima je sproveden neuroimidžing opisani su u odeljku Materija i metode/Pregled pomoću MR.



**Shema 6.** Broj ispitanika sa različitim formama ataksija i broj ispitanika iz KG koji su učestvovali u pojedinim segmentima istraživanja

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, CD=cerebelarni sindrom, SCA1 i SCA2=spinocerebelarne ataksije 1 i 2, ILOCA=idiopatske ataksije sa kasnim početkom, KG=kontrolna grupa, MR=magnetna rezonancija

### 3.2 Analiza sociodemografskih i fenotipskih karakteristika bolesnika

Nakon strukturisanog razgovora sa ispitanikom i članovima njegove uže porodice ili negovateljem, lekar je za svakog bolesnika popunjavao prethodno definisani semistruktuirani upitnik. Na ovaj način dobijeni su sociodemografski podaci o ispitaniku: pol, starost, obrazovanje, podaci o zanimanju bolesnika i porodičnom statusu. Pored toga notirani su podaci o prvim i ostalim simptomima i vremenu javljanja, starosti na početku bolesti, trajanju bolesti, period između pojave prvih simptoma i postavljanja dijagnoze bolesti, o načinu ispoljavanja bolesti (akutan, subakutan ili postepen početak bolesti), o toku bolesti (stacionaran, sporo progresivan ili brzo progresivan), o vremenu do hoda uz pomoć pomagala i vezanosti za invalidska kolica. Prema simptomima poremećaja hoda bolest je klasifikovana u tri stadijuma (prvi stadijum: normalan hod, drugi stadijum: izmenjena šema hoda, treći stadijum: hod uz pomoć pomagala ili upotreba invalidskih kolica). Nadalje, registrovani su i komorbiditeti i životne navike, tačnije intenzitet i dužina konzumiranja alkohola i pušački status. Notirano je postojanje simptoma DCA u srodnika, stepen srodstva, način nasleđivanja i uzrast srodnika na početku bolesti.

### 3.3 Procena težine motornih cerebelarnih simptoma

Težina bolesti, odnosno stadijum bolesti i stepen funkcionalne onesposobljenosti kod svih ispitanika ispitivan je testom SARA, SCAFI i CCFS.

#### 3.3.1 Skala za kliničku procenu ataksija – SARA

Skala za kliničku procenu ataksije se sastoji od osam kategorija i ima kumulativni skor od 0 (bez ataksije) do 40 (najteži oblik ataksije). Za procenu težine ataksije koriste se skorovi za svaku od osam kategorija:

1. Hod (0–8 poena)
2. Stajanje (0–6 poena)
3. Sedenje (0–4 poena)
4. Poremećaj artikulacije (0–6 poena)
5. Test prst – prst (procena dizimetrije) (0–4 poena)
6. Test prst – nos (procena tremora) (0–4 poena)
7. Alternativni pokreti ruku (0–4 poena)
8. Ataksija nogu (0–4 poena).

Prilikom procene funkcije ekstremiteta (od 5. do 8. kategorije), procena se vrši na oba ekstremiteta a u cilju dobijanja ukupnog skora uzimaju se njihove srednje vrednosti. Pored ukupnog skora skala daje uvid u trunkalnu ataksiju (1–3), dizartriju (4) i ataksiju ekstremiteta (5–8).

#### 3.3.2 Funkcionalni indeks za spinocerebelarnu ataksiju – SCAFI

Za procenu motornih funkcija i eventualnog pogoršanja motornih funkcija, preporučuje se primena testova za procenu kvantitativnog učinka ili „testovi merenja“. Koristili smo tri funkcionalna testa: vreme za prelazak 8m (8MW), test sa 9 rupa i klinova (9HPT – *The nine hole peg test*) i PATA test za brzinu ponavljanja reči. 8MW je definisan kao vreme potrebno da se pređe razdaljina od 8 metara, moguće i uz pomoć pomagala, ali bez pomoći druge osobe ili oslanjanjem na zid „bezbedno, ali što je brže moguće“. Rezultati 8MW su mereni od starta, sa nogama iza startne linije (dok je bilo dozvoljeno da pomagalo bude ispred startne linije). Na 9HPT mereno je vreme koje je potrebno da bi se popunila cela tabla (plastična Rolijanova tabla sa 9 rupa), kao i vreme neophodno za vađenje svih klinčića za svaku ruku posebno (dominantnom [D] i nedominantnom [ND]) rukom, gde je dominantna ruka ona kojom pacijent piše. Stop kriterijum u slučaju 8MW bio je 180 sekundi, dok je za 9HPT bio 300 sekundi. U slučaju PATA testa, notirana vrednost se odnosila na broj izgovorenih slogova „PATA“ za 10s. Svi su testovi rađeni dva puta, što znači da su dobijene dve vrednosti. Ukoliko pojedinačni ili svi testovi nisu urađeni, kao razlog je navedeno da „pacijent nije mogao da realizuje test usled fizičkih ograničenja“ (nije mogao da učestvuje) ili „drugo“ (drugi razlog). Deskriptivni rezultati prikazani su kao prosek sirovih rezultata na oba testiranja (PATA, 9HPT i 8MW) i nakon toga pretvoreni su u recipročne vrednosti (9HPT recipr. i 8MW recipr.). Za ruke, razlika između leve i desne strane predstavljena je kao srednja razlika sirovih rezultata.

Eventualni efekat uvežbavanja usled ponavljanja testova, opisan je kao razlika između sirovih rezultata, između probe 1 i probe 2. Pozitivna razlika ukazuje na bolji učinak dominantne ruke ili bolji rezultati pri ponovljenoj probi 2. Pre izračunavanja kompozitnog funkcionalnog indeksa rezultati svakog od podtestova (PATA, 9HPT recipr. i 8MW recipr.) su pretvoreni u Z-skorove, izraženi kao SD srednje vrednosti. Z-skor se definiše na sledeći način: Z-skor (prosek srednje vrednosti studijske populacije svakog ispitanika tokom oba testiranja)/SD studijske populacije. Kao prosek za oba testiranja u pomenutoj jednačini u slučaju 8MW uzet je recipročan prosek za obe probe, a u slučaju 9HPT srednja vrednost recipročnog proseka rezultata za obe ruke. U načelu, veći Z-skor

odgovara boljem učinku na sva tri testa. U slučaju da bilo koji od testova nije ponovljen, za prosek obe probe uzeta je vrednost jednog testiranja. Iz konačne analize isključeni su ispitanici koji nisu mogli da sprovedu testove: 8MW, 9HPT i PATA test.

### 3.3.3 Kompozitni skor za procenu težine ataksija – CCFS

Prvi deo testa se izvodi tako sto se pacijent koji je u sedećem položaju u jednoj ruci drži 9 klinčića (prečnika 9 mm i dužine 32 mm), a drugom rukom ih, jedan po jedan postavlja u tablu sa devet rupa – 9HPT (Mathiowetz et al., 1985). Merenje vremena počinje kada se pacijent položi prvi klinčić u prvu rupu, a završava se kada položi poslednji. Za vreme izvođenja testa ispitivač čvrsto drži tablu na stolu. Testiranje se radi dominantnom rukom. Ukoliko pacijent ispusti klinčić, ispitivač zaustavlja štopericu i pacijent radi test iz početka.

Drugi deo testa ispituje koordinaciju kažiprsta. Koristi se jednostavna kućna naprava koja se sastoji od dva mehanička brojača postavljena na drvenoj ploči na rastojanju od 39 cm. Razdaljina od 39 cm definisana je na osnovu rezultata kinematičkih i kinetičkih ispitivanja koja su ukazala da je to optimalna razdaljina za procenjivanje ciljno-usmerenih pokreta ruku/kažiprsta sa vizuelnom kontrolom (Manto M-U, nepublikovani podaci). Pacijent sedi za stolom naspram ispitivača, a na stolu između njih nalaze se dva brojača (brojevi su okrenuti prema ispitivaču). Pacijent svojim kažiprstom 10 puta naizmenično pritiska dugmiće na brojačima. Merenje vremena počinje kada pacijent pritisne prvo dugme, a završava se kada na drugom brojaču pritisne broj 10. Testiranje se radi jedanput, dominantnom rukom.

$CCFS = \log_{10} (7 + Z \text{ tabla za klinčiće dominantna ruka} / 10 + 4 * Z \text{ klik dominantna ruka} / 10) = gde je$   
 $Z \text{ tabla za klinčiće dominantna ruka} = \text{tabla za klinčiće dominantna ruka} - (13.4 - 0.16 * \text{age} + 0.002 * \text{age}^2)$  i  $Z \text{ klik dominantna ruka} = \text{klik dominantna ruka} - (8 + 0.05 * \text{age})$   
(Srednje normalne vrednosti  $0.85 \pm 0.05$  (0.64–0.94))

## 3.4 Procena težine ekstracerebelarnih simptoma

### 3.4.1 Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju – INAS

Inventar znakova koji ne procenjuje ataksiju (*Inventory of Non-Ataxia Signs – INAS*) (H. Jacobi et al., 2013) pruža strukturisane podatke o neurološkim znacima koji se ne uzimaju u razmatranje pri proceni neurološkog nalaza SARA skalom. Skala se sastoji od 30 tačaka koje predstavljaju različite neurološke znake (ne uzimajući u obzir ataksiju) i različite cerebelarne okulomotorne znake (pitanja: 15, 17, 18, 23, 24). Pitanja 5–14 i 26–29 procenjuju prisustvo neurološkog znaka na osnovu četvorostepene skale (znak: odsutan, blag, umeren, težak), dok su pitanja 1–4 i 5–25 dihotoma. Pored toga, pitanja 5–12 i pitanje 14 se dodatno razlikuju u zavisnosti od dela tela koji je zahvaćen. INAS predstavlja jednostavni kvantitativni skor necerebelarnih znakova. Procenjuje se samo 16 znakova (arefleksija, hiperrefleksija, plantarni odgovor, spasticitet, pareza, amiotrofija, fascikulacije, mioklonus, rigiditet, horeja, distonija, tremor u miru, senzorni simptomi, okulomotorni znaci moždanog stabla, urinarna disfunkcija, kognitivna disfunkcija). Raspon INAS skora kreće se od 0 (odsustvo znakova) do 16 (najviši stepen prisustva ekstracerebelarnih znakova).

### 3.4.2 Skalom za procenu autonomne disfunkcije – SCOPA-AUT

Za identifikaciju i procenu učestalosti autonomnih simptoma kod naše grupe bolesnika, koristili smo upitnik za procenu autonomnih simptoma (SCOPA-AUT) (Visser et al., 2004). Ovaj upitnik se osvrće na 25 pitanja koja su grupisana u 6 autonomnih domena (gastrointestinalni – 7), (urinarni – 6), (kardiovaskularni – 3), (termoregulacija – 4), (pupilomotorni – 1), seksualni (2 pitanja za muškarce, 2 pitanja za žene). Skalu popunjava bolesnik i vrši rangiranje učestalosti javljanja ovih simptoma. Od 0 (nikad) do 3 (često). Najviši skor iznosi 69 (veći skor ukazuje na težu autonomnu disfunkciju).



Neuropsihološko testiranje je obuhvatilo: ispitivanje globalnog kognitivnog funkcionisanja, ispitivano je pet kognitivnih domena sa po najmanje dva neuropsihološka testa: pažnje, pamćenja, vizuprostornih, egzekutivnih i jezičkih funkcija.

### **3.5 Procena kognitivnog statusa**

#### **3.5.1 Skale za globalnu procenu kognitivnog statusa**

Globalne kognitivne funkcije su procenjivane Adenbrukovom skalom za procenu kognitivnih funkcija – revidirana verzija (ACE-R) (Mioshi et al., 2006). Test se sastoji od 5 podskala koje za cilj imaju da procene pažnju i orijentaciju, fluentnost, jezik, vizuospacijalne sposobnosti i verbalno pamćenje. Za procenivanje globalnog funkcionisanja koristili smo ukupan skor.

Pored toga korišćen je i *Mini-Mental State Examination* – (MMSE) (Folstein et al., 1975) koji se vrlo često koristi u raznim oboljenjima u neurologiji i psihijatriji radi brze orijentacije i procene kognitivnog statusa bolesnika.

Učenje i epizodično verbalno pamćenje procenjivani su Testom slobodnog i selektivnog prisećanja (*Free and Cued Selective Reminding Test* – FCSRT) (Buschke, 1984; Grober et al., 1988), upotrebom trenutnog ukupnog prisećanja (ukupan broj tačnih odgovora koji su dobijeni u toku 3 ciklusa učenja), odloženog prisećanja (broj spontano evociranih reči nakon tridesetominutne pauze) i prepoznavanjem (broj prepoznatih reči nakon odlaganja slobodnog i selektivnog prisećanja).

#### **3.5.2 Ispitivanje pažnje**

Pažnja i orijentacija su u studiji ispitivani pomoću različitih testova: a) Test trasiranja puta A (engl. *Trail Making Test A* – TMT-A) (Wolfson and Reitan, 1995) i subtest b) Ponavljanje brojeva iz srpske revidirane verzije Vekslerovog individualnog testa za merenje inteligencije kod odraslih – VITI (Wechsler, 1987). TMT-A omogućava ispitivanje prevashodno pažnje, koncentracije, vizuelno opažanje, vizuo-prostorne funkcije i vizuo-motorne sposobnosti. Ispitanicima se prezentuje 25 brojeva unutar krugova nasumično raspoređenih na listu papira A4 formata. Zadatak je da se neprekidnom linijom spoje krugovi nacrtani na papiru sa brojevima rastućim redosledom u najkraćem vremenskom roku. Skor podrazumeva vreme izraženo u sekundama za koje se završio ceo zadatak. Test Ponavljanja brojeva (VITI) od ispitanika se traži da ponove nizove brojeva koje su neposredno prethodno čuli, unapred (do 9 cifara) i unazad (do 8 cifara), pri čemu se testiranje prekidalo nakon učinjene dve greške istog raspona cifara. Ukupan broj tačnih odgovora konvertovan je u skalirani skor koji je uključen u statističku analizu. Sposobnost računanja je ispitivana pomoću subtesta Računanje, takođe iz testa VITI (Pavlović, 2003), koji se sastoji od niza usmeno postavljenih pitanja počev od najjednostavnijih zadataka prebrojavanja do veoma složenih aritmetičkih zadataka. I u ovom slučaju je za dalju analizu korišten konvertovani (skalirani) rezultat.

#### **3.5.3 Ispitivanje egzekutivnih funkcija**

Ispitivanje egzekutivnih funkcija vršeno je uz pomoć Testa fonemske fluentnosti (FF) (Lezak, 1983) Testa kategorijalne fluentnosti (KF) (Goodglass et Kaplan, 1983), subtesta WMS ponavljanje brojeva – verbalni raspon unazad, Testa ređanja brojeva (engl. *Digit ordering test*, DOT) (Cooper et al., 1991) i Stroop boja i reč testa (SBRT, tačni odgovori, merenje vremena do izvršenja zadatka) (Sajjadi et al., 2013). Test FF meri fonemsku fluentnost, tj. produkciju pojedinačnih reči (imenica) na zadato slovo (u srpskom jeziku S, K i L) u toku jednog minuta, kao i verbalno divergentno mišljenje (Lezak, 1995). Korišćen je i test KF, koji podrazumeva nabranje članova određene pojmovne kategorije, u našem istraživanju kategorije životinja, u toku jednog minuta (Goodglass and Kaplan, 1983). Ovaj test ispituje kategorijalnu fluentnost. Test ređanja brojeva od ispitanika zahteva da isti niz od sedam brojeva koji je prethodno ispitivač pročitao nasumičnim redosledom, ponovi ali u rastućem redosledu, od manjeg ka većem. U analizi su korišćeni ukupan broj tačnih odgovora i najduži ispravno

raspoređen niz. Stroop boja i reč test (SBRT) je izvanredan test za procenu mentalne fleksibilnosti/rigidnosti. SBRT se zasniva na Stroop efektu, odnosno na efektu interference ili ometajućeg dejstva karakteristika stimulusa (reč i boja) koje su u konfliktnom odnosu pri čemu čitanje reči ima ometajući efekat na primarni zadatak – imenovanje boje. Kao parametar je uzeto vreme potrebno za izvršenje zadatka.

### 3.5.4 Procena jezičkih funkcija

Jezičke funkcije ispitivane su pomoć Bostonskog testa imenovanja (Boston Naming Test, BNT) (Kaplan et al., 1978). BNT se primenjuje radi procene konfrontacionog imenovanja, spontano, a u slučaju odsustva odgovora uz davanje pomoći u vidu semantičkog ili fonemskog ključa. Ovaj test je dragocen u otkrivanju a/disnomije, ali zavisi i od očuvanosti vizuelne percepcije.

### 3.5.5 Ispitivanje vizuo-prostornih funkcija

Vizuo-prostorne funkcije ispitivane su Huperovim testom složene vizuelne organizacije (engl. Hooper Visual Organization Test, HVOT) (Hooper, 1958) i subtestom Vizuo-prostorne funkcije iz ACE-R (Mioshi et al. 2006). HVOT je test koji meri sposobnost vizuelne organizacije odnosno prepoznavanja objekata različite kompleksnosti prezentovanih u vidu slika isečenih na delove. Primena testa traje 10 do 15 minuta i on nema posebnu lokalizacionu vrednost. Registruje se broj korektnih odgovora.

## 3.6 Ispitivanje socijalne kognicije

Procenu socijalne kognicije sprovedena je uz pomoć dva testa: Test čitanja misli iz očiju „*Reading the Mind in the Eyes*“ (RMET) i Test Faux Pas priča (*Faux Pas Recognition Test*).

### 3.6.1 Test za prepoznavanje (Faux Pas Recognition Test)

Kršenje društveno prihvatljivog ponašanja (*Faux Pas*) dešava se kada neko kaže nešto neuzimajući u obzir da druga osoba to ne želi da čuje ili da to za nju može biti uvredljivo (Baron-Cohen et al., 1999). U normalnim okolnostima, ljudi su obično u stanju da prepoznaju kršenje ovakvih društvenih normi, te da budu načisto s tim da osoba koja je tako nešto izgovorila nije znala da bi se druga osoba mogla naći uvređenom. Da bi razumeo *Faux Pas*, ispitanik mora da identifikuje pogrešno ponašanje u kontekstu predviđenih međuljudskih interakcija. Događaji koji čine *Faux Pas* nisu predviđeni i ispitanici konstantno porede događaje sa društvenim očekivanjima, dok su u *No Faux Pas* pričama događaji očekivani i zahtevaju mali stepen predviđanja. Za procenjivanje sposobnosti da se prepozna kršenje društveno prihvatljivog ponašanja koristili smo srpsku adaptaciju revidirane verzije *Faux Pas* priča (Baron-Cohen et al., 1999; Đorđević, 2013). Da bismo ustanovili *Faux Pas* potrebno je kognitivno razumevanje netačnih ili pogrešnih uverenja i uvažavanje emotivnog uticaja izjava na sagovornika. Ispitanici su poslušali 20 priča, dok su pred sobom imali svoju kopiju priča kako bi istovremeno i sami mogli da ih čitaju i proveravaju sadržaj. Deset priča je bilo *Faux Pas* (Priče koje sadrže *Faux Pas*), a drugih deset bile su kontrolne priče bez *Faux Pas* (Priče koje ne sadrže *Faux Pas*). Nakon što su poslušali svaku od priča, ispitanici su pitani da li je iko u pričama rekao nešto što nije trebalo da kaže. Kada bi u priči bilo ustanovljeno određeno kršenje prihvatljivog ponašanja, postavljena su dodatna pitanja kako bi se proverilo ispitanikovo razumevanje mentalnog i emotivnog stanja subjekta u priči. Uz priče sa i bez *Faux Pas* priložena su i postavljena pitanja. Posebna evidencija je vođena za: a) pitanja u vezi sa *Faux Pas* u pričama koje sadrže *Faux Pas* (Priče koje sadrže *Faux Pas*); b) kontrolna pitanja o pričama sa *Faux Pas*; c) pitanja u vezi sa *Faux Pas* u kontrolnim pričama i d) kontrolna pitanja u vezi sa kontrolnim pričama. Ovakva evidencija olakšala je praćenje o vrsti grešaka koje su ispitanici pravili, tj. da li su imali više grešaka po pitanju kršenja društveno prihvatljivog ponašanja ili u pogledu kontrolnih pitanja. U slučaju da je na kontrolno pitanje dat netačan odgovor, druge greške u vezi sa konkretnom greškom interpretirane su sa rezervom. Za svako tačno odgovoreno pitanje u *Faux Pas* pričama ispitanik je

dobio 1 poen, što znači ukupno 6 za svaku pravilno identifikovanu *Faux Pas* priču i ukupno 60 za svih 10 priča koje sadrže *Faux Pas*. U slučaju priča koje ne sadrže *Faux Pas*, ispitanik je dobio 2 poena ukoliko je pravilno ustanovio da u priči ne postoji *Faux Pas*. Nakon svake priče postavljena su dva pitanja kako bi se proverilo razumevanje priče. Rezultati su pretvoreni u procenete.

### **3.6.2 Test za prepoznavanje emocija (Reading the Mind in the Eyes Test)**

Za ispitivanje pacijentove sposobnosti da izvede zaključke o duševnim stanjima drugih ljudi koristili smo srpsku adaptaciju revidiranog Testa čitanja misli iz očiju *Reading the Mind in the Eyes Test* (RMET) (Baron-Cohen et al., 2001; Đorđević et al., 2017). Test procenjuje prvi stadijum (automatsko) „mentalizovanje“ i sastoji se od 36 fotografija ljudi sa fokusom na predeo oko očiju, svaki na zasebnom parčetu papira. Ponuđena su četiri prideva koja odgovaraju složenim duševnim stanjima. Zadatak ispitanika bio je da odrede pol ljudi na fotografijama. Takođe se od njih tražilo da odluče koji od ponuđenih prideva najbolje opisuje duševno stanje osobe na slici. Čak i ukoliko bi izgledalo da postoji više od jednog tačnog odgovora, ispitanicima je rečeno da izaberu samo jedan, vodeći računa da pažljivo pročitaju sve četiri reči pre nego što donesu odluku. Iako davanje odgovora nije bilo vremenski ograničeno, ispitanicima je rečeno da zadatak urade u što kraćem vremenskom periodu. Za slučaj da naiđu na nepoznatu reč, ispitanicima je bila dozvoljena upotreba rečnika. Za svaki tačan odgovor ispitanici su dobili po 1 poen. Maksimalan broj poena bio je 36. Rezultat je zatim podeljen maksimalnim brojem poena (36) i potom pretvoren u procenete.

## **3.7 Procena psihijatrijskog statusa**

Psihijatrijska procena obuhvatala je detaljan psihijatrijski intervju baziran na DSM-IV kriterijumima, a koji je sprovodio psihijatar.

### **3.7.1 Procena anksioznosti**

Anksioznost se kod ispitanika ispitivala Hamiltonovom skalom za procenu anksioznosti (HARS) (Hamilton, 1959). Skalu popunjava lekar sa iskustvom vršeći intervju bolesnika, prolazeći kroz 14 simptoma koji se ocenjuju od 0 (nije prisutno) do 4 (izraženo prisustvo). Celokupan skor se kreće od 0 do 56 sa napomenom da su ispitanici definisani kao anksiozni ukoliko je ukupni skor bio  $\geq 13$ .

### **3.7.2 Procena depresivnosti**

Depresivnost je ispitivana Hamiltonovom skalom za procenu depresije uz pomoć 21 pitanja (HDRS) (Hamilton, 1960). HDRS testiranje, sprovodio je iskusan lekar u vidu strukturisanog intervjua. HDRS skor od 0 do 7 označen je kao normalna vrednost, od 8 do 16 kao blaga depresija, od 17 do 23 kao umerena depresivnost, a preko 24 kao teška depresivnost.

### **3.7.3. Procena apatije**

Apatija se procenjivala upotrebom Modifikovane skale za procenu apatije (AS, od engleskih reči *Apathy Scale*) (Starkstein et al., 1992) uz pomoć 14 pitanja. Ukoliko je skor bio  $\geq 14$ , ispitanici su klasifikovani kao apatični.

### **3.7.4 Procena funkcionalnosti**

Skala za globalnu procenu funkcionalnosti (GAF) (Aas, 2011) je numerička skala koju koriste lekari da bi procenili društveno, profesionalno i psihološko funkcionisanje pojedinca pri svakodnevnim aktivnostima. Ukupan skor se kreće od 0 do 100. Visoke vrednosti na skali predstavljaju pojedinca sa minimalnim poteškoćama u svakodnevnom funkcionisanju, dok manje

vrednosti, na donjem delu skale ukazuju na to da pojedinac ima ozbiljne poteškoće i da može predstavljati opasnost za sebe ili druge.

### 3.7.5 Neuropsihijatrijski upitnik

Procena psihijatrijskih simptoma kod naše grupe ispitanika je, pored navedenih upitnika, vršena i Neuropsihijatrijskim upitnikom (NPI – *Neuropsychiatric Inventory*) (Cummings et al., 1994). Ovaj test podrazumeva skorovanje frekvencije i intenziteta simptoma ispitanika i intenziteta stresa negovatelja kroz deset bihevioralnih i dva neurovegetativna domena: sumanute ideje, halucinacije, agitiranost, depresija, anksioznost, euforija, apatija, dezinhibovanost, iritabilnost, poremećaj motorne aktivnosti plus poremećaj spavanja i poremećaj ishrane i apetita. Svi domeni su ocenjeni od 0 do 12 sa ukupnim skorom od 0 do 120. Skorovanje je bazirano na intervjuu sa negovateljem i njegovoj proceni prisustva navedenih simptoma kod bolesnika. NPI je primenjen kod svih ispitanika.

## 3.8 Genetske analize

### 3.8.1 Uzorkovanje materijala i izolacija genomske DNK

Ispitanicima je uzorkovano 5–10 ml venske krvi u epruvete sa antikoagulansima (natrijum-citratom u koncentraciji 0,38% (w/v) ili EDTA od 1,8 mg/1 ml krvi). Molekularno-genetske analize i interpretacija rezultata sprovedene su u Laboratoriji za molekularnu i genetsku dijagnostiku neuroloških oboljenja Klinike za neurologiju, UKCS.

Izolacija genomske DNK iz periferne krvi vršena je metodom baziranom na silikonskim membranama primenom komercijalnog seta *PureLink™ Genomic DNA Mini kit INVITROGEN* (Life Technologies, USA) ili modifikovanom metodom isoljavanja (eng. *salting out*) prema Miller (Miller et al., 1988). Obe metode su bazirane na liziranju limfocita periferne krvi u prisustvu proteinaze K. Kada se koristi komercijalni set, DNK u lizatu se prvo vezuje za silikonsku membranu kolonice, potom se ispira puferima, i potom prečišćavanja eluira sa membrane upotrebom predviđenog pufera ili redestilovane vode. Kod primene metode isoljavanja, DNK iz lizata se oslobađa belančevina primenom saturisanog rastvora soli, koji precipitira etanolom i rastvara se u redestilovanoj vodi.

### 3.8.2 Lančana reakcija polimerizacije – PCR

Lančana polimerizacija (eng. *Polymerase Chain Reaction*, PCR) predstavlja *in vitro* replikaciju i amplifikaciju željenog regiona DNK (Mullis et al., 1986). Region DNK se određuje specifičnim jednolančanim oligonukleotidnim sekvencama suprotne orijentacije – prajmerima. Za PCR reakciju su potrebni i nukleotidi (dATP, dGTP, dCTP, dTTP), joni magnezijuma, pufer i *Taq* polimeraza. Amplifikacija se vrši u 25-40 ponovljenih ciklusa denaturacije DNK, hibridizacije prajmera sa DNK i elongacije.

PCR je primenjen za detekciju trinukleotidnih ekspanzija u intronu gena *FXN* u genetskom testiranju FRDA. Takođe ova metoda je korišćena u prvom koraku analize ciljane mutacije u genu *ANO10*, kao i prilikom potvrde prisustva varijanti u genima *SETX* i *ARSA*.

### 3.8.3 Fluorescentni PCR

Fluorescentni PCR je adaptacija klasične PCR metode u kojoj je jedan od prajmera obeležen fluorescentnom bojom. Na taj način se dobijaju fluorescentno obeleženi PCR produkti koji se mogu analizirati kapilarnom elektroforezom. Time se omogućava precizno utvrđivanje dužina PCR produkata i razdvajanje fragmenata sa rezolucijom od jednog baznog para.

Primenom fluorescentnog PCR su analizirani trinukleotidni ponovci u genima *ATXN1*, *ATXN2* i *ATXN7*.

### 3.8.4 Direktno sekvenciranje

Direktnim sekvenciranjem je moguća detekcija pojedinačnih nukleotidnih varijanti (eng. *Single Nucleotide Variants*, SNVs), kao i malih insercija i delecija, tako što se utvrđuje tačan redosled nukleotida u molekulu DNK. Predstavlja modifikovanu metodu terminacije sinteze DNK po Sangeru (Sanger et al., 1977) s tim što se za terminaciju sinteze koriste dideoksiribonukleotid trifosfati obeleženi različitim fluorescentnim bojama. Proces je baziran na PCR amplifikaciji gde se kao matrica koristi već umnožen PCR produkt. Koristi se jedan prajmer, polimeraza i smeša 2'-deoksiribonukleotid-trifosfata (dATP, dGTP, dCTP i dTTP) i nakon reakcije se dobija smeša fragmenata različitih dužina.

Direktnom sekvenciranju prethodi enzimsko prečišćavanje u cilju odstranjivanja neugrađenih nukleotida, prajmera i ostalih komponenti PCR smeše koji mogu remetiti uspešnost reakcije i tačnost rezultata. Nakon direktnog sekvenciranja se vrši precipitacija, kao priprema za kapilarnu elektroforezu.

Primenom direktnog sekvenciranja je ciljano analizirano prisustvo delecije 2 nukleotida u genu *ANO10*, kao i detekcija ciljanih varijanti u genima *SETX* i *ARSA* radi potvrde rezultata dobijenih sekvenciranjem nove generacije.

### 3.8.5 Analiza PCR produkata

#### 3.8.5.1 Elektroforeza na agaroznom gelu

Prisustvo ekspanzija u genu *FXN* je detektovano primenom horizontalne elektroforeze na agaroznom gelu, gde pod uticajem električnog polja, naelektrisani fragmenti DNK prelaze različite putanje za isto vreme. Time se fragmenti DNK razdvajaju prema svojoj dužini i veličina se okvirno određuje poređenjem sa markerom koji sadrži smešu većeg broja DNK fragmenata poznatih dužina. Za vizuelizaciju uzoraka koristi se DNK intrekalirajuće jedinjenje koje pod uticajem UV svetlosti fluorescira.

Na ovaj način je i proveravana uspešnost PCR reakcije u procesu prečišćavanja produkata i pripreme za direktno sekvenciranje.

#### 3.8.5.2 Kapilarna elektroforeza

U procesu kapilarne elektroforeze koriste se tanke kapilare ispunjene polimerom i razdvajaju se fragmenti po dužini sa rezolucijom od samo jednog baznog para. Kapilarna elektroforeza svih uzoraka vršena je na aparatu ABI Prism 3500 Genetic Analyzer (*Life Technologies*, SAD). Kapilarne elektroforeze je automatizovana i sprovodi se na aparatu koji se zove automatski DNK sekvenator. Fragmenti se inicijalno razdvajaju tokom procesa elektroforeze a kroz kapilaru brže putuju kraći fragmenti. Putujući fragmenti su označeni fluorescentnim bojama, u onom delu kapilare koji je predodređen za detekciju, boja postaje ekscitovana upravo pod dejstvom laserskih zraka i emituje se svetlost odgovarajuće talasne dužine specifične za tu boju. Svetlost koja se emituje biva detektovana CCD kamerom (eng. *charge-coupled device* – CCD), a dobijeni podaci se obrađuju automatski uz pomoć odgovarajućeg softvera. Navedena metoda se koristi za fragmentnu analizu koja služi za definisanje tačne dužine analiziranog segmenta, kao i za određivanje tačnog redosleda nukleotida analizirane sekvence (DNK sekvenciranje).

##### 3.8.5.2.1 Fragmentna analiza

Za fragmentnu analizu se koriste produkti fluorescentnog PCR koji se pomešaju sa fluorescentno obeleženim standardom za veličine fragmenata. Smeša se analizira kapilarnom elektroforezom tako što automatski sekvenator detektuje redosled fluorescentnih signala. Obradom podataka u softveru GeneMapper™ verzija 4.1 (*Applied Biosystems*, SAD) se porede ispitivani

fragmenti sa standardom i određuje veličina fragmenta i broj trinukleotidnih ponovaka karakterističnih za SCA1, SCA2 i SCA7.

### **3.8.5.2.2 DNK sekvenciranje**

Za analizu sekvenci se koriste produkti reakcije direktnog sekvenciranja i nakon primarne analize na automatskom sekvenatoru, dalje su analizirani softverom Sequencer 4.10.1 Demo (proizvođač *Gene Codes Corporation*, SAD) i poređeni sa drugim analiziranim sekvencama i referentnim sekvencama preuzetim iz Ensemble baze podataka (<http://www.ensembl.org/index.html>). Detektovane varijante su pretraživane u dostupnim bazama podataka u cilju utvrđivanja njihove patogenosti.

### **3.8.6 Sekvenciranje nove generacije**

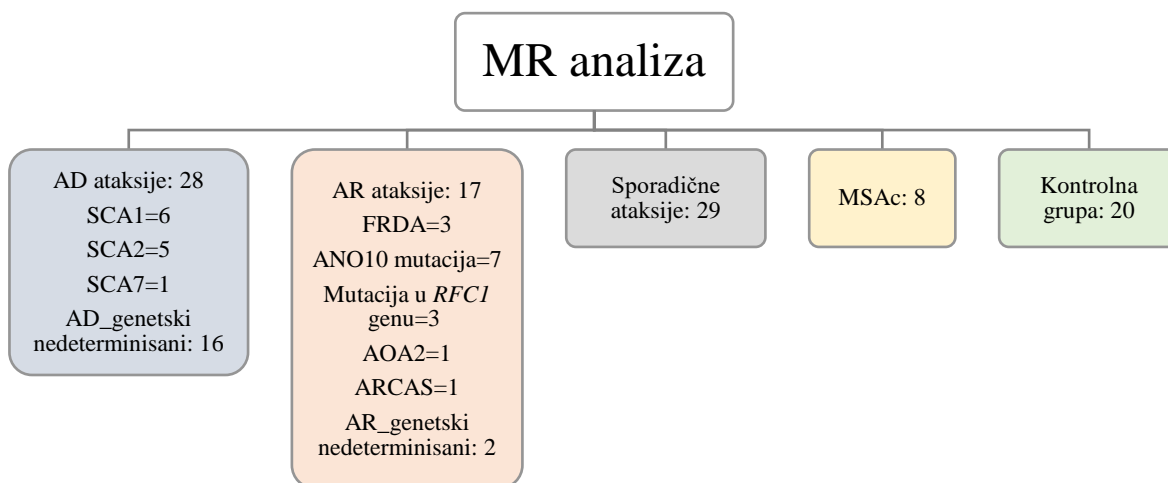
Sekvenciranje nove generacije (eng. *Next Generation Sequencing* – NGS) je metoda koja vrši masivno, paralelno sekvenciranje velikog broja fragmenata DNK. U ovoj studiji je korišćen panel koji obuhvata kodirajuće regione 4813 gena od kliničkog značaja (*TruSight One Sequencing Panel*, *Illumina*, SAD) i omogućava detekciju SNV, malih delecija i insercija. Tri osnovna koraka u analizi su formiranje biblioteke DNK, sekvenciranje na aparatu MiSeq i analiza i interpretacija rezultata. Ovom metodom su detektovane varijante u genima *SETX* i *ARSA* koje su naknadno potvrđene direktnim sekvenciranjem kod probanada i članova porodica.

## **3.9 Analiza snimaka dobijenih MR pregledom**

Nakon isključivanja simptomatskih uzroka ataksija, upotrebom konvencionalnog MR, sprovođenja diferencijalno-dijagnostičkog postupka i definisanja različitih formi degenerativnih ataksija od kojih su neke definisane tek nakon pristiglih rezultata genetskih ispitivanja sprovedeno je dopunsko ispitivanje u vidu multiparametarske MR analize – *postprocesing* strukturne MR.

### **3.9.1 Multiparametarska MR analiza u diferencijalnoj dijagnozi DCA**

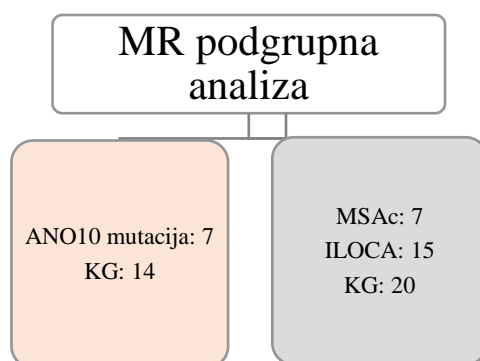
Od ukupno 107 ispitanika iz spektra DCA kod 96 bolesnika je urađena konvencionalna MR mozga. Zbog apsolutnih kontraindikacija, MR mozga nije urađen kod 11 bolesnika, naime dva bolesnika su imala pejsmejker, 6 bolesnika je imalo metalno strano telo, a tri bolesnika je prijavilo klaustrofobiju. Nakon sagledavanja snimaka, iz kohorte je isključeno dodatnih 13 bolesnika zbog artefakata i tehničke manjkavosti snimaka tokom segmentiranja cerebeluma, te je konačan broj ispitanika za multiparametarsku MR analizu činilo 82 bolesnika. KG sačinjavalo je 20 ispitanika koji su bili upareni po polu i starosti sa bolesnicima (Shema 7).



**Shema 7.** MR analiza ispitanika iz spektra DCA

AD=autozomno dominantne, SCA=spinocerebelarne, AR=autozomno recesivne, FRDA=Fridrajhova ataksija, AOA2=ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2, ARSACS=autozomno recesivna spastična ataksija Charlevoix-Saguenay, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip

Nakon MR dijagnostike cele grupe ispitanika pristupilo se podgrupnoj analizi u koju su uključeni ispitanici sa MSAc, ILOCA i ispitanici sa ANO10 mutacijom. Grupa ispitanika je prikazana na Shemi 8.



**Shema 8.** MR analize podgrupa (ANO10 mutacija i KG; MSAc i ILOCA)

KG=kontrolna grupa, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, ILOCA= idiopatska ataksija sa kasnim početkom

### 3.9.2 Tehnički parametri MR

Pregled MR mozga je realizovan na aparatu jačine 1,5 T (Philips Medical Systems, Achieva), a primenjene su sledeće MR sekvence:

1. Dual-eho (DE) spin-eho (SE) sa sledećim parametrima: vreme repeticije (TR) 3125 ms, vreme eha (TE) 20/100 ms, dužina eho voza 6, broj aksijalnih preseka 44, debljina preseka 3 mm, veličina matrice 256×247, polje snimanja (FOV) 240 mm<sup>2</sup>;

2. Trodimenzionalna (3D) T1- weighted TFE (Turbo field echo) sekvenca sa smerom faze anteriorno-posteriorno i sledećim parametrima: TR 7,34 ms, TE 3,398 ms, flip angle 8°, veličina matrice 256×256×180, FOV 256×256 mm<sup>2</sup>;

3. Pulsed gradient SE single shot echo-planar sekvenca sa sledećim parametrima: TR 6715 ms, TE 86 ms, FA 90°, veličina matrice 112×110, FOV 224x220 mm<sup>2</sup>, broj susednih aksijalnih preseka

50, debljina preseka 2,6 mm; korišćeni su difuziono-kodirani gradijenti primenjeni u 65 nekolinearnih pravaca (b faktor 1000 s/mm<sup>2</sup>, sedam preseka).

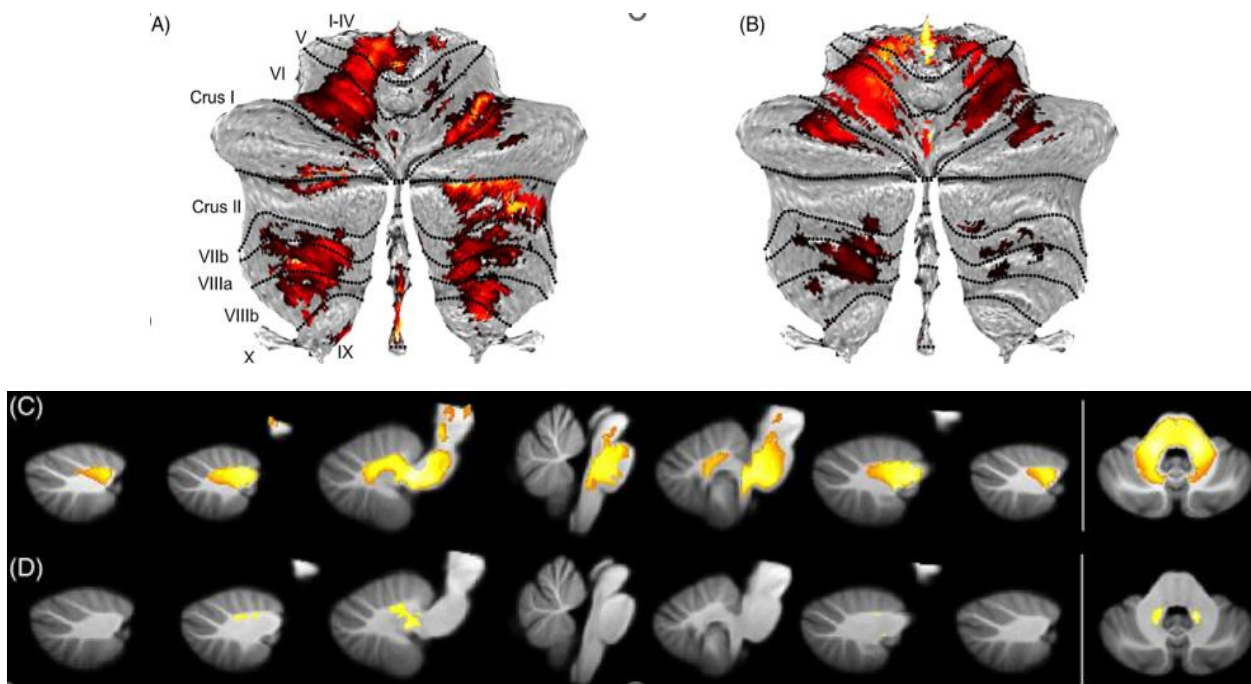
### 3.9.3 Analiza snimaka dobijenih MR pregledom

Analizu snimaka su vršili iskusni istraživači na Naučnom institutu „San Raffaele“ u Milanu, neznajući kojoj grupi pripada ispitanik, ekperimentalnoj ili kontrolnoj, niti su raspolagali podacima o demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika

### 3.9.4 SUIT (Spatially unbiased infratentorial template) malog mozga

T1- *weighted* slike svih ispitanika podvrgnute su dvema različitim analizama: morfometriji celog mozga zasnovanoj na vokselima (*Voxel-based morphometry* – VBM) i analizi usmerenoj na sam cerebelum koja koristi *spatially unbiased infratentorial template* – SUIT toolbox. Radi utvrđivanja razlika u zapremini supratentorijalne SM među ispitivanim grupama koristili smo konvencionalna VBM i to upotrebom SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), *Welcome Trust Centre for Neuroimaging*, London). Radi utvrđivanja razlike u SM i BM u infratentorijalnim strukturama između različitih grupa ispitanika korišćena je SUIT alatka u SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), *Welcome Trust Centre for Neuroimaging*, London) Slika 15 (A–D).

Zapremina sive mase ekstrahovana je automatski propagacijom atlasa i *label fusion* strategijom zasnovanom na šablonu ljudskog cerebeluma i probabilističkom atlasu (SUIT), koji sadrži lobuse cerebeluma (I–IV, V, VI, VIIa, VIIb, Crus I, Crus II, VIIIa, VIIIb, IX and X), vermisi i duboka jedra (*n. dentatus*, *n. interpositus* i *n. fastigii*) (Diedrichsen et al., 2011, 2009).



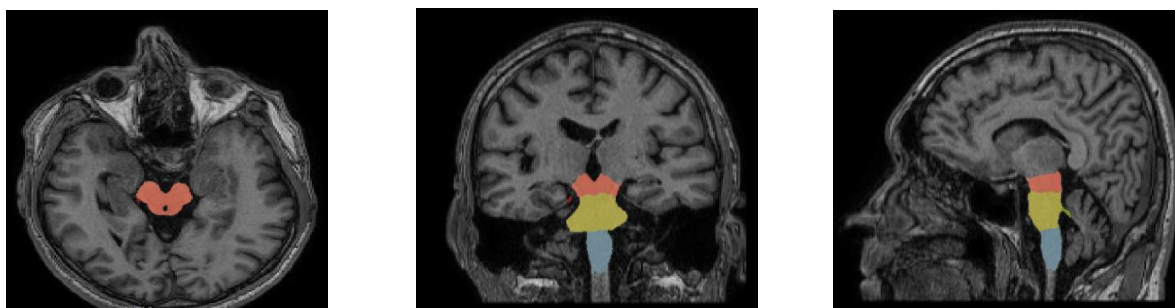
**Slika 15.** (A–D) Atrofija SM cerebelarnu kod MSAC. (B) Atrofija SM kod ILOCA. (C) Atrofija BM prikazana na 7 sagitalnih i jednom aksijalnom preseku kod MSAC. (D) Atrofija BM kod ILOCA. [Boje se mogu videti na [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

Cerebelum je izolovan iz 3DT1- *weighted* slika (Diedrichsen, 2006; Diedrichsen and Zotow, 2015). Segmentovane mape SM i BM cerebeluma su zatim normalizovane upotrebom SUIT atlas šablona. Kako bi se sačuvala pojedinačne varijacije o informacijama o lokalnom volumenu, segmentovane i normalizovane slike su modulirane nelinearnim deformacionim poljima. Nakon modulacije, slike su izoštrene pomoću Gausovog jedra širine od 4mm.



### 3.9.5 Analiza zapremine moždanog stabla

Za segmentaciju četiri različite strukture moždanog stabla iz 3DT1 snimka, a to su produžena moždina, pons, srednji mozak i gornji cerebelarni pedunkul (GCP) [10.1016/j.neuroimage.2015.02.065] korišćen je Bajesov algoritam za segmentaciju u koji je implementiran paket za analiziranje dobijenih slika *FreeSurfer suite* verzija 6.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Zapremina moždanog stabla pomnožena je sa faktorom normalizacije izvedenim iz SIENAx (deo FSL; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/sienax/index.html>) kako bi se ispravila razlika u veličini glave ispitanika.



*Slika 16. (A–C): Volumetrija moždanog stabla i GCP upotrebom Freesurfer Brainstem Substructure Tool*

### 3.9.6 TBSS (Tract-based spatial statistics) analiza

DT MR analiza je sprovedena uz pomoć FSLv4.1 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), a dobijeni snimci DT MR su morali biti korigovani zbog distorzija izazvanih vrtložnim strujama i zabeleženi su na ne-difuzionoj zapremini ( $b=0$ ) sa 6 stepeni slobodne transformacije radi korekcije zbog potencijalnog pomeranja glave. Difuzioni tenzor (DT) je procenjivan vokal po vokal uz pomoć *DTI fit toolbox*, koji je deo *FMRIB Diffusion Toolbox*, u sklopu FSL a računati su različiti parametri difuzivnosti: aksijalna difuzivnost (axD), radijalna difuzivnost (raD), srednja difuzivnost (*MD-mean diffusivity*) i mape frakcione anizotropije (FA) (Pierpaoli et al., 1996).

Za potrebe kliničke studije korišćena je TBSS verzija 1,2 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/index.html>) (Pierpaoli et al., 1996). FA zapremine su podešene prema posebnom protokolu i prema standardizovanom prostoru: za ciljnu FA sliku je izabrana standardizovana slika prostora FMRIB58 FA i nelinearna transformacija koja mapira FA svakog ispitanika na ciljnu sliku uz pomoć *FMRIB's Non-linear Image Registration Tool*. Poravnanjem slika svih učesnika kreirana je usrednjena slika FA čime je formiran skelet FA koji zapravo predstavlja puteve BM koji su zajednički za sve ispitanike (Smith et al., 2006). Isključeni su vokseli sa malom FA postavljanjem praga FA skeleta na 0,2 za koje se smatra da verovatno sadrže cerebrospinalnu tečnost ili sivu masu. Na ovaj zajednički skelet projektovani su individualni MD, axD, raD i FA podaci.

### 3.10 Ispitivanje kvaliteta života

Za procenu kvaliteta života (QoL) korišćena je srpska validirana verzija upitnika SF-36 (<http://www.proqolid.org>). SF-36 obuhvata osam domena zdravlja, četiri za fizički i četiri za mentalni status, koji se odnose na procenu stepena dnevnih aktivnosti, emotivnog funkcionisanja, bola, zamora, socijalne angažovanosti i procene doživljaja sopstvenog zdravlja. Supskale ovog upitnika su fizičko funkcionisanje, fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti, telesni bol, opšte zdravlje, vitalnost, socijalno funkcionisanje, emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti i mentalno zdravlje. Ukupan skor kreće se od 0 poena (najlošije procenjeno zdravlje) do 100 poena

(najbolje procenjeno zdravlje). Pomenuti supskorovi su objedinjeni u dva glavna skora: fizički kompozitni skor (PCS) i mentalni kompozitni skor (MCS). Vrlo niske vrednosti PCS ukazuju na značajnu funkcionalnu onesposobljenost, zamorljivost, kao i na postojanje telesnog bola.

Niske vrednosti MCS odražavaju prisustvo psiholoških poremećaja i izraženu socijalnu onesposobljenost uzrokovanu emocionalnim problemima.

Ukupni SF-36 skor podrazumeva zbir svih osam domena zdravlja.

### **3.11 Statistička obrada podataka**

Za opisivanje karakteristika ispitivane grupe korišćene su metode deskriptivne statistike (proporcija, srednja vrednost, standardna devijacija, koeficijent varijacije). Za međusobno poređenje dve grupe korišćene su sledeće metode:  $\chi^2$  test za nominalne i ordinalne varijable, Mann-Whitneyev U-test za kontinuirane neparametarske varijable i Studentov t-test za kontinuirane parametarske varijable. Za komparaciju više grupa korišćena je parametarska ANOVA ili neparametarska ANOVA (Kruskal-Wallisov test). Za određivanje povezanosti među varijablama primenjen je Spearmanov test korelacije za neparametarske i Pearsonov test korelacije za parametarske podatke. Za merenje prediktivnih vrednosti pojedinih faktora uz isključivanje pridruženih varijabli korišćena je multivarijantna regresiona analiza. U statističkoj obradi podataka korišćen je statistički program SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, U.S.A). Nivo verovatnoće  $<0.05$  je smatran značajnim.

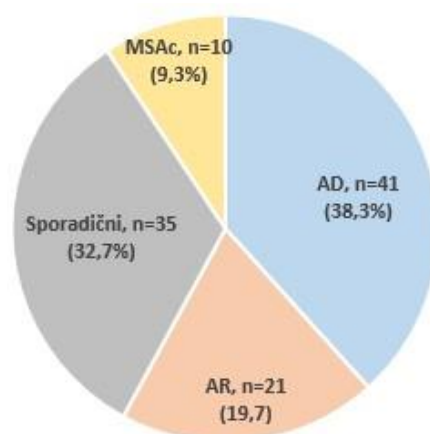
#### **3.11.1 Statistička analiza za strukturne neurovizuelizacione metode**

Demografski, klinički podaci kao i postignuća na kognitivnim testovima upoređivani su između cerebelarnih ataksija i KG. Analiza varijanse (ANOVA) sa post hoc testiranjem (Bonferoni) korišćena je za kontinuirane varijable, dok je za kategorijalne varijable korišćen Hi-kvadrat test. P-vrednost manja od 0,05 smatrala se statistički značajnom. Statistička analiza izvedena je korišćenjem R softvera. Testiranje razlike vrednosti VBM i SUI VBM među grupama vršeno je primenom ANCOVA modela uz kontrolu na starost, pol i ukupnu intrakranijalnu zapreminu, a nivo značajnosti je podešen na  $p<0,05$  uz korišćenje Family-wise post hoc testiranja. Razlike u zapreminama struktura moždanog stabla među grupama testirane su upotrebom ANCOVA modela uz kontrolu starosti i pola kao potencijalnih pridruženih varijabli, sa nivoom značajnosti  $p<0,05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika spektra DCA

Našim istraživanjima obuhvaćeno je 107 ispitanika sa dijagnozom iz spektra DCA. Najveći broj ispitanika imao je dominantan ili „naizgled dominantan“ vid nasleđivanja – AD (41 ili 38,3%), zatim je sledila grupa ispitanika sa sporadičnim ataksijama (35 ili 32,7%), potom grupa ispitanika sa recesivnim ili „naizgled recesivnim“ tipom nasleđivanja – AR (21 ili 19,7%) a najmanje ispitanika pripadalo je grupi MSAc (10 ili 9,3%) (Slika 17).



**Slika 17.** Distribucija ispitanika prema tipu ataksija iz spektra DCA

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije,  
MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip

#### 4.1.1 Demografske karakteristike ispitanika iz spektra DCA

Od ukupno 107 ispitanika 59 (55,1%) su bili muškarci a 48 (44,9%) su bile žene. Žene su bile mlađe ( $p<0,05$ ), obolele su u ranijoj životnoj dobi u odnosu na muškarce ( $p<0,01$ ), a međusobno se nisu razlikovali po trajanju bolesti ( $p=0,20$ ). Ostale demografske karakteristike ispitanika su date u Tabeli 8.

**Tabela 8.** Demografske karakteristike ispitanika iz spektra DCA (prosečne vrednosti)

	Uzorak studije	Muškarci	Žene	p
n (%)	107 (100,0)	59 (55,1)	48 (44,9)	
Uzrast (godine)	47,5±12,4	49,5±12,2	44,9±12,1	<0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,5±3,2			
Godine obrazovanja	11,7±2,5			
Zaposleni	33 (30,8%)			
Nezaposleni	56 (52,3%)			
Penzionisani	18 (16,8%)			
U braku	64 (59,8%)			
Sa decom	63 (59,4%)			
Broj desnorukih	103 (96,3%)			

Uzrast na početku bolesti	35,4±16,1	38,7±11,0	31,3±13,6	<b>&lt;0,01</b>
Trajanje bolesti (godine)	12,1±9,9	11,0±10,4	13,5±9,2	0,20

BMI=indeks telesne mase, p<0,05 statistički značajna razlika, p<0,01 statistički visoko značajna razlika

U Tabeli 9 su prikazane ostale demografske karakteristike 107 ispitanika prema tipu ataksija. Ispitanici sa različitim tipovima ataksija se nisu međusobno razlikovali po polu, bračnom statusu, broju dece i dominantnoj ruci (p>0,05). Ispitanici pojedinih tipova DCA su se međusobno razlikovali po obrazovanju (p=0,008), značajno viši nivo obrazovanja imali su ispitanici sa sporadičnom ataksijom u odnosu na AD ataksije (p<0,05) i AR ataksije (p<0,01) (podaci nisu prikazani).

**Tabela 9. Demografske karakteristike ispitanika prema tipovima DCA**

	AD (n=41)	AR (n=21)	Sporadični (n=35)	MSAc (n=10)	Ukupno (n=107)	p
Pol (%)						
Muškarci	22(53,7)	11 (52,4)	18 (51,4)	8 (80)	59 (55,1)	0,424
Žene	19(46,3)	10 (47,6)	17 (48,6)	2 (20)	48 (44,9)	
BMI	23,9±3,1	22,5±2,8	23,4±3,3	24,6±4,2	23,5±3,2	0,279
Obrazovanje (godine)	11,5±2,3	10,3±3,3	12,5±2,1	12,2±1,4	11,7±2,5	<b>0,008<sup>a</sup></b>
Zaposlenost (%)						
Zaposlen	16 (39)	2 (9,5)	11 (31,4)	4 (40,0)	33 (30,8)	0,137
Nezaposlen	21 (51,2)	13 (61,9)	19 (54,3)	3 (30,0)	56 (52,3)	
Penzionisan	4 (9,8)	6 (28,6)	5 (14,3)	3 (30,0)	18 (16,8)	
Bračni status (%)						
Neudata/neoženjen	12 (29,3)	8 (38,1)	10 (28,6)	0 (0,0)	30 (28,0)	0,399
Udata/oženjen	22 (53,7)	12 (57,1)	21 (60,0)	9 (90,0)	64 (59,8)	
Razveden/a	5 (12,2)	1 (4,8)	4 (11,4)	1 (10,0)	11 (10,3)	
Udovac/ica	2 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	
Deca (%)						
Bez dece	14 (35,0)	10 (47,6)	16 (45,7)	3 (30,0)	43 (40,6)	0,348
Jedno	8 (20,0)	1 (4,8)	6 (17,1)	0 (0,0)	15 (14,2)	
Dvoje	14 (35,0)	9 (42,9)	13 (37,1)	6 (60,0)	42 (39,6)	
Troje	4 (10,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (10,0)	6 (5,7)	
Dominanta ruka (%)						
Desna	40 (97,6)	21 (100,0)	33 (94,3)	9 (90,0)	103 (96,3)	0,479
Leva	1 (2,4)	0 (0,0)	2 (5,7)	1 (10,0)	4 (3,7)	

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, <sup>a</sup> signifikantne razlike između AR i sporadičnih ataksija

#### 4.1.2 Demografske karakteristike negovatelja ispitanika iz spektra DCA

U Tabeli 10 prikazane su demografske karakteristike negovatelja ispitanika iz spektra DCA.

**Tabela 10. Demografske karakteristike negovatelja ispitanika iz spektra DCA**

Uzrast	$\bar{X}\pm SD$	min - max		
	53,1±13,1	21 - 80		
Pol	Muški	Ženski		

n	31	76		
Struktura (%)	28,8	71,2%		
Rodbinske veze	Bračni partner	Roditelji	Deca	Brat ili sestra
n	67	30	7	3
Struktura (%)	62,6	28,0	6,5	2,8

SD=standardna devijacija,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina

#### 4.1.3 Kliničke karakteristike ispitanika iz spektra DCA

Prosečan uzrast ispitanika u vreme istraživanja i na početku bolesti prema tipu DCA su prikazani u Tabeli 11.

**Tabela 11.** Prosečne vrednosti i poređenje uzrasta u trenutku istraživanja i na početku bolesti prema tipu DCA

n	Prosečan uzrast u vreme istraživanja	Prosečan uzrast na početku bolesti	Spektar DCA	Prosečan uzrast na početku bolesti			
				AD	AR	Sporadični	MSAc
41	46,1±10,9	34,7±11,9	AD	x	<b>0,005*</b>	0,578	< <b>0,001</b> <sup>+</sup>
21	44,6±12,1	24,4±15,5	AR		x	<b>0,008*</b>	< <b>0,001</b> <sup>+</sup>
35	47,2±13,7	36,6±16,5	Sporadični			X	< <b>0,001</b> <sup>+</sup>
10	60,0±5,1	57,1±5,8	MSAc				X
107	47,5±12,4	35,4±16,1	Ukupan uzorak				

DCA=degenerativne cerebelarne ataksije, AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, \* statistički visoko značajna razlika između AR ataksija i ostalih tipova ataksija, + statistički visoko značajno razlika između MSAc i ostalih tipova ataksija

Ispitanici sa AD ataksijom i sporadičnim ataksijama se nisu međusobno razlikovali po aktuelnom uzrastu i uzrastu na početku bolesti ( $p=0,578$ ), dok su ispitanici sa AR ataksijom bili značajno mlađi ( $p=0,005$ ), a ispitanici iz grupe MSAc značajno stariji na početku bolesti ( $p<0,001$ ) u odnosu na ostale tipove ataksija (Tabela 11). U našoj kohorti najmlađi bolesnik je imao 2 godine na početku bolesti i bolovao je od AR ataksije – ARSACS, koji je ujedno imao i najduže trajanje bolesti, dok je najstariji ispitanik na početku bolesti imao 68 godina i pripadao je grupi MSAc.

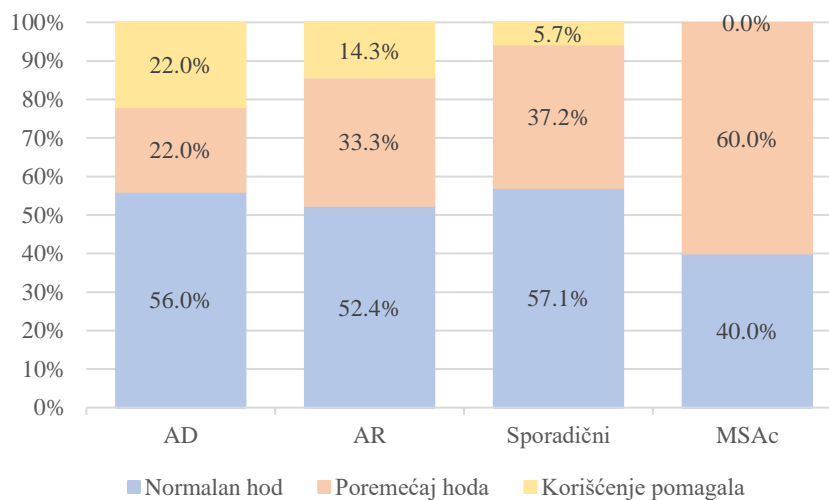
Prosečna dužina trajanja bolesti se značajno razlikovala između četiri tipa ataksija ( $p<0,001$ ) (Tabela 12). Najkraću prosečnu dužinu trajanja bolesti imali su ispitanici iz grupe MASc ( $2,9\pm 1,8$ ), a najdužu ispitanici sa AR ataksijama ( $20,0\pm 11,5$ ). Rezultati su prikazani u Tabeli 12.

**Tabela 12.** Prosečna dužina trajanja bolesti i poređenje ispitanika iz spektra DCA

n	Prosečna dužina trajanja bolesti	Spektar DCA	Prosečna dužina trajanja bolesti			
			AD	AR	Sporadični	MSAc
41	11,5±7,8	AD	x	<b>0,001</b>	0,754	< <b>0,001</b>
21	20,0±11,5	AR		x	<b>0,001</b>	0,692
35	10,7±9,5	Sporadični			x	<b>0,002</b>
10	2,9±1,8	MSAc				x
107	12,1±9,9	Ukupan uzorak				

DCA=degenerativne cerebelarne ataksije, AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip  
 $p < 0,05$  – statistički značajna razlika,  $p < 0,01$  – statistički visoko značajna razlika

Od 107 ispitanika 105 je imalo postepen početak i sporoprogresivan tok bolesti. Van ove grupe se nalaze dva ispitanika, koji pripadaju grupi sporadičnih ataksija i imaju stacionaran tok bolesti. U celom uzorku 58 (54,2%) ispitanika je imalo normalan hod, 35 (32,7%) je imalo otežan hod, a 14 (13,1%) je zahtevalo perzistentu pomoć pri hodu ili je izgubilo sposobnost hoda. Struktura bolesnika iz spektra DCA prema tipu ataksija i stadijumu bolesti prikazana je na Slici 18.



**Slika 18.** Struktura bolesnika iz spektra DCA prema stadijumu bolesti

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije,  
 MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip

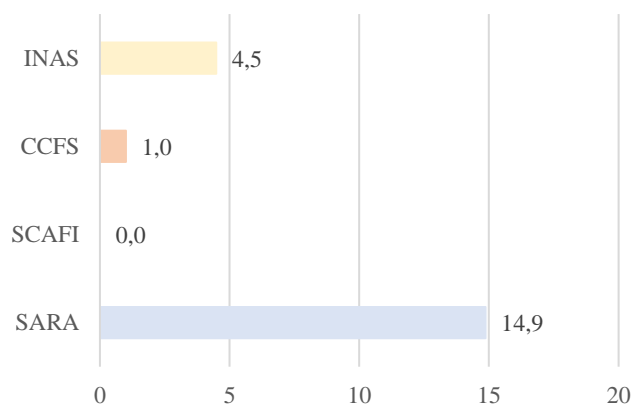
Podaci o vremenu do korišćenja pomagala pri hodu i invalidskih kolica ispitanika iz spektra DCA prikazani su u narednoj tabeli (Tabela 13). Prosečno vreme od početka bolesti do korišćenja pomagala pri hodu bilo je  $8,7 \pm 6,5$  godine za svih 107 ispitanika, a prosečno vreme do korišćenja invalidskih kolica bilo je  $12,4 \pm 5,9$  godina.

**Tabela 13.** Korišćenje pomagala pri hodu i invalidskih kolica ispitanika iz spektra DCA

Tip	n	Broj i % bolesnika koji su koristili pomagala pri hodu	Prosečno vreme do korišćenja pomagala pri hodu	Broj i % bolesnika koji su koristili invalidska kolica	Prosečno vreme do korišćenja invalidskih kolica
AD	41	17 (41,5%)	$10,1 \pm 6,7$	9 (22,0%)	$10,5 \pm 4,6$
AR	21	10 (47,6%)	$13,3 \pm 7,4$	3 (14,3%)	$18,3 \pm 8,3$
Sporadični	35	15 (42,9%)	$6,6 \pm 4,0$	2 (5,7%)	$12,5 \pm 0,7$
MSAc	10	6 (60,0%)	$2,4 \pm 1,8$	0 (0,0%)	-
Ukupno	107	48 (44,9%)	$8,7 \pm 6,5$	14 (13,1%)	$12,4 \pm 5,9$

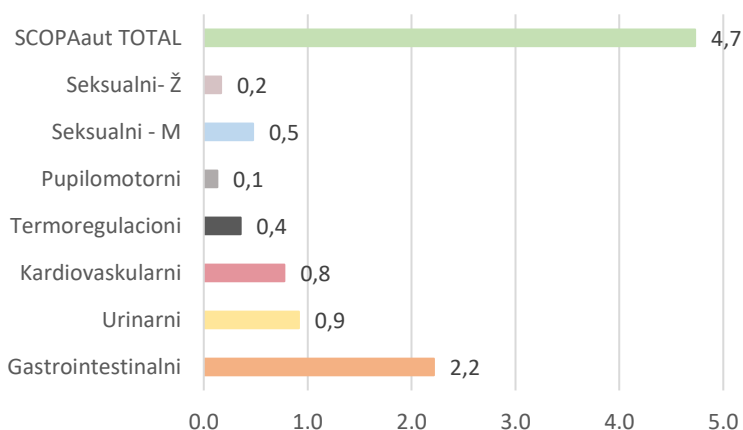
AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip. Napomena: jedna ispitanica je na početku bolesti odmah počela da koristi invalidska kolica, bez prethodnog korišćenja drugih pomagala.

Grafički prikaz najvažnijih kliničkih skorova ispitanika iz spektra DCA je dat na Slikama 19 i 20.



**Slika 19.** Prosečni skorovi za INAS, CCFS, SCAFI i SARA

SARA=Skala za kliničku procenu ataksije, SCAFI=Funkcionalni indeks za spinocerebelarnu ataksiju, CCFS =Kompozitni skor za procenu težine ataksije, INAS=Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju

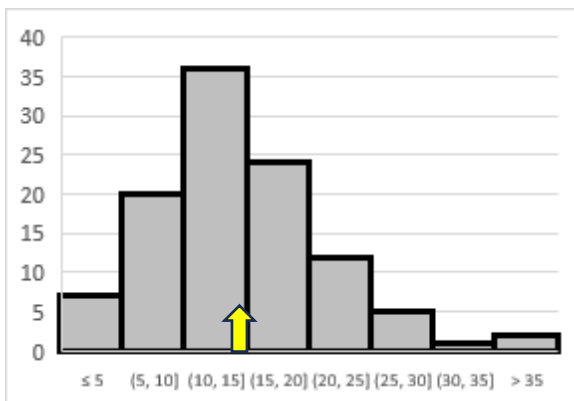


**Slika 20.** Prosečni skorovi za SCOPA-AUT domene i SCOPA-AUT TOTAL za ispitanike iz DCA spektra

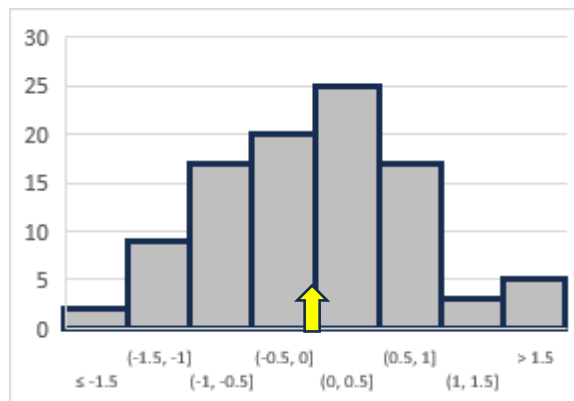
SCOPA-AUT=Skala za procenu autonomne disfunkcije, Ž=ženski pol, M=muški pol

Na Slikama 21–32 prikazane su distribucije različitih kliničkih skorova ispitanika. Tri skora SARA, SCAFI, CCFS, predstavljaju distribuciji cerebelarnih, INAS distribuciju necerebelarnih znakova, a SCOPA-AUT TOTAL i SCOPA-AUT domeni predstavljaju distribuciju znakova autonomne disfunkcije ispitanika iz spektra DCA.

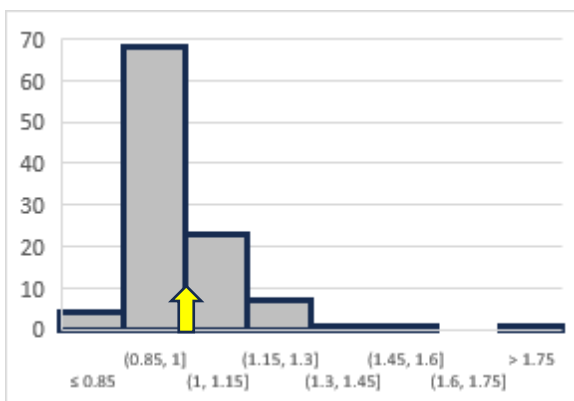




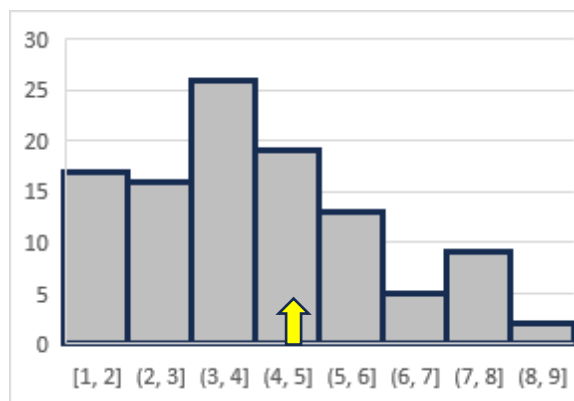
Slika 21. Distribucija učestalosti SARA skorova



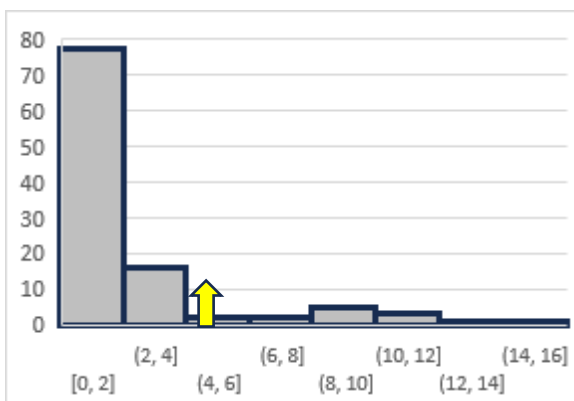
Slika 22. Distribucija učestalosti SCAFI skorova



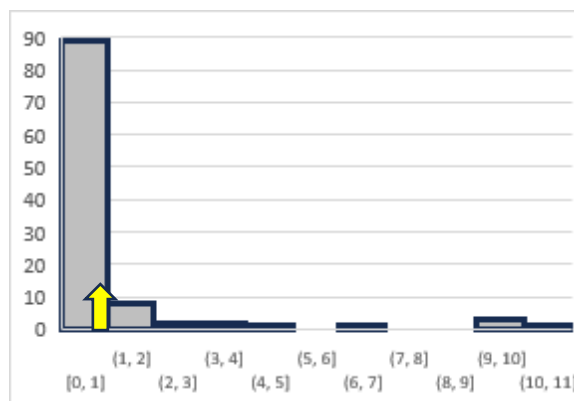
Slika 23. Distribucija učestalosti CCFS skorova



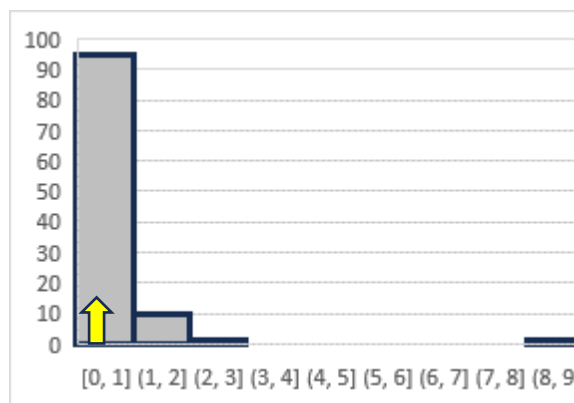
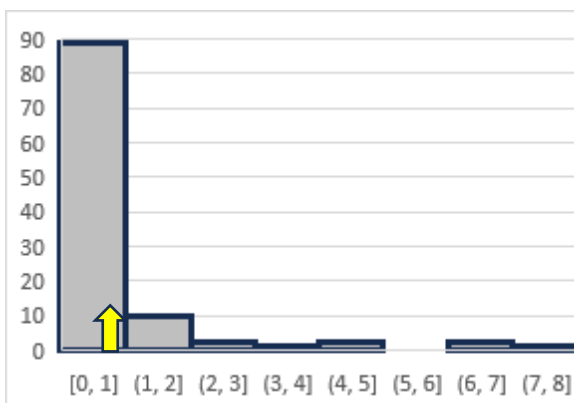
Slika 24. Distribucija učestalosti INAS skorova



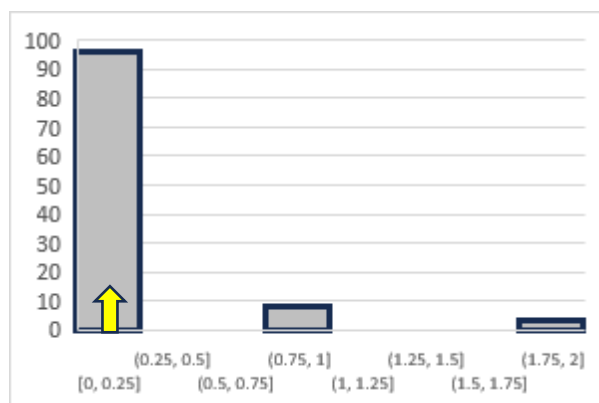
Slika 25. Distribucija učestalosti gastrointestinalnih skorova



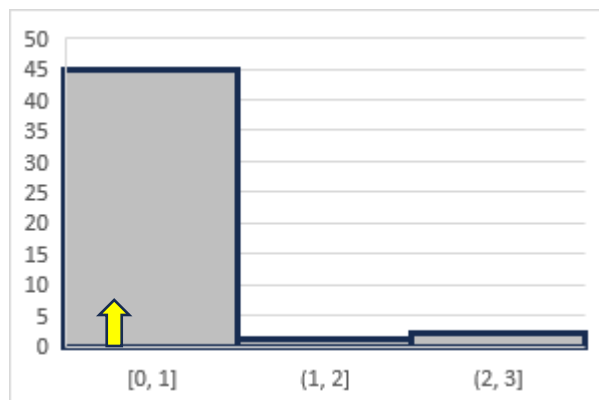
Slika 26. Distribucija učestalosti urinarnih skorova



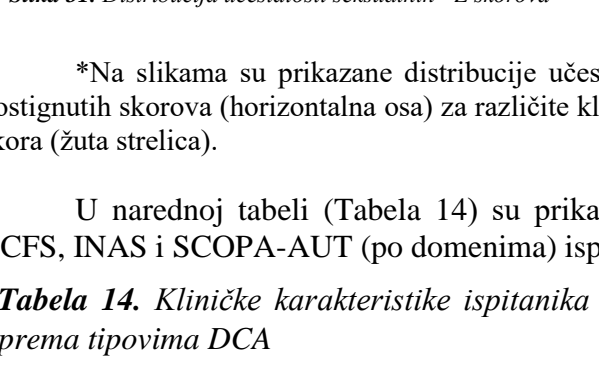
**Slika 27.** Distribucija učestalosti kardio-  
vaskularnih skorova



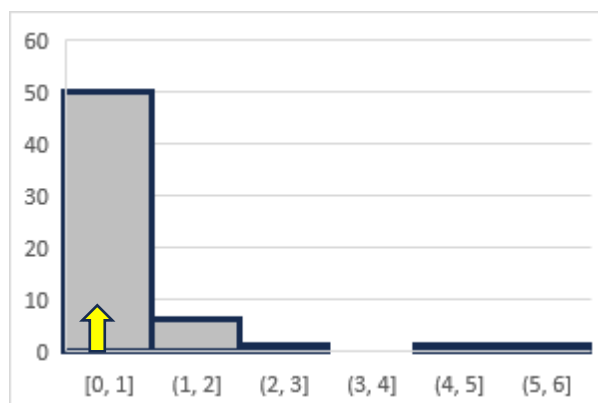
**Slika 29.** Distribucija učestalosti pupilomotornih  
skorova



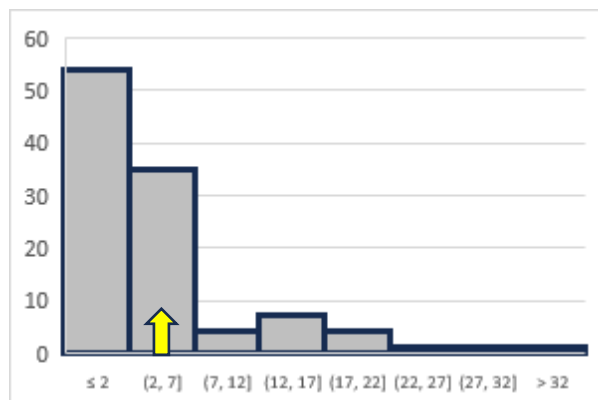
**Slika 31.** Distribucija učestalosti seksualnih - Ž skorova



**Slika 28.** Distribucija učestalosti termo-  
regulacionih skorova



**Slika 30.** Distribucija učestalosti seksualnih - M skorova



**Slika 32.** Distribucija učestalosti SCOPA-AUT  
TOTAL

\*Na slikama su prikazane distribucije učestalosti (broj bolesnika) (vertikalna osa) po intervalima postignutih skorova (horizontalna osa) za različite kliničke karakteristike, s označenom vrednošću prosečnog skora (žuta strelica).

U narednoj tabeli (Tabela 14) su prikazane vrednosti kliničkih skorova: SARA, SCAFI, CCFS, INAS i SCOPA-AUT (po domenima) ispitanika iz spektra DCA prema tipu ataksija.

**Tabela 14.** Kliničke karakteristike ispitanika i razlike između pojedinih kliničkih karakteristika prema tipovima DCA

	Klinički skor		AD	AR	Sporadični	MSAc	p *
1	SARA	n	41	21	35	10	0,155
		$\bar{x} \pm SD$	15,1±8,0	17,4±7,0	13,1±5,9	15,0±4,6	
2	SCAFI	n	37	18	33	10	0,219

		$\bar{x} \pm SD$	0,1±1,0	0,3±0,7	0,1±0,8	0,2±0,4	
3	CCFS	n	39	21	35	10	<b>0,006<sup>a,d,e</sup></b>
		$\bar{x} \pm SD$	1,0±0,1	1,1±0,2	1,0±0,1	1,0±0,0	
4	INAS	n	41	21	35	10	0,140
		$\bar{x} \pm SD$	4,7±1,9	5,1±2,3	4,0±1,7	4,1±1,9	
<b>SCOPA-AUT domeni</b>							
5	Gastrointestinalni	n	41	21	35	10	<b>0,005<sup>f</sup></b>
		$\bar{x} \pm SD$	2,5±3,5	2,0±2,8	1,2±2,2	5,1±3,9	
6	Urinarni	n	41	21	35	10	<b>0,001<sup>c,e,f</sup></b>
		$\bar{x} \pm SD$	0,5±1,8	0,9±1,6	0,4±0,7	4,3±4,5	
7	Kardiovaskularni	n	41	21	35	10	<b>0,001<sup>c,e,f</sup></b>
		$\bar{x} \pm SD$	0,4±0,9	0,9±0,8	0,5±0,1	3,0±3,3	
8	Termoregulacija	n	41	21	35	10	0,190
		$\bar{x} \pm SD$	0,2±0,6	0,7±1,0	0,2±0,7	0,7±0,1	
9	Pupilotorni	n	41	21	35	10	<b>0,001<sup>c,e,f</sup></b>
		$\bar{x} \pm SD$	0,1±0,4	0,1±0,4	0,1±0,2	0,5±0,8	
10	Seksualni - M	n	24	11	22	8	<b>0,001<sup>c,e,f</sup></b>
		$\bar{x} \pm SD$	0,1±0,5	0,2±0,6	0,1±0,2	2,8±1,9	
11	Seksualni - Ž	n	19	10	17	2	<b>0,003<sup>c,f</sup></b>
		$\bar{x} \pm SD$	0,0±0,0	0,5±1,0	0,0±0,0	1,5±2,1	
12	SCOPA-AUT TOTAL	n	41	21	35	10	<b>0,001<sup>c,e,f</sup></b>
		$\bar{x} \pm SD$	3,8±4,4	5,0±5,0	2,4±2,9	16,2±10,3	

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, SARA=Skala za kliničku procenu ataksije, SCAFI=Funkcionalni indeks za spinocerebelarnu ataksiju, CCFS=Kompozitni skor za procenu težine ataksije, INAS=Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju, SCOPA-AUT=Skala za procenu autonomne disfunkcije. a – signifikantno značajna razlika između AD i AR ataksije, b – signifikantno značajna razlika između AD i sporadičnih ataksija, c – signifikantno značajna razlika između AD ataksija i MSAc, d – signifikantno značajna razlika između AR i sporadičnih ataksija, e – signifikantno značajna razlika između AR ataksija i MSAc, f – signifikantno značajna razlika između sporadičnih ataksija i MSAc

\* boldovane vrednosti označavaju statističku značajnost ( $p < 0,05$ ),  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

Prosečni skor CCFS, kao pokazatelja težine ataksije, za ispitanike sa AR ataksijom (1,1±0,2) je bio značajno viši u odnosu na ostale tipove ataksija (0,95-0,99) ( $p=0,006$ ). Prosečne vrednosti skora ispitanika za gastrointestinalni domen u okviru SCOPA-AUT skale ispitanika sa sporadičnim ataksijama bile su značajno niže u odnosu na ispitanike iz grupe MSAc ( $p=0,005$ ). Pored toga, prosečni skorovi SCOPA-AUT su značajno bili viši za MSAc za urinarni ( $p=0,001$ ), kardiovaskularni ( $p=0,001$ ), pupilotorni ( $p=0,001$ ), seksualni domen za muški i ženski pol ( $p=0,001$ ) u odnosu na ostale tipove DCA (s tim da nije bilo značajne razlike za seksualni domen za ženski pol između tipova MSAc i AR). Takođe, kod zbirnog pokazatelja (SCOPA-AUT TOTAL), ispitanici koji su pripadali grupi MSAc imali su značajno višu vrednost prosečnog ukupnog skora u odnosu na ostale tipove DCA ( $p=0,001$ ).

#### 4.1.4 Analiza dostignuća na kliničkoj skali: SARA

U (Tabeli 15) je pokazano da se SARA skor ne razlikuje značajno među različitim tipovima ataksija. Sličan zaključak se može izvesti kada se posmatraju skorovi za različite domene SARA skale: trunkalna ataksija, dizartrija i ataksija ekstremiteta; nivo signifikantnosti je za svaki pokazatelj  $p > 0,05$ , kako je i prikazano u Tabeli 15.

**Tabela 15. Razlike prosečnih SARA skorova po domenima između pojedinih tipova ataksija**

		<b>AD</b> (n=41)	<b>AR</b> (n=21)	<b>Sporadični</b> (n=35)	<b>MSAc</b> (n=10)	<b>Ukupno</b> (n=107)	<b>p</b>
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
1	SARA	15,1±8,0	17,4±7,0	13,1±5,9	14,9±4,6	14,9±7,0	0,155
2	Trunkalna ataksija	7,5±4,2	9,3±4,2	6,7±3,8	8,0±3,4	7,6±4,0	0,146
3	Dizartrija	2,5±1,1	2,5±1,0	2,2±1,1	2,7±0,8	2,4±1,1	0,463
4	Ataksija ekstremiteta	5,2±3,2	5,6±2,9	4,1±2,3	4,2±1,7	4,8±2,8	0,167

SARA=skala za procenu ataksije, AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

#### 4.1.5 Analiza dostignuća na kliničkoj skali: INAS

Ukupan INAS skor ne pokazuje signifikantnu razliku između tipova ataksija, kako je pokazano u Tabeli 14. Naša ispitivanja su uključila analizu 16 ekstracerebelarnih znakova u sklopu INAS skora za sve ispitanike, kao i za različite tipove DCA. Sledeća tabela (Tabela 16) sadrži navedene podatke.

**Tabela 16. Prikaz učestalosti necerebelarnih znakova (%) prema tipovima ataksija**

	<b>AD</b>	<b>AR</b>	<b>Sporadični</b>	<b>MSAc</b>	<b>p</b>
<b>Hiperrefleksija</b>	82,9	71,4	62,9	40,0	<b>&lt;0,05</b>
<b>Arefleksija</b>	7,3	33,3	34,3	50,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>Znak Babinskog</b>	31,7	42,9	17,1	10,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>Spasticitet</b>	80,5	57,1	37,1	10,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Pareza</b>	39,0	33,3	48,6	30,0	NS
<b>Mišićna atrofija</b>	17,1	33,3	20,0	20,0	NS
<b>Fascikulacije</b>	4,9	0,0	5,7	0,0	NS
<b>Mioklonus</b>	4,9	0,0	2,9	10,0	NS
<b>Rigiditet</b>	0,0	4,8	2,9	30,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Horeja, diskinezije</b>	9,8	4,8	2,9	0,0	NS
<b>Distonija</b>	24,4	9,5	8,6	0,0	NS
<b>Tremor u miru</b>	2,4	19,0	11,4	10,0	NS
<b>Senzitivni simptomi</b>	41,5	52,4	48,6	40,0	NS
<b>Urinarna disfunkcija</b>	17,1	28,6	11,4	50,0	NS
<b>Kognitivna disfunkcija</b>	19,5	38,1	11,4	20,0	NS
<b>Okulomotorni znaci moždanog stabla</b>	82,9	85,7	74,3	90,0	NS

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, NS – nesignifikantno

Statistički značajne razlike u prisustvu ekstracerebelarnih znakova zabeležene su u slučaju sledećih varijabli: hiperrefleksija ( $p < 0,05$ ), arefleksija ( $p < 0,01$ ), znak Babinskog ( $p < 0,01$ ), spasticitet ( $p < 0,001$ ) i rigiditet ( $p < 0,001$ ).

Za ispitivanje uticaja uzrasta na početku bolesti i dužine trajanja bolesti na prisustvo ekstracerebelarnih znakova, korišćena je binarna logistička regresija (Tabela 17), u kojoj je zavisna

varijabla predstavljala prisustvo ekstracerebelarnih znakova (da/ne), a kao nezavisne varijable su korišćeni uzrast na početku bolesti i dužina trajanja bolesti.

**Tabela 17. Binarne logističke regresije za ekstracerebelarne znake procenjene INAS skalom**

		$\chi^2$	$p(\chi^2)$	Uspešnost predikcije (%)	K	Ocenjena vrednost	P (ocene koeficijenta)	$e^{B_i}$
1	Hiperrefleksija	7,656	0,022	69,2	B1	-0,049	<b>0,008</b>	<b>0,952</b>
					B2	-0,049	0,095	0,952
2	Arefleksija	6,756	0,034	73,8	B1	0,048	<b>0,014</b>	<b>1,049</b>
					B2	0,055	0,074	1,056
3	Znak Babinskog	6,134	0,047	72,0	B1	-0,039	<b>0,035</b>	<b>0,962</b>
					B2	-0,010	0,702	0,990
4	Spasticitet	10,12 3	0,006	68,2	B1	-0,041	<b>0,012</b>	<b>0,959</b>
					B2	-0,002	0,929	0,998
5	Pareza	4,576	0,101	66,4	B1	-0,033	0,043	0,968
					B2	-0,044	0,098	0,957
6	Mišićna atrofija	0,949	0,622	78,5	B1	0,012	0,530	1,012
					B2	0,029	0,329	1,029
7	Fascikulacije	1,974	0,373	96,3	B1	0,044	0,326	1,045
					B2	-0,015	0,863	0,985
8	Mioklonus	2,073	0,355	96,3	B1	-0,061	0,178	0,941
					B2	-0,049	0,438	0,952
9	Rigiditet	0,957	0,620	95,3	B1	0,037	0,342	1,037
					B2	0,039	0,524	1,039
10	Horeja, diskinezije	2,838	0,242	94,4	B1	-0,023	0,533	0,977
					B2	0,036	0,438	1,037
11	Distonija	7,241	0,027	86,0	B1	-0,055	<b>0,030</b>	<b>0,946</b>
					B2	-0,012	0,714	0,988
12	Tremor u miru	2,492	0,288	90,7	B1	-0,038	0,161	0,963
					B2	-0,062	0,191	0,940
13	Senzitivni simptomi	2,210	0,331	69,8	B1	0,002	0,904	1,002
					B2	0,031	0,219	1,032
14	Urinarna disfunkcija	0,991	0,609	79,4	B1	0,006	0,746	1,006
					B2	0,028	0,347	1,028
15	Poremećaj kognicije	12,30 1	0,002	82,2	B1	-0,048	<b>0,028</b>	<b>0,953</b>
					B2	0,018	0,524	1,019
16	Okulomotorni znaci moždanog stabla	3,662	0,160	81,3	B1	-0,038	0,070	0,963
					B2	-0,028	0,407	0,972

-  $\chi^2$  test i odgovarajući nivo signifikantnosti; vrednost  $p < 0,05$  pokazuje da je mogućnost predviđanja određenog stanja signifikantna, K Koeficijent, pokazatelj uspešnosti predikcije u procentima, vrednost regresionog koeficijenta za nezavisne varijable: uzrast na početku bolesti ( $B_1$ ) i trajanje bolesti ( $B_2$ ) i odgovarajući nivoi signifikantnosti; za  $p < 0,05$  koeficijent se značajno razlikuje od nule, -  $e^{B_i}$  pokazuje šansu pojavljivanja određenog stanja

Rezultati logističkih regresija ukazuju da na pojavu pojedinih ekstracerebelarnih znakova značajno utiče uzrast na početku bolesti, dok trajanje bolesti nema signifikantan uticaj. Rezultati logističke regresije su ukazali da stariji uzrast ispitanika na početku bolesti korelira sa manjom verovatnoćom ispoljavanja piramidnih znakova bolesti kao što su hiperrefleksija, znak Babinskog i spasticitet, zatim distonija i poremećaji kognicije. S druge strane, stariji uzrast ispitanika na početku bolesti, je povezan sa većom verovatnoćom za pojavu arefleksije. Za ostale ekstracerebelarne znake koji se procenjuju INAS skalom nije nađena statistički signifikantna povezanost sa uzrastom na početku bolesti.

Ocenjeni regresioni koeficijenti za ocenu (predikciju) ukupnog INAS skora u zavisnosti od uzrasta na početku bolesti i trajanja bolesti su prikazani u sledećoj tabeli (Tabela 18).

**Tabela 18.** Multipla linearna regresija zavisnosti INAS skora od uzrasta na početku bolesti i dužine trajanja bolesti

	R <sup>2</sup>	p(R <sup>2</sup> )	Koeficijenti*	Ocenjena vrednost	P (ocene koeficijenta)	Korelacija
<b>INAS</b>	0,137	<b>0,000</b>	β1	-0,362	<b>0,002</b>	<b>-0,370</b>
			β2	0,012	0,917	0,234

\* Koeficijenti β su ocenjeni na osnovu standardizovanih vrednosti varijabli; kada nezavisna varijabla poraste za iznos jedne standardne devijacije, tada se zavisna varijabla menja za β<sub>i</sub> standardnih devijacija

Objašnjeni deo varijacija INAS skora pomoću dve nezavisne varijable je 13,7%, što je efekat srednje veličine. Ocenjeni koeficijent je negativne vrednosti, što znači da što se bolest javlja u starijoj životnoj dobi tim će ukupan INAS skor bolesnika biti niži.

#### 4.1.6 Komorbiditeti

Podaci o prisustvu komorbiditeta u ispitivanom uzorku su prikazani u Tabeli 19.

**Tabela 19.** Udružene bolesti ispitanika iz spektra DCA

	Udružene bolesti	n (%)				
		Ukupno (107)	AD (41)	AR (21)	Sporadični (35)	MSAc (10)
1	Dijabetes melitus	6 (5,6)	1 (2,4)	1 (4,8)	1 (2,9)	3 (30,0)
2	Epilepsija	5 (4,7)	3 (7,3)	1 (4,8)	1 (2,9)	0 (0,0)
3	Hipertenzija	22 (20,6)	6 (14,6)	4 (19,0)	9 (25,7)	3 (30,0)
4	Poremećaj funkcije štitne žlezde	7 (6,5)	2 (4,9)	1 (4,8)	4 (11,4)	0 (0,0)
5	Trauma mozga	5 (4,7)	4 (9,8)	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
6	Bolest bubrega	2 (1,9)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
7	Bolest jetre	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (4,)	0 (0,0)	0 (0,0)
8	Malnutricija	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
9	Deficijencija vitamina B i E	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
10	Sifilis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
11	Amenoreja	2 (1,9)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
	<b>Ukupno</b>	<b>52 (48,6)</b>	<b>18 (43,9)</b>	<b>11 (52,4)</b>	<b>17 (48,6)</b>	<b>6 (60,0)</b>

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip

Prisustvo komorbiditeta je zabeleženo kod 52 ispitanika (48,6% od 107), od kojih je kod 34 (31,8%) otkrivena po jedna pridružena bolest, kod šestoro po dve bolesti (5,6%), a kod dvoje po tri bolesti (1,9%). Kod 65 bolesnika (60,7%) nije zabeleženo oboljenje sa ove liste. Najčešći komorbiditet je bila hipertenzija (20,6%), kako za sve ispitanike u ukupnom uzorku, tako i u pojedinim tipovima ataksija.

Alkoholizam nije bio značajan komorbiditet među analiziranim ispitanicima. Od 107 osoba samo jedna osoba svakodnevno konzumira alkoholna pića (pripada tipu AD ataksija), dok šestoro konzumiraju alkohol na nedeljnom nivou (četvoro iz grupe AD ataksija, po jedan ispitanik iz grupe

sporadičnih ataksija i jedan iz grupe MSAc). U grupi sporadičnih ataksija i MSAc postoji po jedan bivši alkoholičar, koji su sada apstinenti. Od 107 ispitanika 21 (19,6%) je pušač. Detaljni podaci u vezi sa pušenjem su prikazani u narednoj tabeli (Tabela 20).

**Tabela 20.** Pušački status ispitanika prema različitim tipovima ataksija

	AD	AR	Sporadični	MSAc	Ukupno
Broj bolesnika	41	21	35	10	107
Broj pušača	6 (14,6%)	3 (14,3%)	8 (22,9%)	4 (40,0%)	21 (19,6%)
Prosečne godine pušenja	22,0	21,3	26,9	42,5	27,7
Prosečan broj cigareta dnevno	14,2	20,0	14,4	20,0	16,2
Broj bivših pušača	5 (2,6%)	1 (2,1%)	3 (1,1%)	1 (0,1%)	10 (10,7%)

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip

## 4.2 Neuropsihološke karakteristike ispitanika iz spektra DCA

Ispitanici iz spektra DCA su u odnosu na KG imali značajno manja postignuća na testovima za procenu kognicije na globalnom nivou kao i na neuropsihološkim testovima koji ispituju pojedinačne kognitivne domene, a testiranje razlika između grupa ukazalo je na visoku statističku značajnost ( $p < 0,001$ ). U Tabeli 21 su prikazani grupni rezultati neuropsiholoških testova za ispitanike iz spektra DCA i KG. KG je činilo 115 osoba, a u grupi obolelih je bilo 106 ispitanika (jedan deo testova nije bilo moguće primeniti kod svih ispitanika iz grupe obolelih).

**Tabela 21.** Usporedni prikaz rezultata neuropsiholoških testova ispitanika iz spektra DCA i KG

Kognitivni domeni i primenjeni neuropsihološki testovi	Kontrolna grupa		Ispitanici iz spektra DCA	
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$
<b>Globalna kognicija</b>				
MMSE	115	28,3 ± 1,6	106	25,3 ± 4,2
ACE-R-ukupni skor	115	94,1 ± 4,0	106	79,1 ± 15,8
<b>Verbalno deklarativno učenje i pamćenje</b>				
FCSRT-neposredno slobodno prisećanje	115	29,2 ± 4,5	106	13,9 ± 6,1
FCSRT-odloženo slobodno prisećanje	115	11,0 ± 2,0	106	8,8 ± 2,7
FCSRT-prepoznavanje	115	15,8 ± 0,4	106	13,6 ± 2,0
ACE-R-verbalno pamćenje (subtest)	115	24,7 ± 1,3	106	19,8 ± 5,6
<b>Orijentacija i pažnja</b>				
ACE-R-orijentacija i pažnja (subtest)	115	16,9 ± 1,1	106	15,4 ± 2,7
TMT-A (sekunde)	115	36,7 ± 10,7	104	94,6 ± 66,9
<b>Računanje</b>				
Aritmetika-VITI	115	9,6 ± 1,4	106	7,7 ± 2,3
<b>Jezik</b>				
ACE-R-jezik (subtest)	115	25,5 ± 1,0	106	21,3 ± 4,1
BNT-total	115	54,1 ± 3,6	104	49,2 ± 7,7
<b>Vizuo-prostorne funkcije</b>				
HVOT	115	24,5 ± 2,2	105	18,7 ± 5,3



ACE-R-vizuo-prostorno (suptest)	115	15,4 ± 1,2	106	13,9 ± 2,6
<b>Egzekutivne funkcije</b>				
Stroop (sekunde)	115	35,6 ± 9,1	98	96,4 ± 36,4
DOT total	115	8,7 ± 1,8	105	5,3 ± 2,1
ACE-R-FF (suptest)	115	11,5 ± 1,6	106	9,4 ± 3,1

DCA=degenerativne cerebelarne ataksije, X=aritmetička sredina, SD=standardna devijacija, MMSE=Mini mental test; ACE-R=Revidirana Adenbruk skala za procenu kognitivnih funkcija; FCSRT-test spontanog i potpomognutog verbalnog prisećanja; TMT=Test trasiranja puta; BNT=Bostonski test imenovanja; HVOT=Huper test složene vizuelne organizacije; Stroop=Strupov test interference boje i reči; DOT=Test ređanja brojeva, FF=fonemska fluentnost

Podaci za neuropsihološke testove ispitanika po tipovima ataksija su prikazani u Tabeli 22. Razlike između grupa su statistički značajne ( $p < 0,05$ ) za postignuća na svim neuropsihološkim testovima izuzev na dva testa: *FCSRT-neposredno slobodno prisećanje* za procenu verbalnog pamćenja ( $p > 0,05$ ) i *Stroop* za procenu egzekutivnih funkcija ( $p > 0,05$ ).

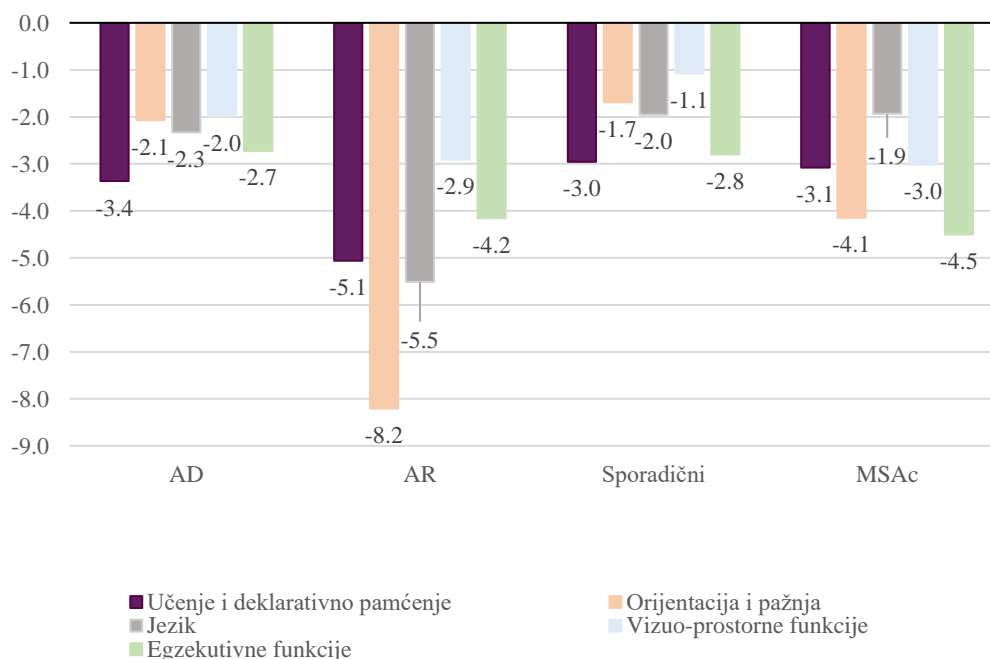
**Tabela 22. Rezultati neuropsiholoških testova i razlike u postignućima prema tipovima ataksija**

		Total	AD	AR	Sporadični	MSAc	p
<b>Globalna kognicija</b>							
MMSE	$\bar{x}/M$	25,3/26,5	26,6/27,0	22,4/25	26,4/27	24,2/25	<b>0,001<sup>a,d</sup></b>
	SD/Iv	4,2/9-30	3,5/14-30	6,3/9-30	2,7/17-30	2,9/19-28	
ACE-R-total	$\bar{x}/M$	79,1/83,0	79,5/85	69,1/75	85,0/85	78,1/77	<b>0,003<sup>d</sup></b>
	SD/Iv	15,8/0-100	18,2/0-99	19,1/35-92	7,6/64-100	6,9/69-81	
<b>Učenje i verbalno deklarativno pamćenje</b>							
FCSRT-neposredno slobodno prisećanje	$\bar{x}/M$	13,9/11	14,1/11	12,2/11	13,8/10	17,1/17,5	0,274
	SD/Iv	6,5/5-33	7,0/5-33	4,3/5-20	7,3/6-32	4,7/6-23	
FCSRT-spontano odloženo prisećanje	$\bar{x}/M$	8,6/9	8,7/8,5	6,2/7	10,4/10	80,3/9	<b>0,000<sup>a,b,d</sup></b>
	SD/Iv	2,7/0-15	2,5/5-14	2,5/0-11	2,1/5-15	2,4/3-12	
FCSRT prepoznavanje	$\bar{x}/M$	13,6/14	13,4/13	12,7/12	14,0/14	14,7/16	<b>0,030<sup>e</sup></b>
	SD/Iv	2,0/7-16	2,0/7-16	2,1/10-16	1,8/10-16	2,0/11-16	
ACE-R-verbalno pamćenje (subtest)	$\bar{x}/M$	19,8/20,5	20,2/21	16,3/19	21,4/21	20,1/19,5	<b>0,003<sup>a,d</sup></b>
	SD/Iv	5,6/1-26	5,0-26	7,2/1-24	3,2/16-26	3,3/15-26	
<b>Orijentacija i pažnja</b>							
ACE-R-orijentacija i pažnja (subtest)	$\bar{x}/M$	15,4/16	16,2/17	13,5/13	16,0/17	14,7/15	<b>0,001<sup>a,d</sup></b>
	SD/Iv	2,7/7-18	2,0/11-18	3,4/7-18	2,5/10-18	2,2/11-18	
TMT-A	$\bar{x}/M$	95,0/72,5	75,1/64	182,8/182	63,4/59	103,9/99	<b>0,000<sup>a,d,e</sup></b>
	SD/Iv	66,9/22-440	36,2/30-157	97,1/22-440	25,4/29-126	24,1/80-164	
<b>Računanje</b>							
Aritmetika-VITI	$\bar{x}/M$	7,7/8	8,2/8	6,1/7	8,7/9	5,5/5,5	<b>0,000<sup>a,c,d,f</sup></b>
	SD/Iv	2,3/1-13	2,0/4-12	2,5/2-11	1,9/5-13	2,0/1-8	
<b>Jezik</b>							
ACE-R-jezik (subtest)	$\bar{x}/M$	21,3/22	21,3/22,5	19,1/20	22,1/22	23,0/22,5	<b>0,028<sup>d</sup></b>
	SD/Iv	4,9/6-26	4,5/6-26	4,9/6-26	3,0/16-26	1,7/21-26	

BNT-total	$\bar{x}/M$	49,2/51	50,6/51	40,2/45	52,8/54	50,0/51,5	<b>0,000<sup>a,d,e</sup></b>
	SD/Iv	7,7/19-58	4,8/40-58	10,8/19-52	3,6/45-58	4,6/41-54	
<b>Vizuo-prostorne funkcije</b>							
HVOT	$\bar{x}/M$	18,7/20	18,7/19,5	17,3/18,75	20,7/22	14,7/13,2	<b>0,005<sup>d,f</sup></b>
	SD/Iv	5,3/4,5-25	5,2/8-25	5,6/5,5-25	4,3/4,5-25	5,3/8,5-23	
ACE-R-vizuo prostorna (subtest)	$\bar{x}/M$	13,9/14,5	13,9/14	12,3/12	14,9/15	13,6/14	<b>0,005<sup>d</sup></b>
	SD/Iv	2,7/7-24	3,0/8-24	3,3/7-16	1,2/12-16	2,1/9-16	
<b>Egzekutivne funkcije</b>							
Stroop (sekunde)	$\bar{x}/M$	96,4/94,5	86,7/88	114,7/110	96,1/90	107/100	0,060
	SD/Iv	36,4/35-256	28,6/45-154	44,2/63-256	36,3/36-201	42,5/35-185	
DOT total	$\bar{x}/M$	5,3/5	5,5/5,5	3,6/3,5	6,3/6	3,9/4,5	<b>0,000<sup>a,d,f</sup></b>
	SD/Iv	2,1/0-9	2,0/2-9	2,2/0-8	1,5/3-9	1,6/1-6	
ACE-R-FF (subtest)	$\bar{x}/M$	9,4/10	9,9/10	7,7/7	10,7/11	6,7/7	<b>0,000<sup>a,c,d,f</sup></b>
	SD/Iv	3,1/2-14	3,1/4-14	3,5/2-13	2,1/6-14	1,9/4-9	

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recisivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip; MMSE= Mini mental test; ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija; FCSRT-test spontanog i potpomognutog verbalnog prisećanja; TMT=Test trasiranja puta; BNT=Bostonski test imenovanja; HVOT=Huper test složene vizuelne organizacije; Stroop=Strupov test interferencije boje i reči; DOT=Test ređanja brojeva, FF=fonemska fluentnost, a – signifikantno značajna razlika između AD i AR ataksije, b – signifikantno značajna razlika između AD i sporadičnih ataksija, c – signifikantno značajna razlika između AD ataksija i MSAc, d – signifikantno značajna razlika između AR i sporadičnih ataksija, e – signifikantno značajna razlika između AR ataksija i MSAc, f – signifikantno značajna razlika između sporadičnih ataksija i MSAc,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina; M: medijana; SD: standardna devijacija; Iv: interval varijacija, minimum – maksimum

Na Slici 33 prikazani su prosečni kompozitni skorovi CCAS ispitanika prema tipu ataksija.



**Slika 33.** Prikaz prosečnih kompozitnih skorova za različite kognitivne funkcije prema tipu ataksija

Za sve navedene kognitivne funkcije razlike između kompozitnih Z skorova pojedinih tipova ataksija su statistički visoko značajne: učenje i deklarativno pamćenje ( $p=0,008$ ), orijentacija i pažnja ( $p<0,001$ ), jezik ( $p<0,001$ ), vizo-prostorna funkcija ( $p=0,004$ ), egzekutivne funkcije ( $p<0,001$ ) (podaci nisu prikazani).

### 4.3 Psihijatrijski profil i bihevioralni poremećaji ispitanika iz spektra DCA

U Tabeli 23 prikazana je distribucija različitih psihijatrijskih poremećaja kod ispitanika sa oboljenjima iz spektra DCA. Najveću učestalost su imale distimija (14,1%), major depresija (9,4%) i melanholija (7,6%).

**Tabela 23.** Učestalost psihijatrijskih poremećaja procenjena upotrebom M.I.N.I. upitnika kod bolesnika iz spektra DCA (%)

<b>Psihijatrijski poremećaj</b>	<b>Frekvencija bolesnika sa poremećajem</b>	<b>Učešće poremećaja među bolesnicima</b>
Major depresija	10	9,4%
Melanholija	8	7,6%
Distimija	15	14,2%
Suicidalnost	1	0,9%
Mania	0	0,0%
Panični poremećaj	1	0,9%
Agorafobija	0	0,0%
Socijalna fobija	1	0,9%
Opsesivno-kompulzivni poremećaj	0	0,0%
Posttraumatski stresni poremećaj	2	1,9%
Upotreba alkohola	1	0,9%
Upotreba psihoaktivnih lekova	0	0,0%
Psihотиčni poremećaji	0	0,0%
Anoreksija	0	0,0%
Bulimija	1	0,9%
Generalizovana anksioznost	0	0,0%
Antisocijalni poremećaj ličnosti	0	0,0%
Somatoformni poremećaj	0	0,0%

## M.I.N.I. internacionalni neuropsihijatrijski upitnik

Ispitivanje povezanosti prisustva psihijatrijskih poremećaja sa različitim demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika pokazalo je da je prisustvo melanholijske statistički značajno koreliralo sa nižim ACE total skorom ( $r=-0,223$ ;  $p=0,022$ ). Prisustvo distimije je statistički značajno koreliralo sa kraćim trajanjem bolesti ( $r=-0,226$ ;  $p=0,020$ ) i starijim uzrastom ( $r=0,197$ ;  $p=0,043$ ). Prisustvo bulimije je značajno bilo povezano sa dužim trajanjem bolesti ( $r=0,306$ ;  $p=0,001$ ) (podaci nisu prikazani).

U Tabeli 24 prikazani su prosečni skorovi različitih psihijatrijskih testova po podgrupama DCA ispitanika. Podgrupe su se međusobno statistički značajno razlikovale u pogledu vrednosti skorova HDRS ( $p<0,001$ ), HARS ( $p<0,001$ ), Hamiltonove skale apatije ( $p=0,003$ ) i GAF skora ( $p=0,004$ ), NPI ukupni skor ( $p=0,006$ ), NPI ukupni distres skor ( $p=0,011$ ).

**Tabela 24.** Psihijatrijske karakteristike ispitanika prema tipu ataksija

	AD	AR	Sporadični	MSAc	Ukupno	p
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	M
HDRS	7,4±5,1	8,1±5,0	7,3±6,5	16,9±1,0	8,4±6,0	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
HARS	8,0±5,9	7,6±5,2	5,9±5,9	20,3±2,8	8,4±6,8	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Hamiltonova skala apatije	10,6±8,5	9,9±6,1	9,3±8,7	20,0±5,1	10,9±8,3	<b>0,003<sup>a</sup></b>
GAF	8,3±1,2	8,1±1,1	8,80±1,45	7,20±0,9	8,3±1,3	<b>0,004<sup>a</sup></b>
NPI ukupni skor	24,9 ± 14,8	22,7 ± 12,6	16,2 ± 15,8	33,1 ± 9,0	22,2 ± 15,1	<b>0,006<sup>a,b,c</sup></b>
NPI ukupni distres skor	9,0 ± 6,7	8,5 ± 5,6	5,7 ± 6,5	12,8 ± 4,2	8,1 ± 6,5	<b>0,011<sup>a,b,d</sup></b>

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija, HDRS= Hamiltonova skala depresivnosti, HARS=Hamiltonova skala anksioznosti, GAF=Skala za globalnu procenu funkcionalnosti, NPI=neurpsihijatrijska skala, a – signifikantno značajna razlika između sporadičnih ataksija i MSAc, b – signifikantno značajna razlika između AD i sporadičnih ataksija, c – signifikantno značajna razlika između AD ataksija i MSAc, d – signifikantno značajna razlika između AR i MSAc

U Tabeli 25 prikazane su korelacije skorova različitih psihijatrijskih testova sa demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika. HDRS je slabo pozitivno korelisao sa uzrastom ( $r=0,243$ ;  $p<0,05$ ), slabo negativno sa ACE ( $r=-0,266$ ,  $p<0,01$ ) i slabo pozitivno sa SARA skorom ( $r=0,349$ ,  $p<0,01$ ). HARS je slabo pozitivno korelisao sa uzrastom ( $r=0,237$ ,  $p<0,05$ ) i slabo pozitivno sa SARA skorom ( $r=0,214$ ,  $p<0,01$ ). Hamiltonova skala apatije je slabo negativno korelisala sa ACE ( $r=-0,288$ ,  $p<0,01$ ), srednjom pozitivnom jačinom korelisala je sa SARA skorom ( $r=0,42$ ,  $p<0,01$ ), i slabo pozitivno je korelisala sa INAS ( $r=0,213$ ,  $p<0,05$ ). GAF je slabo negativno korelisao sa trajanjem bolesti ( $r=-0,248$ ,  $p<0,01$ ), slabo pozitivno sa ACE ( $r=0,383$ ,  $p<0,01$ ), srednjom negativnom jačinom korelisao je sa SARA skorom ( $r=-0,439$ ,  $p<0,01$ ) i slabo negativno je korelisao sa INAS ( $r=-0,345$ ,  $p<0,01$ ). NPI ukupni skor je slabo negativno korelisao sa ACE ( $r=-0,277$ ,  $p<0,01$ ), srednjom pozitivnom jačinom korelisao je sa SARA ( $r=0,455$ ,  $p<0,01$ ) i slabo pozitivno je korelisao sa INAS ( $r=0,265$ ,  $p<0,01$ ). NPI distres ukupni skor je slabo negativno korelisao sa ACE ( $r=-0,340$ ,  $p<0,01$ ), srednjom pozitivnom jačinom korelisao je sa SARA skorom ( $r=0,448$ ,  $p<0,01$ ) i slabo pozitivno je korelisao sa INAS ( $r=0,274$ ,  $p<0,01$ ).

Zapaženo je da je SARA skor statistički značajno korelisao sa svim analiziranim psihopatološkim karakteristikama, zatim, da su NPI ukupni skor i NPI ukupni distress skor povezani sa ACE, SARA i INAS skorovima.

**Tabela 25.** Korelacije psihijatrijskih karakteristika procenjenih (HDRS; HARS; Hamiltonova skala apatije; GAF; NPI) skalama sa demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika (uzrast, trajanje bolesti, ACE, SARA, INAS)

	Uzrast	Trajanje bolesti	ACE-R	SARA	INAS
HDRS	0,243*	0,085	-0,266**	0,349**	-0,320
HARS	0,237*	0,039	-0,135	0,214*	-0,266
Apatija	0,173	0,153	-0,288**	0,420**	0,213*
GAF	-0,089	0,248**	0,383**	-0,439**	-0,345**
NPI ukupni skor	0,128	0,176	-0,277**	0,455**	0,265**
NPI distress ukupni skor	0,103	0,165	-0,340**	0,448**	0,274**

ACE-R=Revidirana Adenbruk skala za procenu kognitivnih funkcija SARA=Skala za kliničku procenu ataksije, INAS=Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju, GAF=Skala za globalnu procenu funkcionalnosti, NPI=neuropshijatrijska skala, Tabela sadrži značajne korelacije (koeficijent korelacije r/nivo signifikantnosti \* p<0,05 \*\*p<0,01

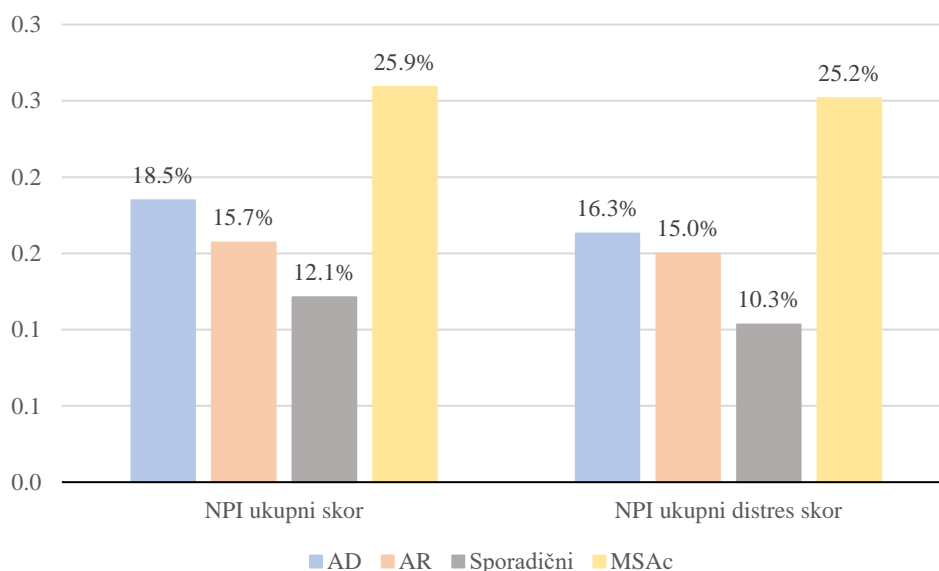
U Tabeli 26 prikazani su prosečni skorovi ispitanika iz spektra DCA procenjeni NPI skalom.

**Tabela 26.** Skorovi psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma u spektru DCA procenjenih NPI skalom

NPI	Neuropshijatrijski simptomi	Raspon za neuropsihijatrijske simptome (0-12) n=107		Raspon za distress negovatelja (0-5) n=107	
		min - max	$\bar{x} \pm SD$	min - max	$\bar{x} \pm SD$
1	Sumanute ideje	0 - 4	0,1 ± 0,7	0 - 4	0,2 ± 0,6
2	Halucinacije	0 - 0	0,0 ± 0,0	0 - 0	0,0 ± 0,0
3	Agitacija	0 - 9	1,3 ± 2,3	0 - 5	0,7 ± 1,2
4	Depresija	0 - 12	6,3 ± 4,3	0 - 5	2,2 ± 1,2
5	Anksioznost	0 - 12	6,5 ± 4,3	0 - 5	2,2 ± 1,6
6	Euforija	0 - 4	0,0 ± 0,4	0 - 2	0,0 ± 0,2
7	Apatija	0 - 12	6,4 ± 4,2	0 - 5	2,1 ± 1,6
8	Dezinhibovanost	0 - 8	0,4 ± 1,2	0 - 4	0,2 ± 0,7
9	Iritabilnost	0 - 9	1,2 ± 2,1	0 - 4	0,7 ± 1,2
10	Poremećaj motornog ponašanja	0 - 0	0,0 ± 0,0	0 - 0	0,0 ± 0,0
	<i>NPI ukupni skor</i>	<i>0 - 49</i>	<b>22,2 ± 15,1</b>	<i>0 - 22</i>	<b>8,1 ± 6,5</b>
11	Poremećaji spavanja	0 - 12	1,6 ± 2,8	0 - 5	0,8 ± 1,3
12	Poremećaji ishrane	0 - 0	0,0 ± 0,0	0 - 0	0,0 ± 0,0
	<i>NPI 12 ukupni skor</i>	<i>0 - 56</i>	<b>23,8 ± 16,6</b>	<i>0 - 25</i>	<b>9,0 ± 7,4</b>

NPI=neuropshijatrijska skala,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

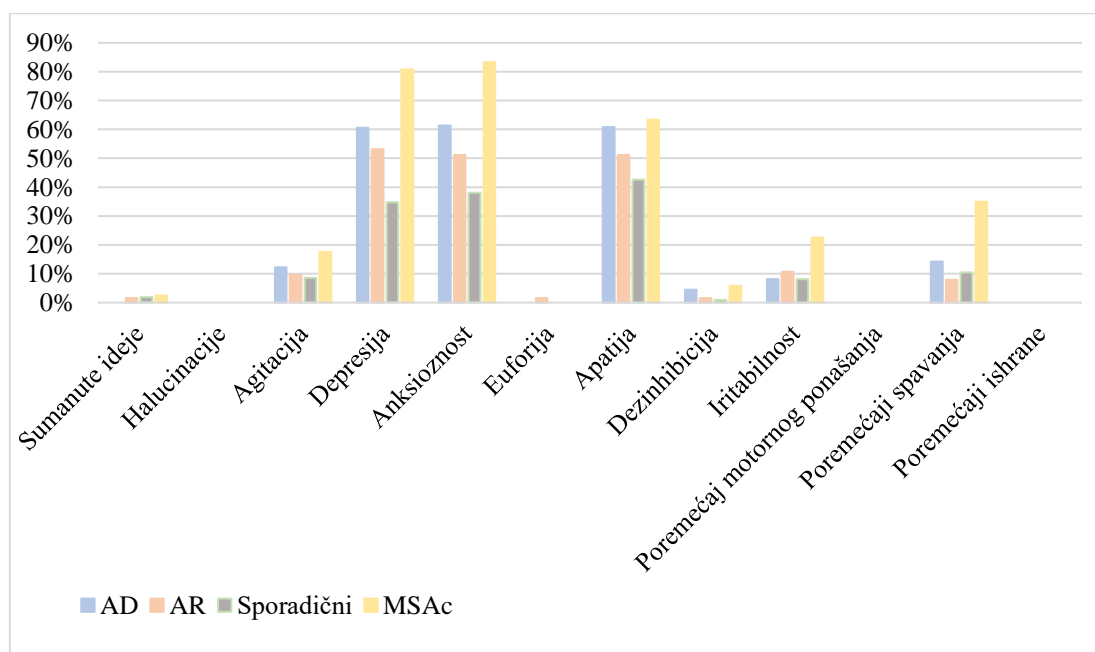
Na Slici 34 prikazana je učestalost NPI ukupnog skora i NPI ukupnog distress skora u odnosu na maksimalan mogući skor, prema tipovima ataksija.



**Slika 34.** Učestalost NPI ukupnog skora i NPI ukupnog distres skora u odnosu na maksimalan mogući skor prema tipovima ataksija (%)

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip \*Za NPI ukupni skor: maksimum je 12 stavki množeno sa 12 poena, maksimalan broj poena je 144 \*za NPI ukupni distres skor: maksimum je 12 stavki množeno sa 5 poena, maksimalan broj poena je 60.

Učestalost psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma ispitanika u spektru DCA prikazana je na Slici 35. Može se uočiti da su kod svih podtipova iz spektra DCA najveću učestalost imali depresija, anksioznost i apatija.



**Slika 35.** Učestalost psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma ispitanika u spektru DCA, po tipovima ataksija AD, AR, sporadični i MSAc (%)

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip

Poređenje skorova psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma ispitanika u spektru DCA procenjenih NPI skalom prikazano je u Tabeli 27.

**Tabela 27.** NPI skorovi psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma u spektru DCA prema tipu ataksija

	Neuro-psihijatrijski simptomi	AD n (41)	AR n (21)	Sporadični n (35)	MSAc n (10)	Ukupno n (107)	P
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
1	Sumanute ideje	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,9	0,2 ± 0,8	0,3 ± 1,0	0,1 ± 0,7	0,375
2	Halucinacije	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-
3	Agitacija	1,5 ± 2,5	1,1 ± 2,2	1,0 ± 2,1	2,1 ± 2,3	1,3 ± 2,3	0,577
4	Depresija	7,3 ± 4,1	6,4 ± 4,0	4,2 ± 4,4	9,7 ± 1,6	6,3 ± 4,3	<b>0,001<sup>a,b</sup></b>
5	Anksioznost	7,4 ± 4,2	6,1 ± 3,4	4,6 ± 4,6	10, ± 1,8	6,5 ± 4,3	<b>0,001<sup>a,b</sup></b>
6	Euforija	0,0 ± 0,0	0,2 ± 0,9	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,4	0,253
7	Apatija	7,3 ± 4,4	6,1 ± 3,3	5,1 ± 4,7	7,6 ± 2,5	6,4 ± 4,2	0,112
8	Dezinhibicija	0,5 ± 1,6	0,2 ± 0,9	0,1 ± 0,7	0,7 ± 1,5	0,4 ± 1,2	0,338
9	Iritabilnost	1,0,9 ± 2,1	1,3 ± 2,4	1,0 ± 1,90	2,7 ± 2,3	1,2 ± 2,1	0,119
10	Poremećaj motornog ponašanja	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-
	<i>NPI ukupni skor</i>	24,9 ± 14,8	22,7 ± 12,6	16,2 ± 15,8	33,1 ± 9,0	22,2 ± 15,1	<b>0,006<sup>a,b,c</sup></b>
11	Poremećaji spavanja	1,7 ± 2,9	1,09 ± 1,4	1,3 ± 2,7	4,2 ± 3,2	1,7 ± 2,8	<b>0,012<sup>a,c</sup></b>
12	Poremećaji ishrane	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	-
	<i>NPI ukupni 12 skor</i>	26,6 ± 16,5	22,6 ± 13,8	17,5 ± 17,2	37,3 ± 9,7	23,8 ± 16,6	<b>0,004<sup>a</sup></b>

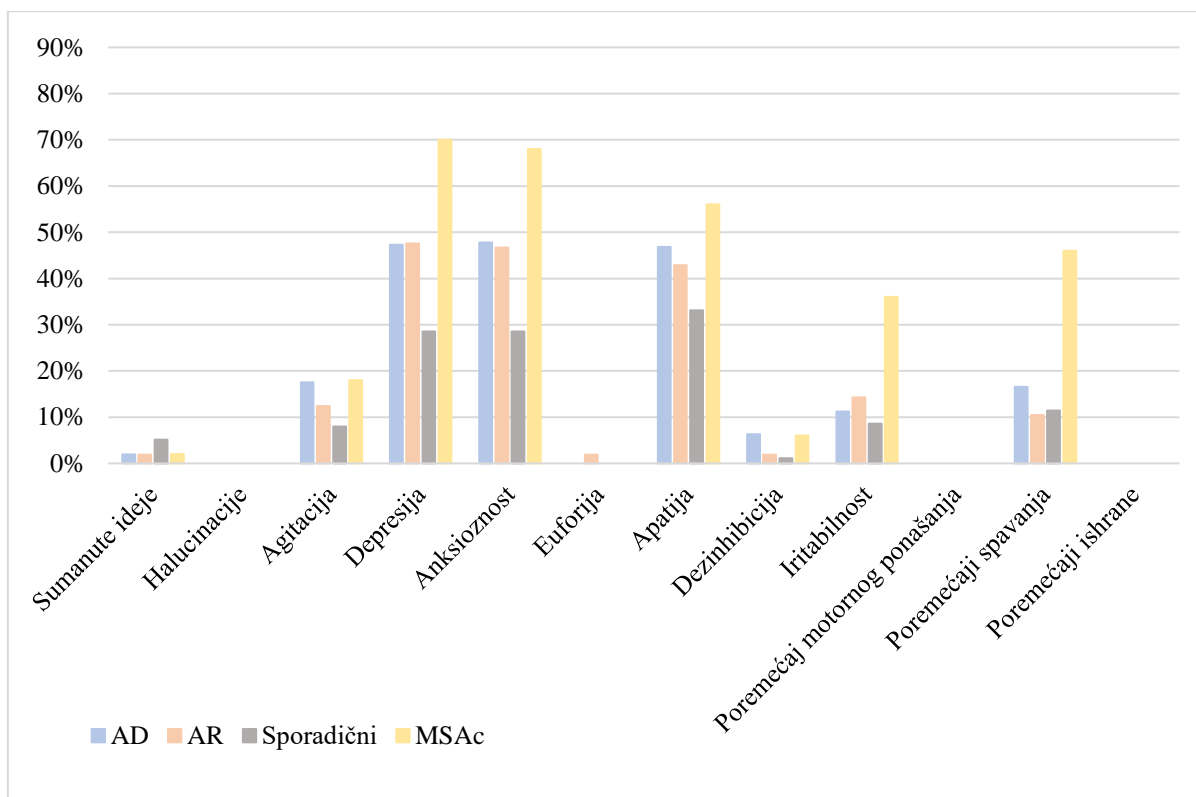
AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, NPI=neurpsihijatrijska skala,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija, \* nivo signifikantnosti za F-test razlike između patoloških grupa (jednofaktorska analiza varijanse), značajne razlike (p<0,05) su označene boldovanim brojevima, a – signifikantno značajna razlika između sporadičnih ataksija i MSAc, b – signifikantno značajna razlika između AD i sporadičnih ataksija, c – signifikantno značajna razlika između AR ataksija i MSAc

Razlike između prosečnih skorova ispitanika za varijable prema tipovima ataksija značajne su za domene depresija (p=0,001), anksioznost (p=0,001) i poremećaji spavanja (p=0,012). Razlike su takođe značajne za NPI ukupni skor (zbirno za 10 neuropsiholoških simptoma), (p=0,006), kao i za NPI 12 ukupni skor (zbirno za 12 neuropsiholoških simptoma (p=0,004).

Pacijenti sa sporadičnom ataksijom imali su niže skorove depresivnosti i anksioznosti u odnosu na MASc (p=0,001) i (p=0,002) i u odnosu na AD ataksije (p=0,007) i (p=0,020). Ispitanici iz grupe MSAc imali su značajno viši skor za poremećaj spavanja u odnosu na AR ataksije (p=0,011) i sporadične ataksije (p=0,015). NPI ukupni skor je bio značajno viši za MSAc u odnosu na AR ataksije (p=0,017) i sporadične ataksije (p=0,002), a AD ataksije su imale viši skor u odnosu na sporadične ataksije (p=0,016). NPI 12 ukupni skor je bio značajno viši kod MSAc ispitanika u odnosu na sporadične ataksije (p=0,004) (podaci nisu prikazani).



Učestalost psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma merenih NPI distress skorom prema tipu DCA prikazana je na Slici 20. Kao i u slučaju NPI skora, i NPI distress upitnikom pokazano je da su najčešći (>50,0%) psihijatrijski i bihevioralni simptomi u svim DCA podgrupama anksioznost, depresija i apatija, dok u MSAc podgrupi visoku učestalost imaju i poremećaji ishrane (>40,0%) i iritabilnost (>30,0%) (Slika 36).



**Slika 36.** Učestalost psihijatrijskih i bihevioralnih simptoma merenih NPI distress skorom prema tipu DCA (%)

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip

Razlike ukupnog distress skora negovatelja ispitanika iz spektra DCA procenjenih NPI upitnikom prikazane su na Tabeli 28.

**Tabela 28.** Poređenje ukupnog distress skora negovatelja ispitanika iz spektra DCA prema tipu ataksija procenjenih NPI skorom

	Psihijatrijski simptomi	AD n (41)	AR n (21)	Sporadični n (35)	MSAc n (10)	Svega n (107)	P
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
1	Sumanute ideje	0,1 ± 0,6	0,1 ± 0,4	0,3 ± 0,8	0,1 ± 0,3	0,2 ± 0,6	0,680
2	Halucinacije	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-
3	Agitacija	0,9 ± 1,4	0,6 ± 1,3	0,4 ± 0,9	0,9 ± 1,0	0,7 ± 1,2	0,339
4	Depresija	2,4 ± 1,6	2,4 ± 1,7	1,4 ± 1,8	3,5 ± 0,7	2,2 ± 1,7	<b>0,003<sup>a</sup></b>
5	Anksioznost	2,4 ± 1,6	2,3 ± 1,5	1,4 ± 1,6	3,4 ± 0,8	2,2 ± 1,6	<b>0,002<sup>a,b</sup></b>
6	Euforija	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,4	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,2	0,253
7	Apatija	7,3 ± 4,4	6,1 ± 3,3	5,1 ± 4,7	7,6 ± 2,6	6,4 ± 4,2	0,136

8	Dezinhibicija	0,5 ± 1,6	0,2 ± 0,9	0,1 ± 0,7	0,7 ± 1,5	0,4 ± 1,2	0,344
9	Iritabilnost	0,6 ± 1,2	0,7 ± 1,2	0,4 ± 0,9	1,8 ± 1,6	0,7 ± 1,2	<b>0,008<sup>a,c</sup></b>
10	Poremećaj motornog ponašanja	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-
	<i>NPI ukupni skor</i>	9,0 ± 6,7	8,5 ± 5,6	5,7 ± 6,5	12,8 ± 4,2	8,1 ± 6,5	<b>0,011<sup>a,b,d</sup></b>
11	Poremećaji spavanja	0,8 ± 1,3	0,5 ± 0,9	0,6 ± 1,3	2,3 ± 1,5	0,8 ± 1,3	<b>0,002<sup>a,c,d</sup></b>
12	Poremećaji ishrane	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-
	<i>NPI 12 ukupni skor</i>	9,8 ± 7,5	9,0 ± 6,3	6,2 ± 7,3	15,1 ± 4,7	9,0 ± 7,3	<b>0,005<sup>a</sup></b>

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, NPI=neurpsihijatrijska skala,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija, \* značajne razlike ( $p<0,05$ ) su označene boldovanim brojevima, a – signifikantno značajna razlika između sporadičnih ataksija i MSAc, b – signifikantno značajna razlika između AD i sporadičnih ataksija, c – signifikantno značajna razlika između AD ataksija i MSAc, d – signifikantno značajna razlika između AR i MSAc

Razlike između prosečnih skorova distresa negovatelja značajne su za domene depresija ( $p=0,003$ ), anksioznost ( $p=0,002$ ), iritabilnost ( $p=0,008$ ) i poremećaj spavanja ( $p=0,002$ ). Razlike su značajne za NPI ukupni skor (za 10 neuropsiholoških simptoma) ( $p=0,011$ ), kao i za NPI 12 ukupni skor (za 12 neuropsiholoških simptoma) ( $p=0,005$ ).

Distres skor za anksioznost bio je značajno niži za sporadične ataksije u odnosu na AD ataksije ( $p=0,044$ ) i MSAc ( $p=0,003$ ). Distres skor za iritabilnost bio je značajno viši kod MSAc ispitanika u odnosu na AD ataksije ( $p=0,012$ ) i sporadične ataksije ( $p=0,005$ ). Distres skor za poremećaj spavanja bio je značajno viši za MSAc ispitanike u odnosu na AD ataksija ( $p=0,008$ ), AR ataksije ( $p=0,002$ ) i sporadične ataksije ( $p=0,001$ ). NPI ukupni distres skor je bio značajno viši za MSAc u odnosu na AR ataksije ( $p=0,017$ ) i sporadične ataksije ( $p=0,002$ ), a AD ataksije su imale viši skor u odnosu na sporadične ataksije ( $p=0,016$ ). NPI 12 ukupni skor je bio značajno viši kod MSAc ispitanika u odnosu na sporadične ataksije ( $p=0,004$ ) (podaci nisu objavljeni).

#### 4.4 Socijalna kognicija ispitanika iz spektra DCA

Socijalna kognicija je ispitivana na 106 ispitanika iz spektra DCA. U Tabelama 29 i 30 prikazane su uporedna analiza KG i ispitanika iz spektra DCA

**Tabela 29.** Komparativni pregled rezultata RMET testova ispitanika iz spektra DCA i kontrolne grupe

Varijabla	Kontrolna grupa			Ispitanici iz spektra DCA		
	n	min - max	$\bar{x}\pm SD$	N	min - max	$\bar{x}\pm SD$
RMET - pol	115	30-36	34,2±1,2	106	25-36	30,9±2,2
RMET	115	26-36	30,6±2,1	106	9-32	20,6±5,4

DCA=degenerativne cerebelarne ataksije, RMET=Test čitanja misli iz očiju,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

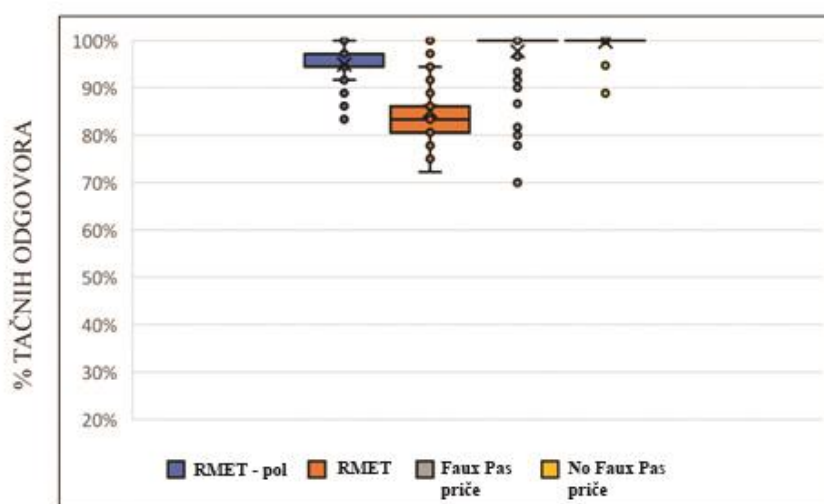
**Tabela 30.** Komparativni pregled rezultata RMET testova, Faux Pas i No Faux Pas priča ispitanika iz spektra DCA i kontrolne grupe (%)

Varijabla	Kontrolna grupa			Ispitanici iz spektra DCA		
	n	min - max	$\bar{x} \pm SD$	N	min - max	$\bar{x} \pm SD$
RMET – pol	115	83,3-100,0	94,9±3,2	106	69,4-100,0	85,9±6,2
RMET	115	72,2-100,0	85,0±5,8	106	25,0-88,9	57,2±14,9
Faux Pas priče	115	70,00-100,00	97,7±6,1	106	25,00-100,00	74,1±17,0
No Faux Pas priče	115	88,89-100,00	99,8±1,5	106	70,00-100,00	96,8±5,2

DCA=degenerativne cerebelarne ataksije, RMET=Test čitanja misli iz očiju,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

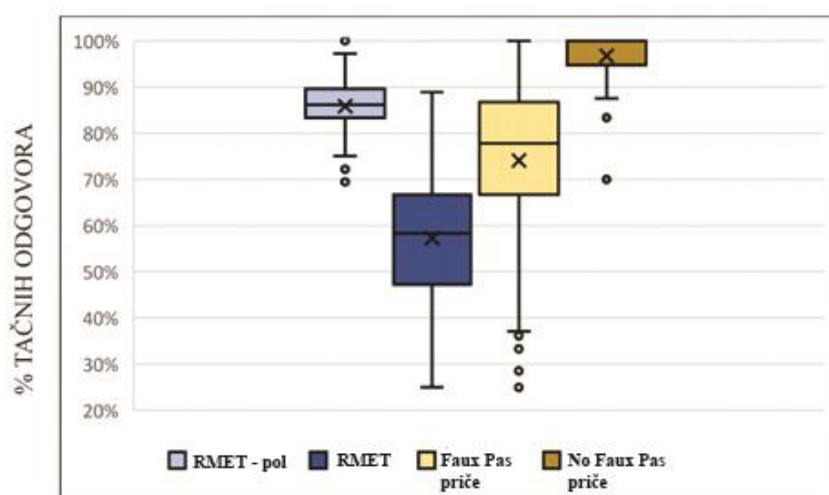
T-test statističke značajnosti razlike između srednjih vrednosti nezavisnih uzoraka ukazuje na to da su za sve varijable socijalne kognicije rezultati KG signifikantno veći u odnosu na ispitanike iz spektra DCA. Za sve četiri komparacije je  $p < 0,001$ .

Na Slikama 37 i 38 su dati boks dijagrami, tj. grafički prikazi distribucije skorova za RMET testove i Faux Pas i No Faux Pas priče za ispitanike iz spektra DCA i KG. U poređnom analizom grafikona uočava se da su prosečne vrednosti i medijane veće za KG u odnosu na ispitanike iz grupe DCA.



**Slika 37.** Boks dijagram RMET testova, Faux Pas i No Faux Pas priča za KG

RMET=Test čitanja misli iz očiju, x: prosečna vrednost, horizontalna linija unutar boksa: medijana, donja i gornja stranica boksa: prvi i treći kvartil, najniža i najviša tačka ili kratka linija: minimum i maksimum



**Slika 38.** Boks dijagram RMET testova, Faux Pas i No Faux Pas priča za ispitanike iz spektra DCA

RMET=test čitanja misli iz očiju, x: prosečna vrednost, horizontalna linija unutar boksa: medijana, donja i gornja stranica boksa: prvi i treći kvartil, najniža i najviša tačka ili kratka linija: minimum i maksimum

Ispitivanje socijalne kognicije vršeno je u odnosu na tip ataksije (vrednosti skorova su prikazane u Tabeli 31). Prosečne vrednosti skorova na oba testa razlikovale su se statistički značajno među podgrupama DCA (Tabela 31). Poređenja procentualno izraženih postignuća su pokazala međugrupne razlike na svim testovima osim za No Faux Pas priče (Tabela 32).

**Tabela 31.** Prosečne vrednosti skorova RMET testova ispitanika iz spektra DCA

	AD	AR	Sporadični	MSAc	Ukupno	p*
n	40	21	35	10	106	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
RMET pol	31,0±1,4	30,2±3,0	31,6±2,5	29,7±1,6	30,9±2,2	<b>0,040</b>
RMET	19,6±4,8	18,4±6,0	23,6±4,5	18,7±5,0	20,6±5,4	<b>0,000</b>

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, RMET=Test čitanja misli iz očiju,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

**Tabela 32.** Prosečne postignuća na RMET testu, Faux Pas i No Faux Pas pričama prema tipu ataksija izraženo u (%)

	AD	AR	Sporadični	MSAc	Ukupno	p*
n	40	21	35	10	106	
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
RMET pol	86,1±3,9	83,9±8,2	87,7±6,9	82,5±4,6	85,9±6,2	<b>0,040</b>
RMET	54,4±13,2	51,1±16,6	65,6±12,6	51,9±14,0	57,2±15,	<b>0,000</b>
Faux Pas	71,9±14,5	65,2±23,3	82,5±12,0	72,0±14,6	74,1±17,0	<b>0,001</b>
No Faux Pas priče	96,0±6,5	95,1±5,7	98,6±2,4	96,9±3,7	96,8±5,2	0,056

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, RMET=Test čitanja misli iz očiju,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

Daljom analizom pokazano je da se vrednosti testa RMET-pol ne razlikuju statistički značajno između pojedinačnih parova različitih tipova ataksija. U slučaju testa REMT, prosečna vrednost za sporadične ataksije je značajno veća od AD (p=0,004), od AR (p=0,001) i od MSAc (p=0,041), dok

između AD, AR i MSAc nema međusobnih značajnih razlika ( $p > 0,05$ ). Na kraju, prosečna vrednost postignuća za Faux Pas priče za sporadične ataksije je značajno veća od postignuća AD grupe ( $p = 0,030$ ), kao i od AR grupe ( $p = 0,001$ ), dok ostala međugrupna poređenja postignuća pokazuju odsustvo značajnih razlika ( $p > 0,05$ ).

#### 4.4.1 Prediktori socijalne kognicije pacijenata iz spektra DCA

Multipla regresiona analiza koja je imala za cilj ocenu potencijalne međuzavisnosti između skorova RMET-pol, RMET, Faux Pas i No Faux Pas priča kao regresanda i tri prediktora: DOT Total, SCWT (Stroop) i ACE-R-FF, koji predstavljaju testove za procenu egzekutivnih funkcija. Opis rezultata multiplih regresionih analiza i nezavisnih prediktora dat je u Tabelama 33–35.

**Tabela 33.** Ispitivanje prediktora za postignuće na testu RMET-pol

Prediktor	Ocena $\beta$	p	Koeficijent korelacije
<b>DOT Total</b>	0,333	0,002	0,252
SCWT (Stroop)	-0,062	0,528	-0,160
ACE-R-FF	0,148	0,164	0,201
Uspešnost predikcije ( $R^2$ )	8,03%		
Signifikantnost $R^2$ (p)	0,042		
Značajni prediktor: DOT Total	Pozitivna zavisnost		

DOT=Test ređanja brojeva, SCWT (Stroop)=Strupov test interferencije boje i reči, ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija, FF fonemska fluentnost

**Tabela 34.** Ispitivanje prediktora za postignuće na testu RMET

Prediktor	Ocena $\beta$	p	Koeficijent korelacije
<b>DOT Total</b>	0,197	0,037	0,406
SCWT (Stroop)	-0,095	0,362	-0,170
ACE-R-FF	0,089	0,430	0,306
Uspešnost predikcije ( $R^2$ )	19,10%		
Signifikantnost $R^2$ (p)	0,000		
Značajni prediktor: DOT Total	Pozitivna zavisnost		

DOT=Test ređanja brojeva, (SCWT) Stroop=Strupov test interferencije boje i reči, ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija, FF fonemska fluentnost

**Tabela 35** Ispitivanje prediktora za postignuća na testu Faux Pas priča

Prediktor	Ocena $\beta$	p	Koeficijent korelacije
DOT Total	0,134	0,200	0,270
SCWT (Stroop)	-0,117	0,245	-0,226
<b>ACE-R-FF</b>	0,273	0,013	0,365
Uspešnost predikcije ( $R^2$ )	16,20%		
Signifikantnost $R^2$ (p)	0,001		
Značajni prediktor: ACE-R – FF	Pozitivna zavisnost		

DOT=Test ređanja brojeva, (SCWT) Stroop=Strupov test interferencije boje i reči, ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija, , FF fonemska fluentnost

**Tabela 36.** Ispitivanje prediktora za postignuća na testu No Faux Pas priča

Prediktor	Ocena $\beta$	p	Koeficijent korelacije
DOT Total	0,136	0,217	0,207
SCWT (Stroop)	0,083	0,428	-0,006
<b>ACE-R-FF</b>	0,208	0,069	0,239
Uspešnost predikcije ( $R^2$ )	7,70%		
Signifikantnost $R^2$ (p)	0,055		

Nema značajnih prediktora

DOT=Test ređanja brojeva, (SCWT) Stroop=Strupov test interference boje i reči, ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija, FF fonemska fluentnost

Kao značajan nezavisan prediktor za postignuće na RMET-pol testu i RMET testu izdvojio se DOT test ( $p=0,042$ ) i ( $p<0,001$ ), dok se kao značajan prediktor za postignuće na testu Faux Pas priča izdvojio test ACE-R FF ( $p=0,001$ ).

#### 4.4.2 Socijalna kognicija ispitanika iz spektra CD (SCA1+SCA2) i ILOCA

U drugom delu ispitivanja socijalne kognicije ispitivana je razlika između ispitanika sa cerebelarnim i ekstracerebelarnim simptomima (SCA1+2) i ispitanika sa dominantno cerebelarnim simptomima (ILOCA). Demografske karakteristike CD ispitanika i KG prikazani su u Tabeli 37.

**Tabela 37. Socio-demografske i kliničke karakteristike (SCA1+SCA2) i ILOCA**

	SCA1+2 (n=18, 10M+8F)		ILOCA (n=16, 10M+6F)		KG (n=34, 16M+18F)	
	M/Mdn (SD)	Opseg	M/Mdn (SD)	Opseg	M/Mdn (SD)	Opseg
Uzrast (godine)	43,78/42,5 (12,4)	22–68	54,8/55,5 (7,9)	38–68	49,1/44 (11,8)	22–68
Obrazovanje (godine)	12,2/12 (2,3)	8–16	13,1/12 (1,7)	11–16	12,7/12 (2,1)	8–16
Uzrast na početku bolesti (godine)	32,7/30,5 (10,6)	16–53	47,6/48,5 (8,9)	28–62	-	-
Dužina trajanja bolesti (godine)	10,9/8,5 (9,1)	2–38	7,1/7,5 (4,2)	2–15	-	-
Trunkalna ataksija	7,4/7 (2,1)	4–12	4,4/4 (1,9)	2–8	-	-
Dizartrijska	2,5 /3 (0,6)	1–3	1,7/1,5 (1,1)	0–4	-	-
Ataksija ekstremiteta	5,3 /5 (2,2)	3–12	2,9/2,5 (1,6)	0–6	-	-
SARA	15,3/15 (3,8)	10–22	9,0/8,5 (3,7)	3–18	-	-
HDRS	6,7/7,5 (4,1)	0–17	7,1/7 (3,9)	1–15	1,7/0 (2,7)	0–13
HARS	9,6/10,5 (5,9)	0–17	7,3/6 (6,2)	0–17	2,1/1 (3,6)	0–19

SCA1 i 2=spinocerebelarna ataksija 1 i 2; ILOCA=idiopatska ataksija sa kasnim početkom, SARA=Skala za procenu ataksije, HDRS=Hamiltonova skala za procenu depresije, HARS= Hamiltonova skala za procenu anksioznosti, M=aritmetička sredina, Mdn=medijana, SD=standardna devijacija

Ispitivane grupe su se statistički značajno razlikovale po uzrastu ( $\chi^2 = 6,961$ ;  $p = 0,031$ ), ali ne i po nivou obrazovanja ( $\chi^2 = 1,702$ ;  $p = 0,427$ ). Rezultati skala za procenu raspoloženja bili su u opsegu referentnih vrednosti za sve tri grupe. Statistički značajna razlika među ispitivanim grupama

uočena je na HDRS skoru ( $\chi^2 = 29,414$ ;  $p = 0,001$ ) i HARS skoru ( $\chi^2 = 20,825$ ;  $p = 0,001$ ). *Post hoc* poređenje sa *Bonferroni* korekcijom ukazalo je na razlike između: SCA1+2 i ILOCA grupe u uzrastu ( $t = -26,781$ ;  $p = 0,025$ ); KG i SCA1+2 grupe ( $t = -24,346$ ;  $p = 0,0001$ ) i KG i ILOCA ( $t = -26,735$ ;  $p = 0,0001$ ) u HDRS skoru; KG i SCA1+2 grupe ( $t = -17,173$ ;  $p = 0,011$ ) i KG i ILOCA grupe ( $t = -24,346$ ;  $p = 0,0001$ ) u HARS skoru.

Poređenjem različitih tipova ataksija pokazane su statistički značajne razlike u uzrastu na početku bolesti ( $U=42,5$ ;  $z = -3,505$ ;  $p=0,001$ ), domenu SARE koji se odnosi na trunakalnu ataksiju ( $U=39,5$ ;  $z = -3,632$ ;  $p=0,0001$ ), dizartriju ( $U=78$ ;  $z = -2,398$ ;  $p=0,017$ ), ataksiju ekstremiteta ( $U=47$ ;  $z = -3,372$   $p=0,001$ ), kao i ukupnom SARA skoru ( $U=34,5$ ;  $z = -3,783$ ;  $p=0,0001$ ) (Tabela 36).

Uočene su statistički značajne razlike u postignućima na *Faux Pas Recognition Testu* i RMET između ispitanika sa CD i KG. Boks plotovi koji ilustruju razlike u prosečnim skorovima (u %) dobijenim kod ispitanika sa CD i KG za sve testove socijalne kognicije (*Faux Pas priče*, *No-Faux Pas priče* i RMET) prikazani su na Slici 39. Na *Faux Pas Recognition Testu* ispitanici sa CD pokazali su niže skorove u poređenju sa KG [ $U = 129,5$ ,  $z = -5,544$ ,  $p = 0,0001$ ,  $r = 0,67$  (95% CI: 0,523 to 0,788)]. Osim toga, ispitanici sa CD imali su značajno niže skorove od KG u RMET [ $U = 17,0$ ,  $z = -6,895$ ,  $p = 0,0001$ ,  $r = 0,84$  (95% CI: 0,756 to 0,899)].

Aritmetička sredina i (SD) na *Faux Pas Recognition Testu* bila je 63,8 (11,6) za SCA1+2, 78,8 (13,9) za ILOCA i 91,9 (10,2) za KG. Aritmetička sredina i (SD) na RMET su 52,8 (14,4) za SCA1 + 2, 64,4 (10,4) za ILOCA i 85,3 (8,3) za KG. Grupe su se statistički značajno razlikovale u srednjim vrednostima na *Faux Pas Recognition Testu* ( $\chi^2 = 36,661$ ;  $p = 0,0001$ ) i RMET ( $\chi^2 = 49,316$ ;  $p = 0,0001$ ). *Post hoc* poređenja u parovima sa *Bonferronijevom* korekcijom ukazala su na razlike između:

- Rezultata za sve tri grupe na *Faux Pas Recognition Testu*; SCA1+2 i ILOCA ( $t = -16,417$ ;  $p = 0,045$ ), SCA1+2 i KG ( $t = 34,108$ ;  $p = 0,0001$ ), ILOCA i KG ( $t = 17,691$ ;  $p = 0,009$ ). Na osnovu medijane, može se uočiti da su ispitanici sa SCA1+2 imali niže skorove od ispitanika sa ILOCA, dok su obe ove grupe imale niže skorove od KG.

- CD pacijenata i KG za postignuće na RMET, tačnije SCA1 + 2 i KG ( $t = 37,250$ ;  $p = 0,0001$ ) i ILOCA i KG ( $t = 28,219$ ;  $p = 0,0001$ ). Uzimajući u obzir prosečne vrednosti, pacijenti u SCA1 + 2 i ILOCA grupi su imali slične skorove, koji su bili niži od KG.

#### 4.4.3 Neuropsihološke karakteristike ispitanika CD (SCA1+2) i ILOCA

Uzimajući u obzir činjenicu da je procena socijalne kognicije manje pouzdana bez procene globalne kognicije i procene drugih neuropsiholoških funkcija prvobitno su ispitivane razlike među grupama (SCA1+2, ILOCA i KG) različitim neuropsihološkim testovima. Rezultati su prikazani u Tabeli 38.

**Tabela 38.** Distribucija skorova neuropsiholoških testova ispitanika SCA1+2 i ILOCA

	SCA1+2 (n=18)		ILOCA (n=16)		KG (n=34)		SCA1+2 - KG	ILOCA - KG
	$\bar{x}$ /Medijana (SD)	Opseg	$\bar{x}$ /Medijana (SD)	Opseg	$\bar{x}$ /Medijana (SD)	Opseg	t	t
<b>Globalna kognicija</b>								
MMSE	27,2/27,5 (2,8)	19-30	27,8/27,5 (1,7)	25-30	29,1/30 (1,2)	27-30	16,428*	15,22*
ACE-R-ukupan skor	82,6/85,5 (12,0)	56-99	89,9/89 (4,9)	80-98	95,9/97 (4,2)	86-100	29,601**	19,41**

<b>Učenje i epizodično verbalno pamćenje</b>								
FCSRT-Prisećanje	20,6/20,5 (6,8)	5-33	22,1/22,5 (4,9)	15-32	29,2/34 (6,9)	8-40	23,662**	19,756**
FCSRT-Odloženo prisećanje	8,4/8,5 (2,7)	5-13	10,4/10 (2,5)	5-15	11,3/12 (2,6)	4-15	19,941**	
FCSRT-Prepoznavanje	14,4/14,5 (1,7)	12-16	15,5/16 (1,5)	10-16	15,9/16 (0,2)	15-16	17,905**	
ACE-R-verbalna memorija	21,7/23 (4,9)	6-26	23,3/23 (2,2)	19-26	25,3/26 (1,4)	21-26	22,26**	17,774**
<b>Orijentacija i pažnja</b>								
ACE-R-orijentacija i pažnja	16,6/17 (1,8)	12-18	17,3/17,5 (0,9)	16-18	17,6/18 (0,7)	16-18		
TMT-A	83,6/74 (36,6)	30-157	49,3/42,5 (17,0)	22-82	33,4/30 (14,7)	18-78	31,183**	17,169*
Raspon brojeva	7,7/8 (2,1)	4-11	8,3/8 (2,9)	4-13	11,3/11,5 (2,1)	7-15	24,977**	20,088**
<b>Računanje</b>								
Aritmetika-VITI	9,1/9 (3,2)	3-14	11,3/11 (1,6)	9-14	13,8/14 (0,5)	12-14	32,647**	24,014**
<b>Jezik</b>								
ACE-R-jezik	23,2/25 (3,2)	15-26	24,8/25 (0,8)	24-26	25,4/26 (1,2)	22-26	17,188**	
BNT-Total	50,3/52 (6,4)	40-58	53,3/54 (3,1)	45-57	54,4/55 (3,9)	40-59		
<b>Vizuoprostorne funkcije</b>								
HVOT	17,2/17 (6,3)	8-25	21,3/21,5 (3,1)	16-25	24,6/25 (2,9)	17-29	26,103**	18,39**
ACE-R-Vizuoprostorne	13,2/14 (3,1)	8-16	15,3/16 (1,0)	13-16	15,3/16 (1,4)	11-16	14,634**	
<b>Egzekutivne</b>								
Stroop (sekunde)	91,6/90 (37,6)	45-154	97,3/98 (41,2)	36-180	57,9/53,5 (21,5)	10-98	18,088**	19,488**
DOT Total	5,3/5 (1,9)	2-9	6,0/6 (1,3)	4-9	7,9/8 (2,1)	4-12	23,5**	18,188**
ACE-R-FF	3,8/4 (1,6)	1-7	4,4/4 (1,5)	2-7	5,7/6 (0,9)	4-7	23,034**	17,086*

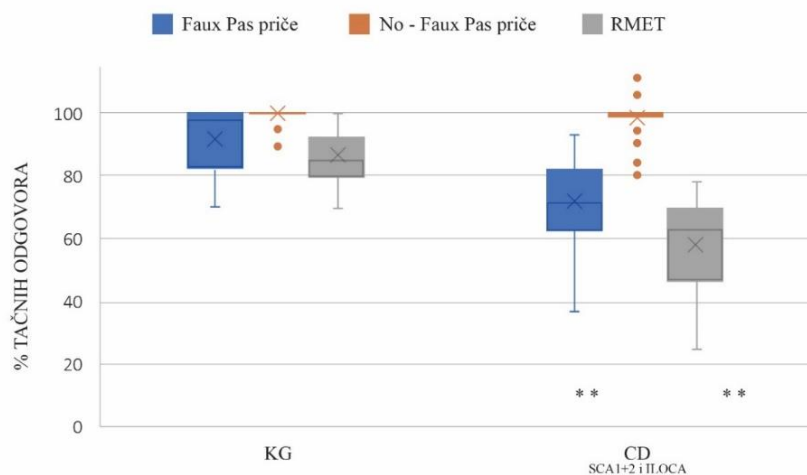
MMSE=Mini mental test; ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija; FCSRT-test spontanog i potpomognutog verbalnog prisećanja; TMT=Test trasiranja puta; BNT=Bostonski test imenovanja; HVOT=Huper test složene vizuelne organizacije; Stroop=Strupov test interference boje i reči; DOT=Test ređanja brojeva, FF=fonemska fluentnost,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija (\*\* p<0,01, \* p<0,05)

Uočene su značajne razlike u prosečnim vrednostima na MMSE ( $\chi^2 = 11,299$ ;  $p = 0,004$ ), ACE-R – total ( $\chi^2 = 27,801$ ;  $p = 0,0001$ ), FCSRT – spontano prisećanje ( $\chi^2 = 21,097$ ;  $p = 0,0001$ ), FCSRT – odloženo spontano prisećanje ( $\chi^2 = 12,177$ ;  $p = 0,002$ ), FCSRT – prepoznavanje ( $\chi^2 = 18,528$ ;  $p = 0,0001$ ), ACE-R – verbalno pamćenje ( $\chi^2 = 19,121$ ;  $p = 0,0001$ ), TMT-A ( $\chi^2 = 30,569$ ;  $p = 0,0001$ ), Raspon brojeva ( $\chi^2 = 23,136$ ;  $p = 0,0001$ ), Aritmetika-VITI ( $\chi^2 = 41,979$ ;  $p = 0,0001$ ), ACE-R – FFt ( $\chi^2 = 19,495$ ;  $p = 0,0001$ ), HVOT ( $\chi^2 = 23,541$ ;  $p = 0,0001$ ), SCWT (Stroop) ( $\chi^2 = 15,779$ ;  $p = 0,0001$ ), ACE-R – jezik ( $\chi^2 = 11,356$ ;  $p = 0,003$ ), ACE-R – vizuo-prostorne funkcije ( $\chi^2 = 8,273$ ;  $p = 0,016$ ), DOT Total ( $\chi^2 = 20,185$ ;  $p = 0,0001$ ).

Sa *Bonferroni* korekcijom uočene su razlike obe grupe ispitanika u poređenju sa KG u prosečnim postignućima na MMSE, ACE-R – total, FCSRT – spontano slobodno prisećanje, ACE-R



– verbalna memorija, TMT-A, Digit Span, Aritmetika-VITI, ACR – FF, HVOT, Stroop, i DOT total. Pacijenti sa SCA1 + 2 i ILOCA su postigli vrlo slične rezultate, ali lošije u odnosu na KG. Razlike između SCA1 + 2 i KG grupe uočene su za FCSRT – spontano odloženo prisećanje, ACE-R – jezik, ACE-R – vizuo-prostorno. Na kraju, posmatrajući FCSRT – prepoznavanje, *Post hoc* poređenja pokazuju razlike između SCA1 + 2 i KG grupe ( $t = 17,905$ ;  $p = 0,0001$ ) i između grupa SCA1 + 2 i ILOCA ( $t = -13,424$ ;  $p = 0,019$ ).



**Slika 39.** Rezultati baterije testova za socijalnu kogniciju u CD i KG

Podaci su predstavljeni kao procenat ukupnog broja tačnih odgovora za Faux Pas priče (max = 60), No-Faux Pas priče (max = 20), i za RMET (max = 36). Rezultati su prikazani u procentima gde 0% predstavlja kompletno pogrešno rešenje testa, a 100% potpuno tačno rešenje testa.  $p < 0,01$  naznačene su \*\*

#### 4.4.4 Povezanost profila socijalne kognicije sa sociodemografskim, kliničkim, genetskim karakteristikama pacijenata sa SCA1+2 i ILOCA sa njihovim neuropsihološkim i psihijatrijskim statusom

Dužina tavanja bolesti ( $r=-0,555$ , 95%IP: -0,119 - -0,811,  $p=0,017$ ), trunkalna ataksija ( $r=-0,557$ , 95%IP: -0,122 - -0,812,  $p=0,016$ ) i SARA skor ( $r=-0,561$ , 95%IP: -0,128 - -0,814,  $p=0,015$ ) pokazali su značajnu inverznu (negativnu) korelaciju sa *Faux Pas Recognition Testom* u SCA1 + SCA2 grupi ispitanika, dok je SCWT (Stroop) ( $r=-0,482$ , 95%IP: -0,002 - -0,781,  $p=0,050$ .) negativno korelisao sa RMET. U ILOCA grupi, RMET je korelisao sa HDRS ( $r=0,498$ , 95%PI: 0,004 - 0,796,  $p=0,050$ ) i HARS ( $r=0,541$ , 95%IP: 0,062 - 0,817,  $p=0,030$ .) i ACE – FF ( $r=0,545$ , 95%IP: 0,068 - 0,819,  $p=0,029$ ). Nije bilo značajne korelacije u SCA1 + SCA2 grupi pacijenata između broja CAG ponovaka i postignuća na *Faux Pas Recognition Testu* i RMET ( $p>0,05$ ) (podaci nisu prikazani).

#### 4.4.5 Prediktori socijalne kognicije za pacijente sa CD (SCA1+2) i ILOCA

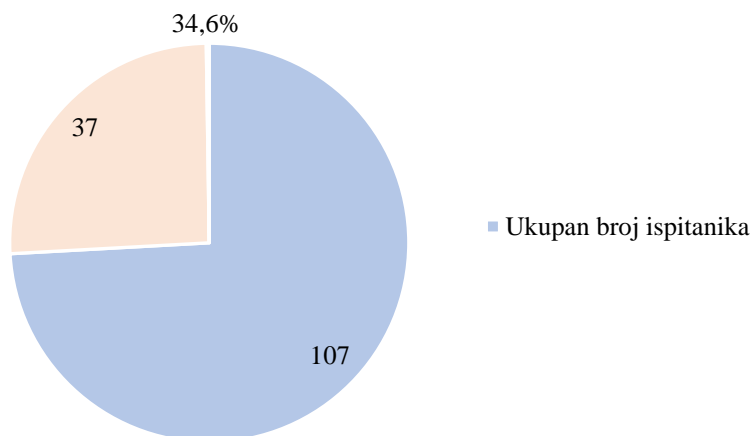
Neuropsihološki testovi (MMSE skor, FCSRT – odloženo slobodno prisećanje, TMT-A, BNT – Total, Stroop i DOT Total) pokazali su značajnu ulogu u predikciji postignuća na *Faux Pas Recognition* testa ( $F = 7,458$ ;  $df=6,23$ ;  $p=0,0001$ ) kod pacijenata sa CD, objašnjavajući 66% varijanse (podaci nisu prikazani). Standardizovani beta koeficijenti su pokazali da BNT – Total ( $\beta=0,47$ , 95%IP 0,16 - 0,77,  $t=2,97$ ,  $p=0,007$ ) ima najveći efekat, zatim sledi TMT-A ( $\beta=-0,37$ , 95%IP -0,09 - -0,65,  $t=-2,64$ ,  $p=0,014$ ) i FCSRT – odloženo slobodno prisećanje ( $\beta=0,26$ , 95%IP 0,01 - 0,51,  $t=2,07$ ,  $p=0,049$ ), dok se MMSE skor, Stroop i DOT Total nisu pokazali kao značajni prediktori ( $p>0,05$ ) (podaci nisu prikazani).

U finalnom modelu, nezavisni prediktori za RMET bili su FCSRT – neposredno slobodno prisećanje, FCSRT – odloženo slobodno prisećanje, ACE-R verbalna memorija, TMT-A, BNT i

ACE-R-jezik. Regresioni model je bio značajan ( $F=11,088$ ;  $df=6,24$ ;  $p=0,0001$ ) kod CD ispitanika, objašnjavajući 73,5% varijanse. Standardizovani beta koeficijenti je pokazao da samo parametar BNT – Total ( $\beta=0,612$ , 95% IP 0,34 0,88,  $t=4,406$ ,  $p=0,0001$ ) predstavlja značajan prediktor postignuća na RMET kod ispitanika sa CD (podaci nisu prikazani).

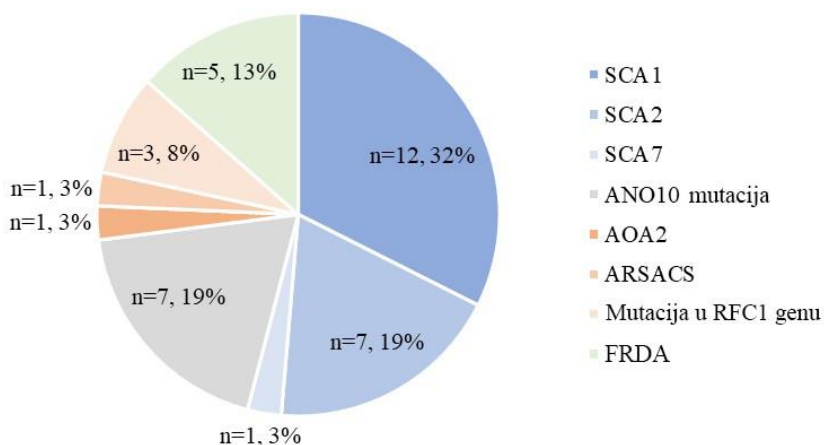
#### 4.5 Utvrđivanje genestkih karakteristika ispitanika iz spektra DCA

U uzorak ispitanika za koje je vršena analiza na osnovu genestkih karakteristika, uključeno je 37 bolesnika, tj. 34,6% od ukupno 107 bolesnika uključenih u kompletno istraživanje (Slika 40).



**Slika 40.** Distribucija svih ispitanika iz spektra DCA

Na sledećoj slici je prikazana distribucija 37 bolesnika prema genestkim tipovima, od kojih je 20 AD i 17 AR ataksija (Slika 41).



**Slika 41.** Distribucija bolesnika prema genestkim svojstvima

SCA1,2,7=spinocerebelarna ataksija, AOA2=ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2, ARSACS=autozomno recesivna spastična ataksija Charlevoix-Saguenay, FRDA=Fridrajhova ataksija

#### 4.5.1 Demografske karakteristike genetski determinisanih - AD i AR ataksija

U Tabeli 39 prikazane su demografske karakteristike genetski determinisanih bolesnika. Prosečan uzrast na početku bolesti u grupi osoba sa AD bio je najniži kod osoba sa SCA1 (31,5±8,1), a u AR grupi kod osoba sa ARSACS (2 godine).

**Tabela 39.** Demografske karakteristike genetski determinisanih ispitanika iz spektra DCA

Tip	AD			AR					Ukupno
	SCA1	SCA2	SCA7	ANO10 mutacija	AOA2	ARSACS	Mutacija u RFC1 genu	FRDA	
Prosečan uzrast bolesnika									
$\bar{x}\pm SD$	38,7 ±9,5	51,9 ±11,9	41,0	42,1 ±10,6	41,0	44,0	63,0 ±5,0	34,8 ±8,9	43,5 ±12,0
Prosečan uzrast na početku bolesti (godine)									
$\bar{x}\pm SD$	31,5 ±8,1	33,4 ±15,6	36,0	16,3 ±5,3	16,0	2,0	53,7 ±3,8	16,0 ±5,0	27,6 ±14,3
Prosečno trajanje bolesti (godine)									
$\bar{x}\pm SD$	8,4 ±7,1	18,0 ±11,6	6,0	25,0 ±12,3	25,0	42,0	9,3 ±6,7	18,8 ±9,6	16,1 ±11,8
Prosečno vreme do korišćenja pomagala pri hodu (godine)									
$\bar{x}\pm SD$	4,9 ±7,6	6,3 ±9,4	0,0	7,6 ±9,5	0,0	25,0	4,7 ±8,1	8,2 ±6,4	6,4 ±8,3
Prosečno vreme do korišćenja invalidskih kolica (godine)									
$\bar{x}\pm SD$	2,1 ±4,6	3,7 ±7,0	0,0	0,0 ±0,0	0,0	0,0	0,0 ±0,0	11,0 ±11,6	2,9 ±6,5

AD=autozomno dominantne, AR=autozomno recesivne, SCA=spinocerebelarna ataksija, AOA2=ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2, ARSACS=autozomno recesivna spastična ataksija Charlevoix-Saguenay, FRDA=Fridrajhova ataksija,  $\bar{x}$  =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

#### 4.5.2 Kliničke karakteristike genetski determinisanih AD ataksija

U Tabeli 40 prikazane su kliničke karakteristike genetski determinisanih bolesnika u AD grupi. Podgrupe su se međusobno statistički značajno razlikovale u pogledu vrednosti skorova MMSE, SCAFI, CCFS, HDRS, HARS i Hamiltonovoj skali apatije (p<0,05).

**Tabela 40.** Kliničke karakteristike spinocerebelarnih ataksija

Tip (n)	SCA1 (n=12)	SCA2 (n=7)	SCA7 (n=1)	P
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	
ACE – R	83,0±10,3	71,43±34,57	95,00	
MMSE	27,3±3,3	27,17±1,72	28,00	*
SARA	15,4±4,4	18,36±9,81	14,00	
Trunkalna ataksija	7,6±2,7	8,57±4,50	8,00	
Dizartrija	2,8±0,5	3,14±1,35	2,00	
Ataksija ekstremiteta	5,0±2,1	6,64±4,21	4,00	
SCAFI	-0,3±0,8	-0,05±0,39	-0,16	*
CCFS	1,0±0,1	0,96±0,04	0,97	*
INAS	5,6±1,6	4,29±1,98	5,00	
SCOPA-aut TOTAL	3,3±3,8	1,00±1,73	1,00	

HDRS	7,1±3,0	6,00±5,90	6,00	*
HARS	8,8±6,1	8,67±6,74	5,00	*
Hamiltonova skala apatije	7,8±3,9	8,83±7,88	7,00	*
NPI ukupni skor	31,0± 7,4	32,71±10,08	23,00	
NPI ukupni distress skor	11,3±6,0	10,71±6.5	6,00	

MMSE=Mini mental test; ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija, SARA=Skala za kliničku procenu ataksije, SCAFI=Funkcionalni indeks za spinocerebelarnu ataksiju, CCFS=Kompozitni skor za procenu težine ataksije, INAS=Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju, SCOPA-AUT=Skala za procenu autonomne disfunkcije, HDRS=Hamiltonova skala depresivnosti, HARS=Hamiltonova skala anksioznosti, NPI=Neuropsihijatrijski upitnik, SCA1, 2, 7=spinocerebelarna ataksija. Napomena: nedostaje jedno osmatranje za SCA2,  $\bar{x}$  =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

Podaci o CAG ponovcima sve tri grupe ispitanika sa SCA prikazani su u Tabelama 41–44.

**Tabela 41.** Prikaz demografskih, kliničkih karakteristika uključujući i broj CAG ponovaka svih ispitanika sa SCA i rodbine prvog stepena

	SCA tip	Pol	Uzrast	Uzrast na početku bolesti (godine)	Trajanje bolesti (godine)	SARA	CAG ponovci	Srodnici prvog reda sa ataksijom	Uzrast na početku bolesti
CB1	SCA1	M	21	19	3	13	31/63	otac	36
CB2	SCA1	M	28	27	1	11,5	32/59	otac	32
CB3	SCA1	M	38	31	7	17	30/53	majka	38
CB4	SCA1	M	38	25	13	13	30/53	otac i sestra	35, 32
CB5	SCA1	M	58	48	10	22	30/48	otac	50
CB6	SCA1	Ž	41	27	14	20	32/53	otac	48
CB7	SCA1	M	47	41	6	14,5	33/48	otac i brat	35, 34
CB8	SCA1	Ž	43	30	13	22	29/49	majka	42
CB9	SCA1	Ž	30	25	5	18,5	29/62	otac	-
CB10	SCA1	M	35	31	4	11	29/53	majka	25
CB11	SCA1	Ž	38	35	3	10	32/51	majka	30
CB12	SCA1	Ž	46	39	7	12	29/50	otac	32
CB13	SCA2	M	54	16	38	15	22/37	majka i sestra	25, 22
CB14	SCA2	M	59	54	5	10,5	22/36	majka i brat	-
CB15	SCA2	Ž	61	52	9	16	22/38	otac	30
CB16	SCA2	Ž	68	40	28	15	22/37	da	-

CB17	SCA2	Ž	37	24	13	18	22/37	majka	30
CB18	SCA2	M	43	30	13	14	22/40	majka	35
CB19	SCA2	Ž	38	18	20	40	22/44	da	-
CB20	SCA7	M	42	36	6	14	10/42	da	-

CB=ispitanik sa cerebelarnim sindromom, SCA1, 2, 7=spinocerebelarna ataksija, da: ima pojave, nepoznata veza, -: nema podatka, SARA= Skala za kliničku procenu ataksije

Ne postoji značajna razlika u uzrastu oboljevanja roditelja (otac i majka) i dece ( $p>0,05$ ). Zapravo otprilike oboljevaju u slično vreme a apsolutna razlika iznosi oko 3 godine (podaci nisu prikazani).

**Tabela 42.** Osnovni podaci o CAG ponovcima ispitanika sa SCA

Tip SCA	n	CAG ponovci	Minimum	Maksimum	$\bar{X}\pm SD$
SCA1	12	Normalan broj	29	33	30,5±1,4
		Patološki broj	48	63	53,5±5,2
SCA2	7	Normalan broj	22	22	22,0±0,0
		Patološki broj	36	44	38,4±2,8
SCA 7	1	Patološki broj	42	42	-

SCA 1, SCA2, SCA7: spinocerebelarne ataksije 1, 2, 7, SD=standardna devijacija

**Tabela 43.** Korelacije CAG ponovaka sa demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika sa SCA1

	CAG ponovci-normalan broj		CAG ponovci-patološki broj	
	r	p	r	P
Uzrast	0,053	0,870	-0,896	<b>0,000</b>
Uzrast na početku bolesti	0,047	0,885	-0,795	<b>0,003</b>
Trajanje bolesti	-0,209	0,514	-0,545	0,067
SARA	-0,235	0,462	-0,216	0,501
Trunkalna ataksija	-0,223	0,486	-0,345	0,272
Dizartrija	0,209	0,515	0,253	0,427
Ataksija ekstremiteta	-0,252	0,430	-0,062	0,848
INAS	-0,100	0,756	0,783	<b>0,003</b>

CAG=citozina, adenin, guanin, SARA=Skala za kliničku procenu ataksije, INAS=Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju, r Pearsonov koeficijent linearne korelacije, p statistička značajnost koeficijenta korelacije

U SCA1 grupi nije otkrivena značajna međuzavisnost između pojedinih karakteristika ispitanika i normalnog broja CAG ponovaka. Međutim, pokazana je statistički značajna povezanost između patološkog broja CAG ponovaka s jedne strane i uzrasta bolesnika ( $r=-0,896$ ;  $p<0,001$ ), uzrasta na početku bolesti ( $r=-0,795$ ;  $p=0,003$ ) i INAS skora ( $r=0,783$ ;  $p=0,003$ ). Sva tri koeficijenta su vrednosti preko 0,7, pa se može smatrati da postoji jaka veza među varijablama. Veza između uzrasta bolesnika i uzrasta na početku bolesti sa patološkim brojem CAG ponovaka je negativna, manji broj patoloških CAG ponovaka imaju starije osobe i one koje su obolele u starijoj životnoj

dobi. Veza između INAS i patološkog broja ponovaka je pozitivna, veće vrednosti INAS skora koreliraju sa većim brojem patoloških CAG ponovaka.

**Tabela 44.** Korelacije CAG ponovaka sa demografskim i kliničkim karakteristikama ispitanika sa SCA2

	CAG ponovci-normalan broj*		CAG ponovci-patološki broj	
	r	p	r	p
Uzrast			-0,547	0,203
Uzrast na početku bolesti			-0,467	0,291
Trajanje bolesti			0,016	0,973
SARA			0,886	<b>0,008</b>
Trunkalna ataksija			0,889	<b>0,007</b>
Dizartrijska			0,699	0,081
Ataksija ekstremiteta			0,890	<b>0,007</b>
INAS			0,096	0,838

\*svi bolesnici ove patološke grupe imaju jednake vrednosti normalnog broja CAG ponovaka, SARA - Skala za kliničku procenu ataksije, INAS - Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju, r - Pearsonov koeficijent linearne korelacije

Između patološkog broja CAG ponovaka sa jedne strane i trunkalne ataksije ( $r=0,889$ ;  $p=0,007$ ), ataksije ekstremiteta ( $r=0,890$ ;  $p=0,007$ ) i ukupnog SARA skora ( $r=0,886$ ;  $p=0,008$ ) s druge, nađene su statistički značajne povezanosti. Sva tri koeficijenta su vrednosti preko 0,7, pa se može smatrati da postoji jaka veza među varijablama. Sve tri otkrivene veze su pozitivne, znači, veća vrednost patološkog broja CAG ponovaka povezana je sa težim kliničkim aspektom bolesti u kontekstu ataksije trupa, ekstremiteta i celokupnog SARA skora. Nije bilo značajnih razlika između prosečnih vrednosti ukupnog SARA skora, niti za pojedine domene, između pojedinih genetskih tipova SCA (podaci nisu prikazani).

Učestalost (%) necerebelarnih znakova ispitanika sa SCA prikazana je u Tabeli 45.

**Tabela 45.** Učestalost ekstracerebelarnih znakova kod SCA ispitanika (%)

	SCA1	SCA2	SCA7	p(1,2,7)	p(1,2)
$\Sigma n=20$	n=12	n=7	n=1	$\Sigma n=20$	$\Sigma n=19$
<b>Hiperrefleksija</b>	100,0	57,1	100,0	<0,05	<b>&lt;0,05</b>
<b>Arefleksija</b>	0,0	42,9	0,0	<0,05	<b>&lt;0,05</b>
<b>Znak Babinskog</b>	33,3	28,6	0,0	NS	NS
<b>Spasticitet</b>	100,0	57,1	100,0	<0,05	<b>&lt;0,05</b>
<b>Pareza</b>	66,7	14,3	100,0	NS	<b>&lt;0,05</b>
<b>Mišićna atrofija</b>	33,3	0,0	0,0	NS	NS
<b>Fascikulacije</b>	0,0	14,3	0,0	NS	NS
<b>Mioklonus</b>	8,3	14,3	0,0	NS	NS
<b>Rigiditet</b>	0,0	0,0	0,0	NS	NS
<b>Horeja, diskinezije</b>	25,0	14,3	0,0	NS	NS
<b>Distonija</b>	33,3	42,9	0,0	NS	NS
<b>Tremor u miru</b>	8,3	0,0	0,0	NS	NS
<b>Senzitivni simptomi</b>	50,0	42,9	100,0	NS	NS
<b>Urinarna disfunkcija</b>	8,3	14,3	0,0	NS	NS

<b>Kognitivna disfunkcija</b>	16,7	14,3	0,0	NS	NS
<b>Okulomotorni znaci moždanog stabla</b>	75,0	71,4	100,0	NS	NS

SCA=spinocerebelarna ataksija, \*U SCA 7 grupi se nalazi samo jedan ispitanik, poređenje je moguće vršiti samo između SCA1 (n=12) i SCA2 (n=7).

Ispitivane grupe se statistički značajno razlikuju po učestalosti sledećih ekstracerebelarnih znakova: hiperrefleksije (p<0,05), arefleksije (p<0,05), spasticiteta (p<0,05) i pareze (0,05).

#### 4.5.3 Kliničke karakteristike genetski determinisanih AR ataksija

Kliničke karakteristike genetski determinisanih AR taksija prikazane su u Tabalema 46–47.

**Tabela 46.** Kliničke karakteristike genetski determinisanih AR ataksija

Tip	ANO10 mutacija	AOA2	ARSACS	Mutacija u RFC1 genu	FRDA
n	7	1	1	3	5
	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$
MMSE	15,0±4,3	26	27	25,7±1,1	26,2±3,1
ACE - R	45,9±12,1	70	80	81,0± 5,6	79,4 ±7,5
SARA	18,6±3,8	10	22	9,5±4,8	25,0±5,7
Trunkalna ataksija	9,4±1,7	5	13	6,0±2,0	14,2±4,4
Dizartrija	2,9±1,2	3	3	1,0±1,0	2,8±0,5
Ataksija ekstremiteta	6,2±1,8	2	6	2,5±2,5	8,3±2,5
SCAFI	-0,6±0,5	-0.2	-1.1	0,6±0,6	0,6±1,0
CCFS	1,1±0,1	0.1	1.1	0,9±0,0	1,3±0,3
INAS	5,6±1,8	2	7	3,7±2,1	6,8±2,2
SCOPA-aut TOTAL	7,3±6,3	7	7	5,3±6,7	3,8±3,8
HDRS	10,9±6,2	5	7	7,7±7,6	6,6±1,5
HARS	9,3±6,8	3	7	5,3±5,9	7,0±3,7
Skala apatije	11,1±6,8	1	16	9,0±8,0	9,8±4,3
NPI 12 ukupni skor	27,7±13,2	16	26	17,0±11,3	21,2±12,6
NPI 12 ukupni distress skor	11,9±6,9	1	7	6,3±5,0	8,4±5,4

MMSE=Mini mental test; ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija, SARA=Skala za kliničku procenu ataksije, SCAFI=Funkcionalni indeks za spinocerebelarnu ataksiju, CCFS=Kompozitni skor za procenu težine ataksije, INAS=Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju, SCOPA-AUT=Skala za procenu autonomne disfunkcije, HDRS=Hamiltonova skala depresivnosti, HARS=Hamiltonova skala anksioznosti, NPI=Neuropsihijatrijski upitnik, AOA2=ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2, ARSACS=autozomno recesivna spastična ataksija Charlevoix-Saguenay, FRDA=Fridrajhova ataksija,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

\* nedostaju tri osmatranja za Z SCAFI

**Tabela 47.** Prosečni skorovi domena SARA pojedinih genetskih tipova AR: ANO10 mutacija, AOA2, ARSACS, mutacija u RFC1 i FRDA

	<b>n</b>	<b>ANO10 mutacija (7)</b>	<b>AOA2 (1)</b>	<b>ARSACS (1)</b>	<b>Mutacija u RFC1 genu (1)</b>	<b>FRDA (1)</b>
		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
1	SARA	18,5±3,8	10	22	9,5±4,8	25,3±5,7
2	Trunkalna ataksija	9,4±1,7	5	13	6,00±2,0	14,20±4,4
3	Poremećaj govora	2,9±1,2	3	3	1,0±1,0	2,80±0,5
4	Ataksija ekstremiteta	6,2±1,8	2	6	2,5±2,5	8,30±2,5

AOA2=ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2, ARSACS=autozomno recesivna spastična ataksija Charlevoix-Saguenay, FRDA=Fridrajhova ataksija,  $\bar{x}$ =aritmetička sredina, SD=standardna devijacija

Statistički značajne razlike među AR podgrupama u pogledu vrednosti skorova SARA domena su prikazane u sledećoj tabeli.

**Tabela 48.** Prosečni skorovi SARA domena za genetske tipove AR: ANO10, AOA2, ARSACS, mutacija u RFC1 i FRDA

	<b>SARA</b>	<b>Trunkalna ataksija</b>	<b>Dizartrijska</b>	<b>Ataksija ekstremiteta</b>
ANO10 mutacija: Mutacija u RFC1	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05
ANO10 mutacija: FRDA	p<0,05	p<0,05	p<0,01	NS
Mutacija u RFC1: FRDA	p<0,01	p<0,05	p<0,05	p<0,05

SARA= Skala za kliničku procenu ataksije, FRDA=Fridrajhova ataksija

Statistički značajne razlike među AR podgrupama registrovane su za sve domene SARA skale, osim za domen ataksija ekstremiteta između ANO10 mutacije i FRDA podgrupe.

Učestalost necerebelarnih znakova ANO10, AOA2, ARSACS, RFC1 genu, FRDA prikazana je u tabeli 49.

**Tabela 49.** Učestalost ekstracerebelarnih znakova ANO10, AOA2, ARSACS, Mutacija u RFC1 genu, FRDA (%)

	<b>ANO10 mutacija</b>	<b>AOA2</b>	<b>ARSACS</b>	<b>Mutacija u RFC1 genu</b>	<b>FRDA</b>	<b>p (ANO10:FRDA)</b>
$\Sigma n=17$	n=7	n=1	n=1	n=3	n=5	$\Sigma n=12$
<b>Hiperrefleksija</b>	100,0	100,0	100,0	66,7	20,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>Arefleksija</b>	0,0	0,0	0,0	66,7	80,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>Znak Babinskog</b>	42,9	0,0	100,0	0,0	80,0	NS
<b>Spasticitet</b>	85,7	0,0	100,0	33,3	20,0	<b>&lt;0,05</b>



<b>Pareza</b>	42,9	0,0	0,0	0,0	80,0	NS
<b>Mišićna atrofija</b>	42,9	0,0	100,0	33,3	40,0	NS
<b>Fascikulacija</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NS
<b>Mioklonus</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	NS
<b>Rigiditet</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	NS
<b>Horeja, diskinezija</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	20,0	NS
<b>Distonija</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	40,0	NS
<b>Tremor u miru</b>	14,3	0,0	0,0	33,3	40,0	NS
<b>Senzitivni simptomi</b>	14,3	0,0	100,0	66,7	80,0	<b>&lt;0,05</b>
<b>Urinarna disfunkcija</b>	28,6	0,0	0,0	0,0	60,0	NS
<b>Kognitivna disfunkcija</b>	85,7	0,0	100,0	0,0	0,0	<b>&lt;0,01</b>
<b>Okulomotorni znaci moždanog stabla</b>	100,0	100,0	100,0	66,7	100,0	NS

AOA2=ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2, ARSACS=autozomno recesivna spastična ataksija Charlevoix-Saguenay, FRDA=Friderajhova ataksija p je nivo značajnosti za hi-kvadrat test (tabela kontingencije) značajnosti razlike između ANO10 i FRDA. Ostale komparacije nisu izvršene zbog malog broja jedinica u uzorcima, M=aritmetička sredina, SD=standardna devijacija. NS nesigifikantno.

Ispitivane grupe se statistički značajno razlikuju po učestalosti sledećih ekstracerebelarnih znakova: hiperrefleksije ( $p<0,01$ ), spasticiteta ( $p<0,05$ ), kognitivne disfunkcije ( $p<0,01$ ), arefleksije ( $p<0,05$ ) i senzitivne smetnje ( $p<0,05$ ).

#### 4.6 Ispitivanje morfoloških specifičnosti mozga bolesnika sa DCA

U Tabeli 50 prikazane su demografske i kliničke karakteristike ispitanika iz spektra DCA koji su uključeni u MR analizu.

**Tabela 50.** Demografske i kliničke karakteristike ispitanika iz spektra DCA uključenih u MR analizu

	KG	AD	AR	Sporadični	MSAc
n	20	28	17	29	8
Uzrast pri MR snimanju (godine)	52,9 ± 5,4	48,8 ± 10,8	45,0 ± 11,9 ●	46,8 ± 4,2 ▲	59,5 ± 5,3 ●▲
Pol (muški/ženski)	12/8	16/12	8/9	15/14	6/2
SARA skore 0-40	/	13,2 ± 5,6	16,6 ± 5,8	12,6 ± 6,0	14,8 ± 5,0

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, MR=magnetna rezonancija, SARA= Skala za kliničku procenu ataksije.

Razlike u uzrastu • MSAc > AR ( $p=,029$ ) ▲ MSAc > Sporadični ( $p=,049$ ). Prikazani su rezultati samo sa značajnom statističkom razlikom ( $p<0.05$ ).

Kada je u pitanju uzrast pri MR snimanju statistički značajna razlika zapažena je između MSAc i AR podgrupa ( $p=0,029$ ), kao i između MSAc i sporadičnih ataksija ( $p=0,049$ ). Posmatrajući uzrast ispitanika pri snimanju MR koji su učestvovali u analizi podgrupa zapaženo je da je prosečan uzrast za ispitanike sa *ANO10* mutacijom bio  $41,86\pm 10,38$ , a za ILOCA (15 ispitanika)  $54,8\pm 7,9$ .

#### **4.6.1 VBM i SUIT VBM ispitanika iz spektra DCA prema tipu ataksije**

##### **4.6.1.1 VBM i SUIT VBM SM svih podtipova DCA u odnosu na KG i između pojedinih podtipova ataksija**

VBM celog mozga nije ukazala na razlike u volumenu SM i BM između različitih tipova ataksija. Kod svih tipova cerebelarnih ataksija dokazana je značajna atrofija SM malog mozga u poređenju sa KG (Slika 42 A–D).

Kod AD i AR ataksija pokazana je značajna supratentorijalna atrofija SM u poređenju sa KG u: A) bilateralnim medijalnim temporalnim girusima, insuli, kalkarinealnoj kori i desnom orbitofrontalnom korteksu kod AR; i B) desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, postcentralnom, gornjem girusu temporalnog režnja, levom gornjem girusu temporalnog režnja i cingularnom korteksu kod AD; C) desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, levom donjem parijetalnom korteksu, levom lingvalnom girus kod sporadičnih ataksija i D) levom paracentralnom korteksu kod MSAc (Slika 43 A–D).

Nisu pronađene značajne razlike u atrofiji SM celog mozga između različitih tipova ataksija, izuzev SM u desnom kalkarinom korteksu između AR ataksija i MSAc (podaci nisu prikazani). Osim toga, MSAc je pokazao veću atrofiju medijalnog Crus-I i Crus-II u poređenju sa AD ataksijama (podaci nisu prikazani).

##### **4.6.1.2 VBM i SUIT VBM BM svih podtipova DCA u odnosu na KG i između pojedinih podtipova ataksija**

Kod svi tipovi cerebelarnih ataksija dokazana je značajna redukcija volumena BM malog mozga u poređenju sa KG (Slika 44 A–D).

Pored toga SUIT VBM BM ukazala je na značajnu razliku između pojedinih podtipova ataksija. U poređenju sa sporadičnim ataksijama ispitanici sa AD ataksijom imaju veći stepen atrofije ponsa što važi i za MSAc u poređenju sa sporadičnim ataksijama. Pored toga zabeležena je izraženija atrofija srednjeg mozga i medule kod ispitanika sa AR ataksijom u odnosu na ispitanike sa sporadičnim ataksijama (Slika 45 A–E).

#### **4.6.2 Freesurfer analiza volumena moždanog stabla**

Analiza volumen moždanog stabla ukazala je na značajnu razliku između pojedinih podtipova ataksija. U poređenju sa sporadičnim ataksijama ispitanici sa AD ataksijom imaju veći stepen atrofije ponsa što važi i za MSAc u odnosu na ispitanike sa sporadičnom ataksijom (Slika 46 C). Dok je izraženija redukcija volumena srednjeg mozga i medule zabeležena kod ispitanika sa AR ataksijom u odnosu na ispitanike sa sporadičnim ataksijama (Slika 46 B i D).

Što se tiče analize moždanog stabla, kod AD i AR ataksija i MSAc je dokazano smanjenje zapremine celog moždanog stabla, ponsa i produžene moždine u poređenju KG (Slika 46 A).

Osim toga, AD ataksije i MSAc su pokazale značajnije smanjene zapremine celog moždanog stabla i ponsa u poređenju sa sporadičnim ataksijama (Slika 46 A i C).

AD i AR ataksije su pokazale značajno smanjenu zapreminu srednjeg mozga u poređenju sa KG, a samo su AD ataksije pokazale smanjenje zapremine srednjeg mozga u poređenju sa sporadičnim ataksijama (Slika 46 B).

Kod sporadičnih ataksija nije zabeležena redukcija volumena moždanog stabla u poređenju sa KG izuzev GCP (Slika 46 E). Pored toga, AD ataksije su pokazale smanjenu zapreminu GCP u poređenju sa sporadičnim ataksijama (Slika 46 E).

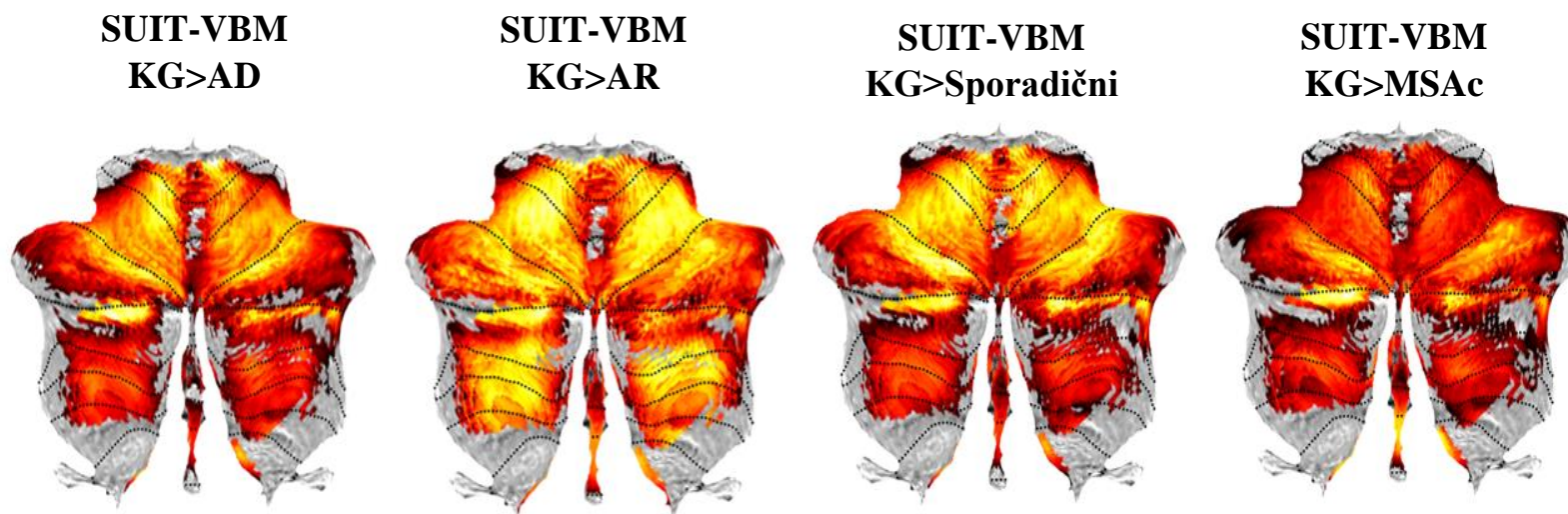
#### **4.6.3 MR analiza podgrupe: ILOCA i MSAc**

SUIT VBM SM nije ukazala na statistički značajne razlike između MSAc i ILOCA (Slika 47 A–C).

VBM i SUIT VBM BM ukazala je na razlike između ispitivanih grupa. U poređenju sa KG, MSAc imaju izraženiju atrofiju srednjeg mozga, ponsa i cerebeluma, a ILOCA srednjeg mozga i cerebeluma. MSAc pokazuje veći stepen atrofije ponsa i srednjeg cerebelarnog pedunkula u odnosu na ILOCA (Slika 48 (A-C)).

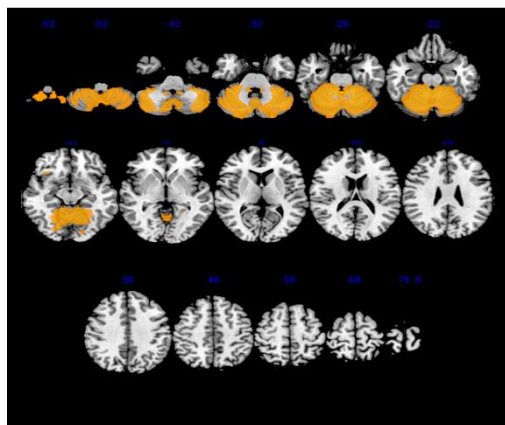
#### **4.6.4 MR analiza podgrupe: *ANO10* mutacija i KG**

VBM i SUIT VBM SM i BM ukazala je da ispitanici sa *ANO10* mutacijom imaju prominentnu cerebelarnu atrofiju i atrofiju moždanog stabla SM (Slika 49 A–D) i BM (Slika 50) u odnosu na KG. Pored toga uočeno je i zahvatanje supratentorijalnih regiona: desni donji orbito-frontalni region, insula, operculum, leva suplementarna motorna area, desni i levi medijalni frontalni region, temporalni regioni (Slika 49 B–D i Slika 50).

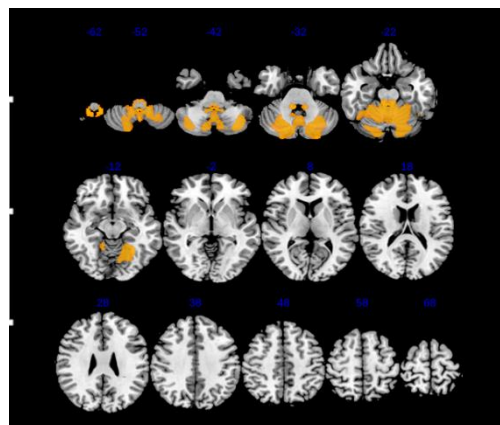


**Slika 42. (A-D):** SUIT VBM – Rezultati određivanja atrofije SM svih podtipova DCA u odnosu na kontrolnu grupu. (A) Atrofija SM kod ispitanika sa AD ataksijom. (B) Atrofija SM kod ispitanika sa AR ataksijom. (C) Atrofija SM kod ispitanika sa sporadičnom ataksijom. (D) Atrofija SM kod ispitanika sa MSAc. U analizi je primenjivan nivo značajnosti (P<sub>FWE</sub><0.05) koji je korigovan za multipla poređenja uz pomoć familywise error statističke metode radi izbegavanja greške prvog reda, tačnije lažno pozitivnog rezultata. AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip.

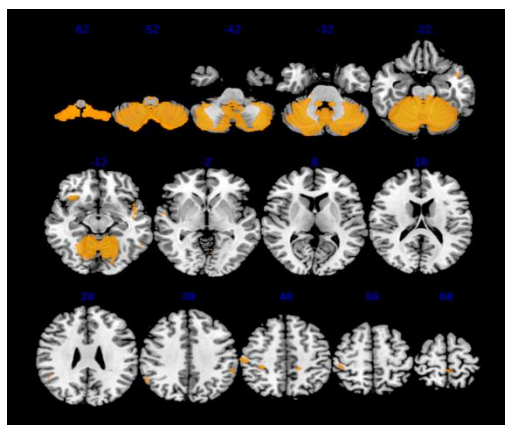
**A) VBM KG>AR**



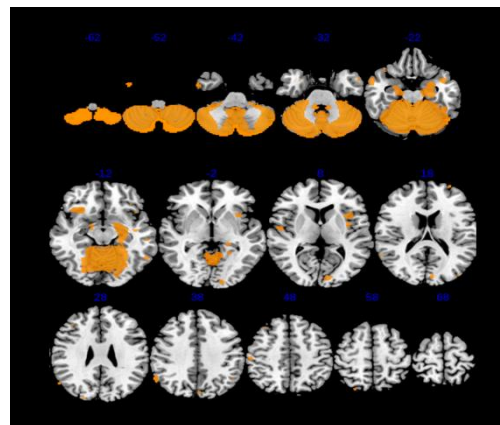
**B) VBM KG>AD**



**C) VBM KG>Sporadični**

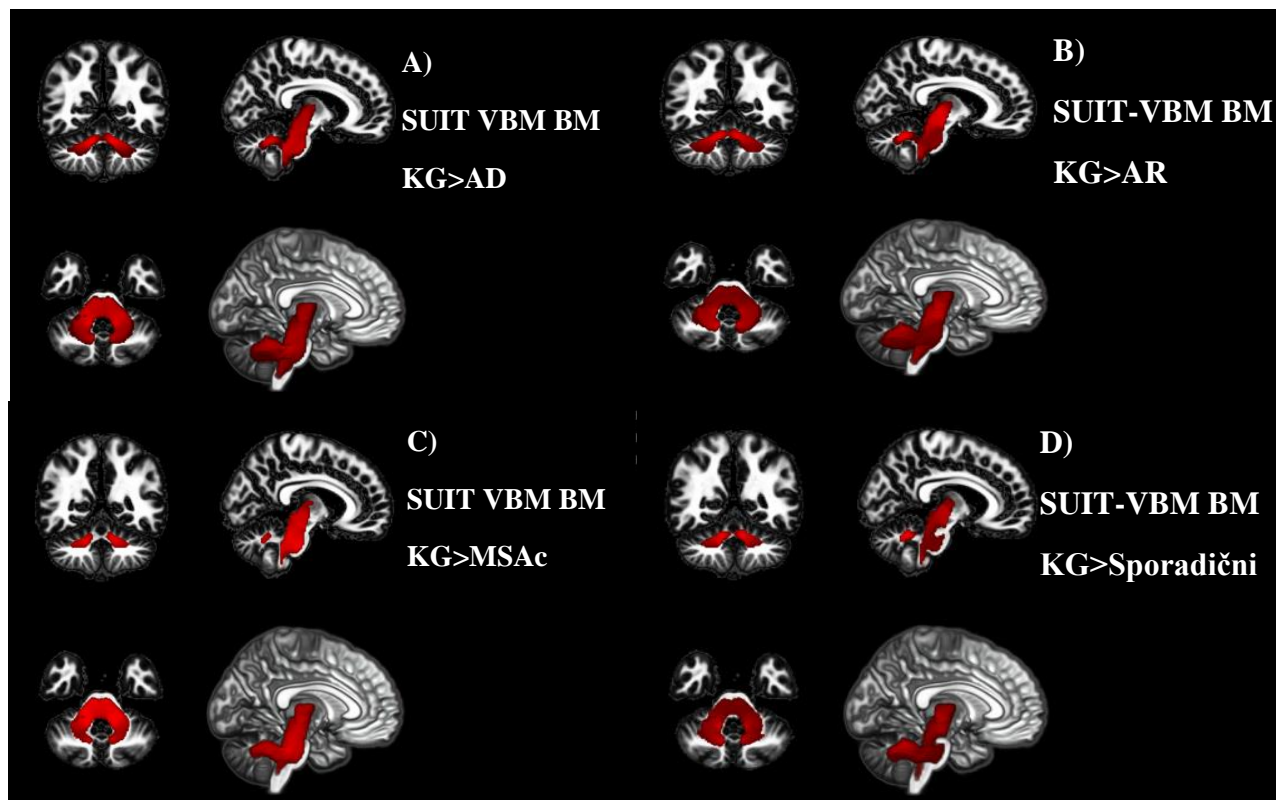


**D) VBM KG>MSAc**



**Slika 43. (A–D): VBM – Rezultati određivanja atrofije supratentorijalne SM kod svih podtipova DCA u odnosu na KG. Atrofija SM prikazana je na 14 (slika: A, B, D) i 16 (slika: C) aksijalnih preseka prema standardnom atlasu mozga Montrealskog neurološkog instituta (Montreal Neurologice Institute) prateći radiološku konvenciju koja podrazumeva da leva strana slike prikazuje desnu polovinu mozga. Prikaz supratentorijalne atrofije: A) bilateralni medijalni temporalni girusi, insula, kalkarinealna kora i desni orbitofrontalni korteks kod AR; i B) desni donji orbitofrontalni korteks, postcentralno, gornji girus temporalnog režnja, levi gornji girus temporalnog režnja i cingulatni korteks kod AD; C) desni donji orbitofrontalni korteks, levi donji parijetalni korteks, levi lingvalni girus kod sporadičnih ataksija i D) levi paracentralni korteks kod MSAc. U analizi je primenjivan nivo značajnosti ( $PFWE < 0.05$ ) koji je korigovan za multipla poređenja uz pomoć familywise error statističke metode radi izbegavanja greške prvog reda, tačnije lažno pozitivnog rezultata.**

*VBM=morfometrija zasnovana na vokselima, DCA=degenerativne cerebelarne ataksije, AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, KG=kontrolna grupa, MSAc=multipla stemska atrofija – cerebelarni tip, SM=siva masa*

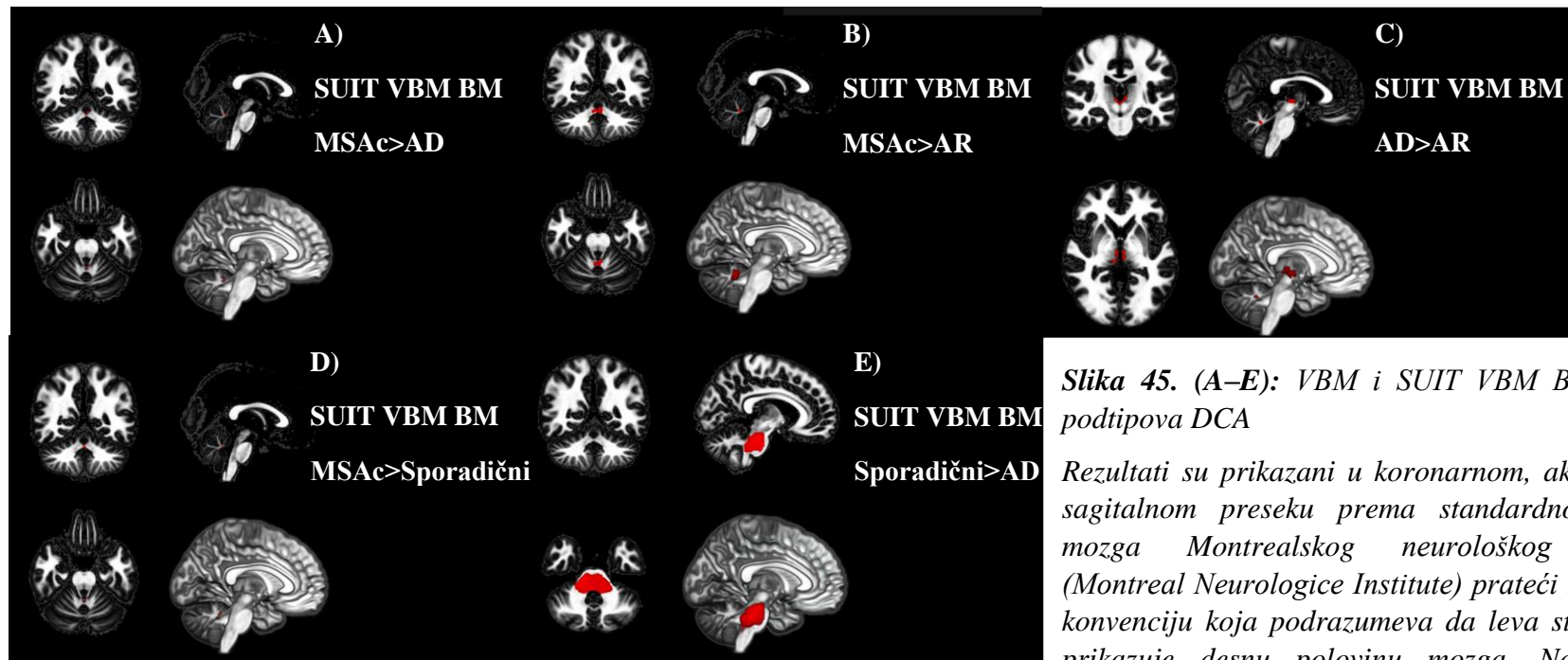


**Slika 44. (A–D): VBM i SUI VBM BM svih podtipova DCA u odnosu na KG.**

Rezultati su prikazani u koronarnom, aksijalnom i sagitalnom preseku prema standardnom atlasu mozga Montrealskog neurološkog instituta (Montreal Neurologice Institute) prateći radiološku konvenciju koja podrazumeva da leva strana slike prikazuje desnu polovinu mozga. Na slici je prikazana redukcija volumena BM crvenom bojom kod svih podtipova DCA u odnosu na KG. U analizi je primenjivan nivo značajnosti ( $P_{FWE} < 0.05$ ) koji je korigovan za multipla poređenja uz pomoć familywise error statističke metode radi izbegavanja greške prvog reda, tačnije lažno pozitivnog rezultata. Spektar boja označava p.

VBM=morfometrija zasnovana na vokselima, DCA=degenerativne cerebelarne ataksije, KG=kontrolna grupa, AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, BM=bela masa



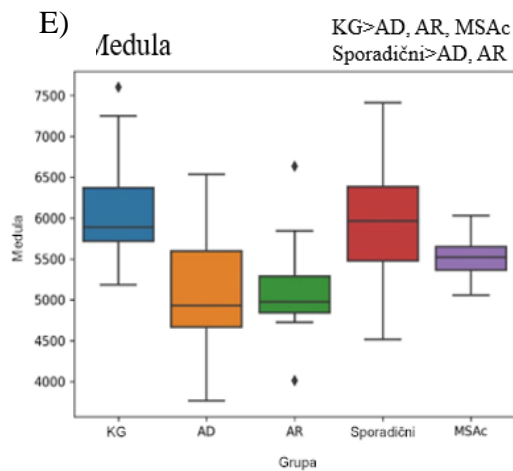
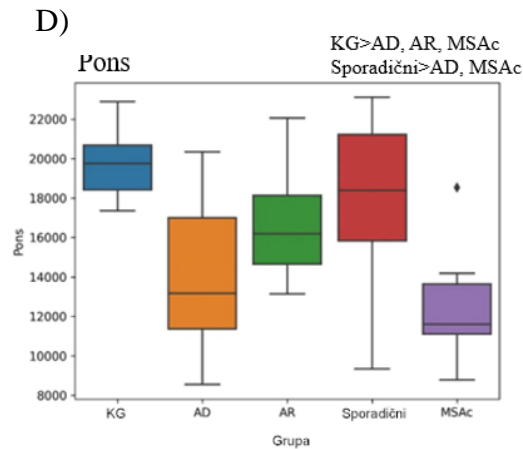
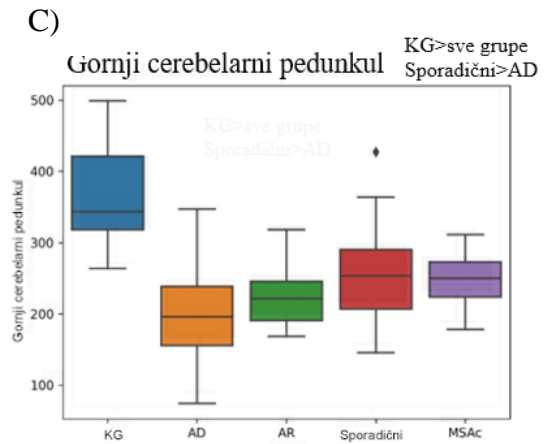
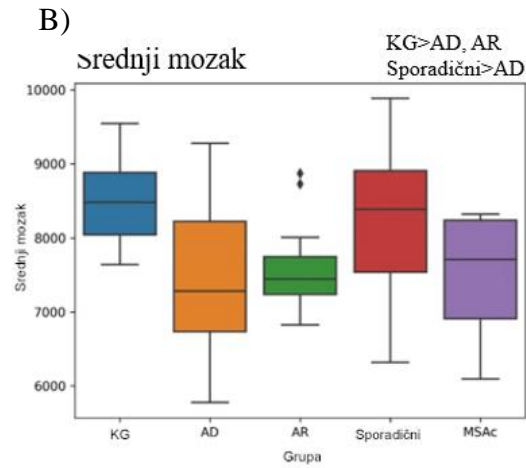
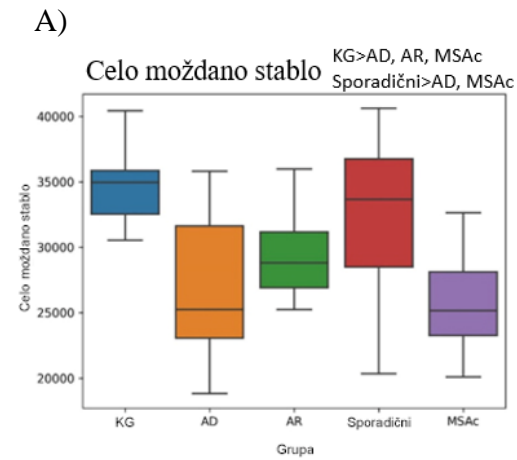


DCA=degenerativne cerebelarne ataksije, VBM= morfometrija zasnovana na vokselima, KG=kontrolna grupa, AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, BM=bela masa

*Slika 45. (A–E): VBM i SUI VBM BM između podtipova DCA*

*Rezultati su prikazani u koronarnom, aksijalnom i sagitalnom preseku prema standardnom atlasu mozga Montrealskog neurološkog instituta (Montreal Neurologice Institute) prateći radiološku konvenciju koja podrazumeva da leva strana slike prikazuje desnu polovinu mozga. Na slici je prikazana redukcija volumena bele mase crvenom bojom između podtipova DCA. U analizi je primenjivan nivo značajnosti (PFWE<0.05) koji je korigovan za multipla poređenja uz pomoć familywise error statističke metode radi izbegavanja greške prvog reda, tačnije lažno pozitivnog rezultata. Spektar boja označava p.*

*VBM=morfometrija zasnovana na vokselima*

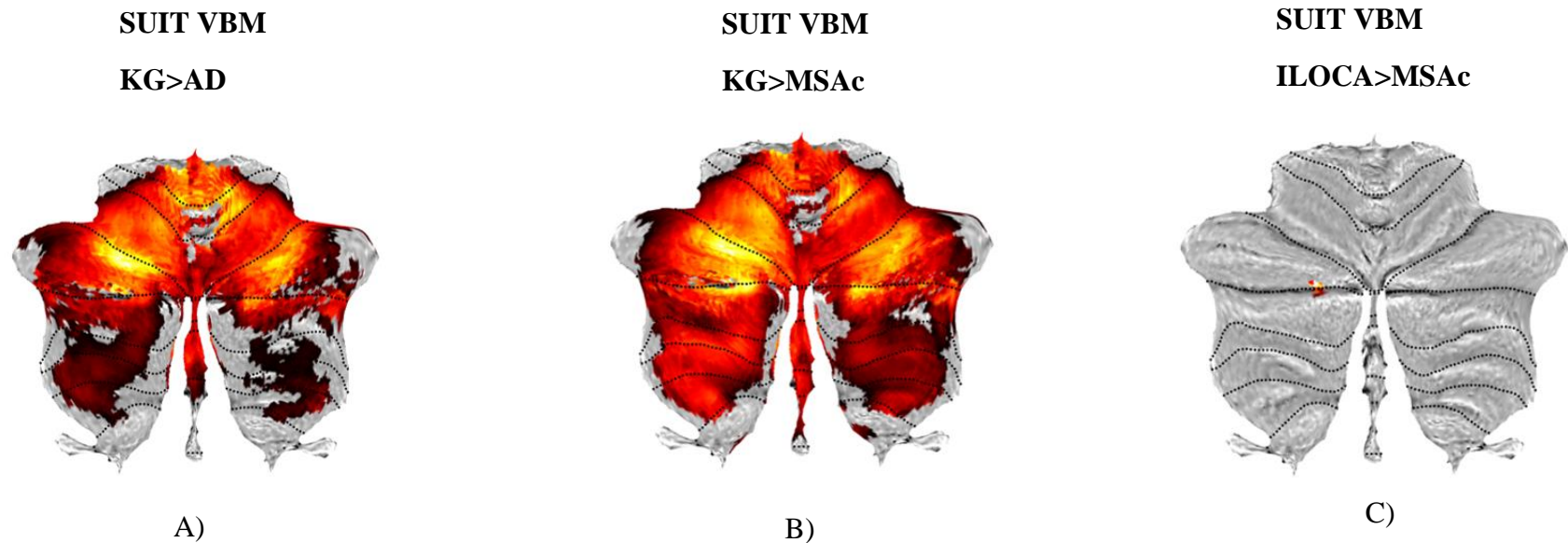


**Slika 46. (A–E): Rezultati Frusser volumetrijske analize moždanog stabla. A) celo moždano stablo, B) srednji mozak, C) pons, D) medula oblongata, E) GCP**

Na x osi predstavljeni su: KG (plavom bojom), podtipovi ataksija (AD narandžasta boja, AR zelena boja, sporadični crvena boja i MSAc ljubičast a boja), a na y osi volumen pojedinih delova moždanog stabla Zapremina moždanog stabla pomnožena je sa faktorom normalizacije izvedenim iz SIENAx kako bi se ispravila razlika u veličini glave ispitanika

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, KG=kontrolna grupa





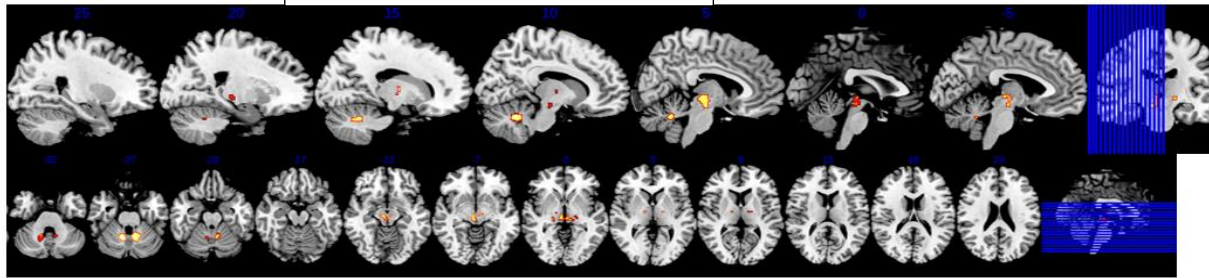
**Slika 47. (A–C): SUIT VBM SM – Rezultati analize podgrupe (MSAc i ILOCA)**

*Određivanje atrofije SM između podtipova DCA (ILOCA i MSAc) u odnosu na KG i određivanje atrofije između ILOCA i MSAc. (A) Atrofija SM kod ILOCA u odnosu na KG. (B) Atrofija SM kod ispitanika sa MSAc u odnosu na KG. (C) Atrofija SM: ILOCA vs MSAc. U analizi je primenjivan nivo značajnosti (PFWE<0.05) koji je korigovan za multipla poređenja uz pomoć familywise error statističke metode radi izbegavanja greške prvog reda, tačnije lažno pozitivnog rezultata.*

*ILOCA= Idiopathic Late Onset Cerebellar Ataxia (deo spektra sporadičnih ataksija), MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, KG=kontrolna grupa*

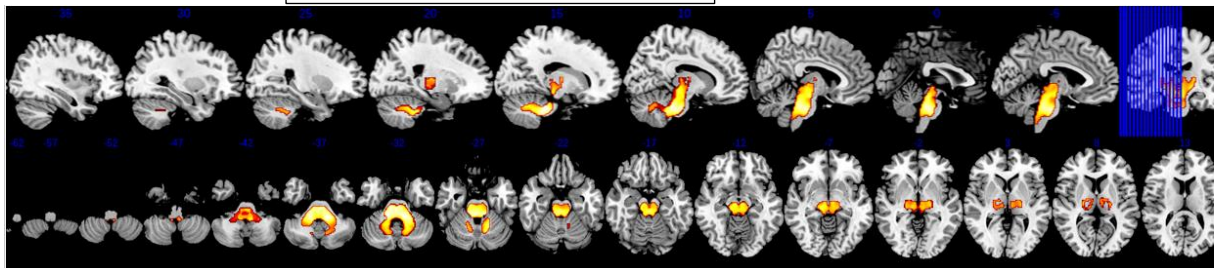
A)

VBM I SUII VBM BM,



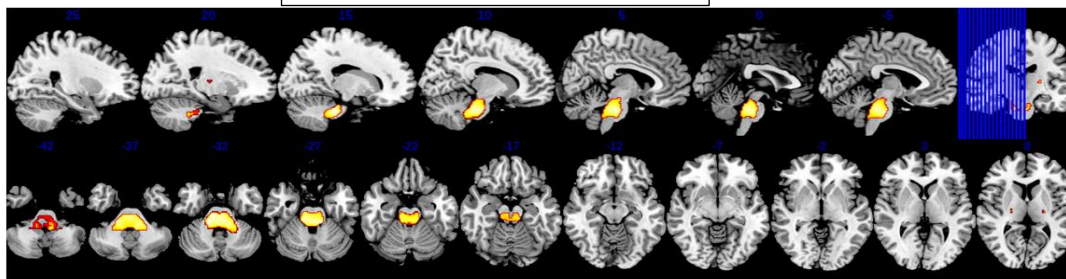
B)

VBM I SUII VBM BM,



C)

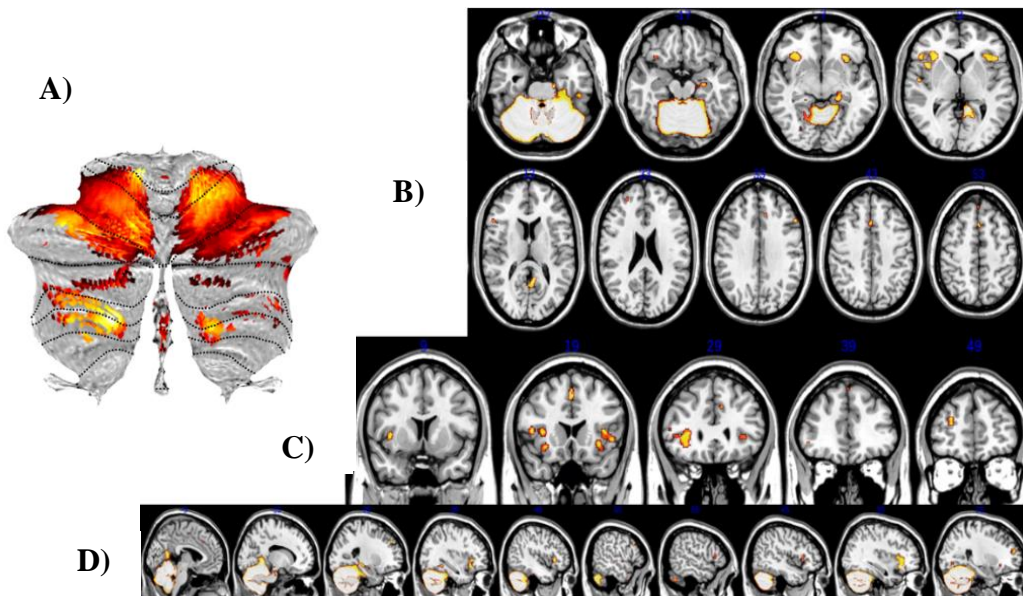
VBM I SUII VBM BM,



**Slika 48. (A–C): VBM i SUII VBM BM – Rezultati analize podgrupe (MSAc i ILOCA)**

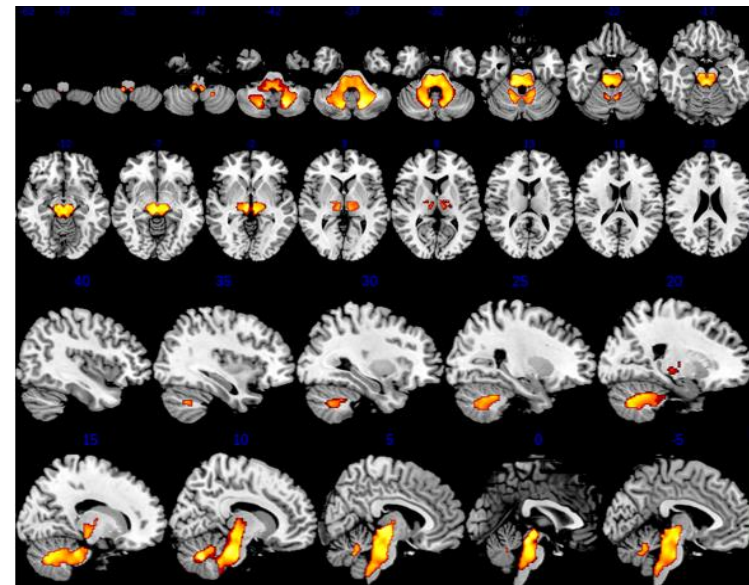
Rezultati su prikazani u aksijalnom, sagitalnom, i koronarnom preseku prema standardnom atlasu mozga Montrealskog neurološkog instituta (Montreal Neurologice Institute) prateći radiološku konvenciju koja podrazumeva da leva strana slike prikazuje desnu polovinu mozga. Na slici je prikazana redukcija volumena BM crvenom žutom bojom. U analizi je primenjivan nivo značajnosti (PFWE<0.05) koji je korigovan za multipla poređenja uz pomoć familywise error statističke metode radi izbegavanja greške prvog reda, tačnije lažno pozitivnog rezultata. Spektar boja označava p.

ILOCA= Idiopathic Late Onset Cerebellar Ataxia (deo spektra sporadičnih ataksija), MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip, KG=kontrolna grupa



*Slika 49 (A, B, C, D) VBM i SUIT VBM SM – Atofija SM ispitanika sa ANO10 mutacijom u odnosu na KG prikazana je na slici A, u 9 aksijalnih (slika B), 5 koronarnih (slika C) i 10 sagitalnih (slika D) preseka prema standardnom atlasu mozga Montrealskog neurološkog instituta (Montreal Neurologice Institute) prateći radiološku konvenciju koja podrazumeva da leva strana slike prikazuje desnu polovinu mozga. Na slici je prikazana redukcija volumena SM crvenom žutom bojom. U analizi je primenjivan nivo značajnosti (PFWE<0.05) koji je korigovan za multipla poređenja uz pomoć familywise error statističke metode radi izbegavanja greške prvog reda, tačnije lažno pozitivnog rezultata. Spektar boja označava p.*

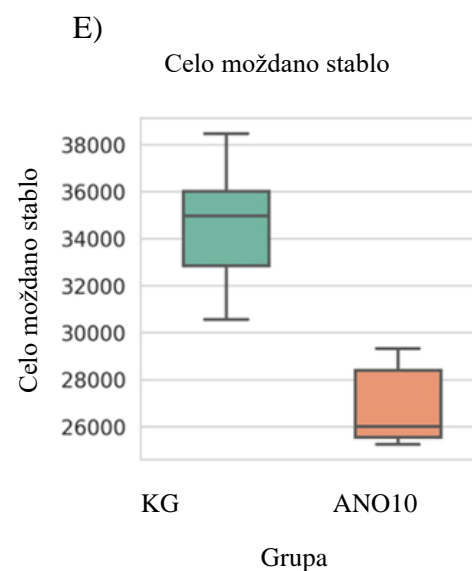
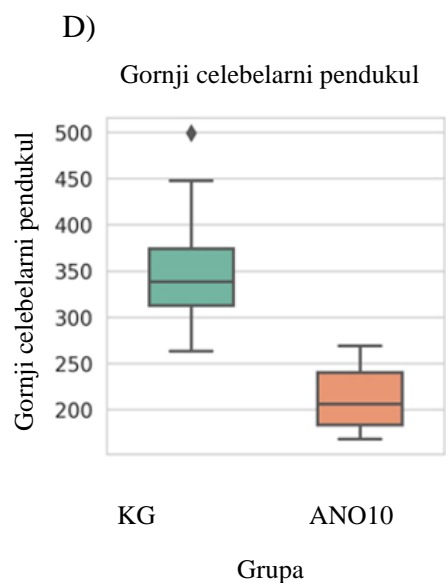
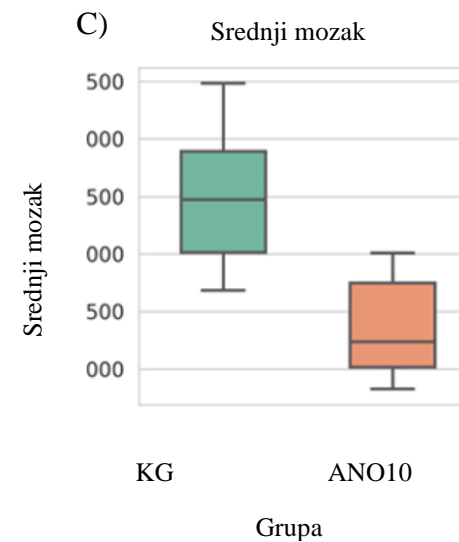
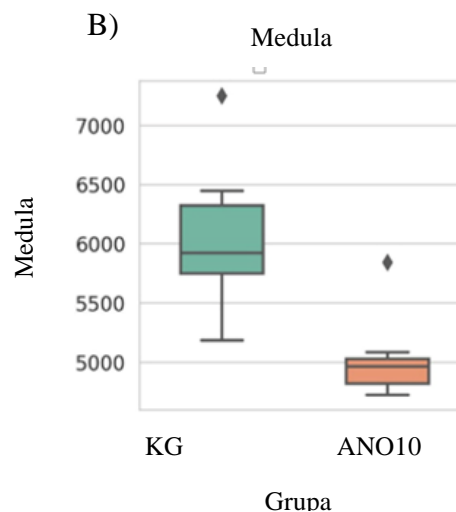
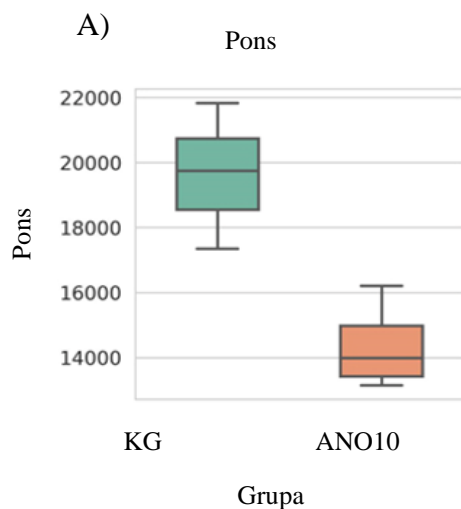
*VBM=morfometrija zasnovana na vokselima, SM=siva masa, KG=kontrolna grupa*



*Slika 50. VBM i SUIT VBM BM – Atofija BM ispitanika sa ANO10 mutacijom u odnosu na KG. Rezultati su prikazani u 17 aksijalnih i 10 sagitalnih preseku prema standardnom atlasu mozga Montrealskog neurološkog instituta (Montreal Neurologice Institute) prateći radiološku konvenciju koja podrazumeva da leva strana slike prikazuje desnu polovinu mozga. Na slici je prikazana redukcija volumena BM crvenom žutom bojom. U analizi je primenjivan nivo značajnosti (PFWE<0.05) koji je korigovan za multipla poređenja uz pomoć familywise error statističke metode radi izbegavanja greške prvog reda, tačnije lažno pozitivnog rezultata. Spektar boja označava p.*

*VBM=morfometrija zasnovana na vokselima, BM=bela masa, KG=kontrolna grupa*





**Slika 51. (A–E): Rezultati Frusser volumetrijske analize moždanog stabla kod ispitanika sa ANO10 mutacijom. A) pons, B) medula, C) srednji mozak, D) gornji cerebelarni pedunkul, E) celo moždano stablo**

*Na x osi predstavljeni su: KG (zelenom bojom) i ispitanici sa ANO10 mutacijom (crvena boja) a na y osi volumen pojedinih delova moždanog stabla. Zapremina moždanog stabla pomnožena je sa faktorom normalizacije izvedenim iz SIENAx kako bi se ispravila razlika u veličini glave ispitanika.*

*KG=kontrolna grupa, ispitanici sa ANO10 mutacijom*

#### 4.7 Ispitivanje međusobne povezanosti rezultata kliničkih, genetskih, neuropsiholoških, psihijatrijskih i radioloških analiza u ispitivanim formama DCA

U sledećem pregledu je dat prikaz rezultata ispitivanja povezanosti karakteristika ispitanika iz spektra DCA i odgovarajućih parametara moždanog stabla i delova cerebeluma. Ispitivanja su vršena za sve tipove ataksija ali za ispitanike za sporadičnim ataksijama i MSAc nisu nađene značajne korelacije sa parametrima različitih delova mozga. Prikaz statistički značajnih korelacija dat je u Tabeli 51 (za AD ataksije) i Tabeli 52 (za AR ataksije).

**Tabela 51.** Prikaz statistički značajnih korelacija za AD ataksije

	Srednji mozak	Pons	Medula	Gornji cerebelarni pedunkul	Celo moždano stablo
SARA	r=-0,59 p=0,04	r=0,71 p<0,01	r=-0,62, p=0,02	r=-0,81 p<0,01	r=-0,69 p<0,01
Z SCAFI		r=0,62, p=0,02		r=0,73 p<0,01	r=0,60 p=0,03
CCFS				r=-0,72 p<0,01	
INAS				r=-0,63 p=0,01	

**Tabela 52.** Prikaz statistički značajnih korelacija za AR ataksije

Delovi cerebeluma	No Faux Pas priče
Vermis_VI 2101	r=0,85, p<0,01
Vermis_VIIb 2112	r=0,80, p=0,02
Vermis_VIIIa 2201	r=0,78, p=0,04
Vermis_IX 2211	r=0,78, p=0,04
Left_Crus I 2102	r=0,86, p<0,01
Left_Crus II 2111	r=0,80, p=0,04
Left_IX 2211	r=0,85, p=0,01
Left_X 2212	r=0,85, p=0,01
Right_Crus I 2102	r=0,80, p=0,04
Right_VIIIb 2202	r=0,81, p=0,03
Right_IX 2211	r=0,85, p=0,01
Right_X 2212	r=0,81, p=0,03

	<b>Faux Pas priče</b>
Vermis_VI 2101	r=0,81, p=0,02
Left_Crus I 2102	r=0,82, p=0,02
Left_IX 2211	r=0,82, p=0,02
Left_X 2212	r=0,81, p=0,03
	<b>ACE-R-verbalno pamćenje</b>
Vermis_Crus I 2102	r=0,80, p=0,03

#### 4.8 Kvalitet života ispitanika iz spektra DCA

Tabela 52 sadrži prosečne skorove domena, kompozitnih skorova i ukupnog SF-36 skora. Prosečan ukupan SF-36 skor bio je 50,6±20,5.

*Tabela 53. SF – 36 domeni, kompozitni i ukupni skor*

<b>SF-36 domeni</b>	<b>Ukupno</b>
Fizičko zdravlje	34,1±28,0
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	35,4±40,2
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema	57,6±44,7
Osećaj snage i energije	50,2±244,0
Emotivno funkcionisanje	63,4±21,0
Socijalno funkcionisanje	59,4±23,1
Bol	70,8±28,3
Opšte zdravlje	34,1±14,5
Kompozitni skor fizičkog zdravlja	43,6±20,3
Kompozitni skor mentalnog zdravlja	57,7±23,8
Ukupni skor	50,6±20,5

Prosečan ukupan SF-36 skor bio je 50,6±20,5. Prosečna vrednost kompozitnog skora fizičkog zdravlja iznosila je 43,6±20,3, a prosečan kompozitni skor mentalnog zdravlja iznosio je 57,7±23,8. Kada se analiziraju skorovi pojedinačnih domena skale SF-36 može se zapaziti da je najviši prosečni skor dobijen za domen bol (70,8±28,3), dok su najniži skorovi registrovani u domenima opšte zdravlje (34,1±14,5), fizičko funkcionisanje (34,1±28,0) i onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja (35,4±40,2).

Tabele 54 i 55 prikazuju rezultate hijerarhijske linearne regresione analize. U prvoj hijerarhijskoj linearnoj regresiji (Tabela 54), u kojoj je zavisna varijabla bio PCS, može se videti da su sve nezavisne varijable zajedno objasnile ukupno 39% varijanse u kompozitnom skor. Preciznije, prvi model koji uključuje starost, pol i trajanje bolesti objasnio je 4% varijanse ( $p>0,05$ ). Dodavanje

SARA i INAS skorova (Model 2) objasnilo je dodatnih 28% varijanse ( $p < 0,01$ ). Konačno, uključivanjem ACE i Hamiltonovog skora za depresiju, anksioznost i apatiju u treći model, procenat objašnjenja varijanse povećao se za 7% ( $p < 0,01$ ) (Tabela 53).

U drugoj hijerarhijskoj regresionoj analizi (Tabela 55), kada je zavisna varijabla bila MCS, objašnjeno je ukupno 43% njegove varijanse. U prvom modelu (iste nezavisne varijable u obe hijerarhijske regresione analize) procenat objašnjene varijanse bio je 6% ( $p > 0,05$ ). Promenljive u drugom modelu objasnile su dodatnih 17% ( $p < 0,01$ ), a konačno u trećem modelu procenat objašnjene varijanse povećan je za 20% ( $p < 0,01$ ).

**Tabela 54.** Prediktori SF-36 kompozitnog skora fizičkog zdravlja

Varijable	Model 1			Model 2			Model 3		
	Nestandardizovan B	Standard E (B)	Standardizovan $\beta$	B	SE (B)	$\beta$	B	SE (B)	$\beta$
Uzrast	-0,21	0,16	-0,13	-0,41	0,15	<b>-0,25**</b>	-0,37	0,15	<b>-0,23*</b>
Pol	-1,76	4,04	-0,04	-2,87	3,46	-0,07	-2,26	3,40	-0,06
Dužina trajanja bolesti	-0,35	0,20	-0,17	0,08	0,18	0,04	0,16	0,19	0,08
SARA				-1,53	0,32	<b>-0,49**</b>	-1,15	0,34	<b>-0,37**</b>
INAS				-1,40	1,08	-0,13	-1,02	1,06	-0,10
ACE-R							0,31	0,15	<b>0,21*</b>
HDRS							-1,10	0,62	-0,32
HARS							0,36	0,45	0,12
Hamiltonova skala apatije							0,22	0,34	0,09
$R^2$	0,04			0,32			0,39		
F za promenu u $R^2$	1,660			<b>9,415**</b>			<b>6,774**</b>		

SARA=Skala za kliničku procenu ataksije, INAS=Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju, ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija, HDRS=Hamiltonova skala depresivnosti, HARS=Hamiltonova skala anksioznosti. Statistički značajan rezultata je označen masnom bojom. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$



**Tabela 55.** Prediktori SF-36 kompozitnog skora mentalnog zdravlja

Varijabla	Model 1			Model 2			Model 3		
	Nestandardizovano B	Standard E (B)	Standardizovano $\beta$	B	SE (B)	$\beta$	B	SE (B)	$\beta$
Uzrast	-0,31	0,19	-0,16	-0,48	0,18	<b>-0,25**</b>	-0,18	0,17	-0,09
Pol	1,27	4,70	0,03	0,12	4,31	0,00	-0,48	3,83	-0,01
Dužina trajanja bolesti	-0,41	0,23	-0,17	-0,02	0,23	-0,01	-0,06	0,21	-0,03
SARA				-1,51	0,40	<b>-0,42**</b>	-0,67	0,39	-0,19
INAS				-0,72	1,35	-0,06	-0,25	1,19	-0,02
ACE-R							0,06	0,17	0,03
HDRS							-1,96	0,70	<b>-0,49**</b>
HARS							0,41	0,50	0,12
Hamiltonova skala apatije							-0,38	0,38	-0,13
$R^2$	0,06			0,23			0,43		
F za promenu u $R^2$	2,015			<b>5,812**</b>			<b>8,059**</b>		

SARA=Skala za kliničku procenu ataksije, INAS=Inventar znakova koji ne procenjuju ataksiju, ACE-R=Revidirana Adenbrukova skala za procenu kognitivnih funkcija. HDRS=Hamiltonova skala depresivnosti, HARS=Hamiltonova skala anksioznosti. Statistički značajan rezultat je označen masnom bojom. \*p<0.05; \*\*p<0.01

Tabela 56 prikazuje skorove domena SF-36 upitnika prema tipu ataksije. Registrovane su statistički značajne razlike između podgrupa za sledeće domene: Fizičko zdravlje (p=0,004), Emotivno funkcionisanje (p=0,048), Kompozitni skor fizičkog zdravlja (p=0,025) i Ukupni skor (p=0,045) (Tabela 56).

**Tabela 56.** Poređenje skora na SF-36 skali prema tipu ataksija

SF-36 domeni	AD	AR	Sporadični	MSAc	Ukupni skor	p
Fizičko zdravlje	37,1±27,1	20,2±26,4	43,6±28,9	18,0±10,6	34,1±28,0	<b>0,004<sup>a,b</sup></b>
Onesposobljenost zbog fizičkog zdravlja	31,9±36,7	23,8±35,8	48,6±45,4	27,5±36,2	35,4±40,2	0,101
Onesposobljenost zbog emocionalnih problema	59,2±47,4	58,9±41,9	61,9±44,4	33,3±38,5	57,6±44,7	0,346
Osećaj snage i energije	53,9±21,4	46,9±22,4	52,6±26,7	34,5±18,3	50,2±23,6	0,102
Emotivno funkcionisanje	67,2±19,0	60,8±18,8	65,3±22,4	47,6±19,3	63,3±20,7	<b>0,048<sup>c</sup></b>
Socijalno funkcionisanje	62,2±23,4	53,0±19,3	63,9±24,4	46,3±18,7	59,4±23,1	0,076
Bol	72,5±27,9	65,2±34,9	74,0±25,7	64,5±24,9	70,8±28,3	0,600
Opšte zdravlje	34,8±13,6	32,9±15,3	35,6±15,9	29,0±11,2	34,1±14,5	0,612
Kompozitni skor fizičkog zdravlja	44,1±18,6	35,5±18,0	50,4±22,4	34,8±17,1	43,6±20,3	<b>0,025<sup>a</sup></b>
Kompozitni skor mentalnog zdravlja	60,6±22,5	54,9±21,8	60,9±25,5	40,4±21,3	57,7±23,8	0,076
Ukupni skor	52,3±19,1	45,2±18,5	55,7±22,1	37,6±18,8	50,6±20,5	<b>0,045</b>

AD=autozomno dominantne ataksije, AR=autozomno recesivne ataksije, MSAc=multipla sistemska atrofija – cerebelarni tip.

<sup>a</sup> – signifikantne razlike između AR i sporadičnih ataksija, <sup>b</sup> – signifikantne razlike između sporadičnih ataksija i MSAc, <sup>c</sup> – signifikantne razlike između AD ataksija i MSAc

## 5. DISKUSIJA

Ispitivanjem je obuhvaćeno 107 bolesnika sa DCA lečenih ambulanto ili na Odeljenju za neurodegenerativne bolesti Klinike za neurologiju, UKCS. Pre detaljne analize dobijenih podataka i njihovog upoređivanja sa podacima iz literature, neophodno je uzeti u obzir osobine analizirane grupe kao i specifičnosti osobine ustanove u kojoj je realizovano istraživanje. S obzirom da je gore pomenuta klinika ustanova tercijarnog karaktera, kojoj gravitiraju bolesnici dominantno sa težom kliničkom slikom, kod obuhvaćenih DCA pacijenata bili su prisutni različiti simptomi bolesti, pre svega različite motorne karakteristike bolesti, psihijatrijski i kognitivni simptomi. Međutim, ispitivanjem je obuhvaćen i veliki broj uzastopnih bolesnika u različitim stadijumima bolesti, pa i u terminalnoj fazi bolesti, koji su uglavnom redovno praćeni na Klinici za neurologiju.

Značaj ove studije svakako je podatak da je u pitanju monocentrična studija, najveća na Balkanu koja se bavila evaluacijom i praćenjem zavidnog broja kliničkih i morfoloških karakteristika DCA, upotrebom validiranih skala i sofisticiranih neuroimidžing metoda.

Glavno ograničenje našeg istraživanja, iako je potrebno naglasiti da se radi o retkim bolestima, predstavlja mali broj ispitanika (uključujući i one sa izolovanim oštećenjem cerebeluma) i heterogenost ispitivanih grupa. Drugi nedostatak je da nisu svi bolesnici iz grupe sporadičnih ataksija podvrgnuti preporučenim genetskim analizama prema aktuelnoj literaturi, te postoji mogućnost da se iza SAOA krije još uvek neotkrivena genetska osnova bolesti. Pored toga, kod bolesnika sa MSAc nije utvrđena histopatološka dijagnoza, odnosno pošto nemamo potvrdu autopsije postoji stepen neizvesnosti u vezi sa konačnom neuropatološkom dijagnozom. Za dijagnozu MSAc oslanjali smo se na kriterijume koji se zasnivaju na prethodnim studijama koje su ispitivale kliničko-patološku povezanost (Gilman et al., 2008). Tačnost kliničke dijagnoze MSAc je visoka sa pozitivnim prediktivnim vrednostima koje se kreću od 86% do 100% što ukazuje na to da je većina pacijenata sa klinički verovatnom MSAc zaista imala MSAc (Hughes et al., 2002). Pored toga, treba uzeti u obzir da su ispitivanja kliničko-patoloških korelacija u MSAc utvrdila da je klinička dijagnoza kod bolesnika čiju je procenu vršio neurolog obučen u oblasti nevoljnih pokreta na zadovoljavajućem nivou, što je bio slučaj kada je u pitanju i naše istraživanje (Hughes et al., 2002).

Mora se uzeti u obzir da prilikom uključivanja bolesnika u istraživanje uvek postoji rizik da će obuhvaćeni pacijenti imati težu kliničku sliku i lošiju prognozu, ukoliko se oslanjamo samo na histopatološku potvrdu dijagnoze. S druge strane, kada bi dijagnoza bila potvrđena upotrebom važećih kliničkih i parakliničkih kriterijuma, tada bi bili obuhvaćeni pacijenti u različitim stadijumima i kliničkim karakteristikama bolesti. Nadalje, tokom izrade doktorske disertacije iznet je predlog za novu nomenklaturu koja se tiče sporadičnih ataksija koje se prezentuju u starijoj životnoj dobi, iako se ona još uvek ne koristi u svim relevantnim ustanovama u svetu. Shodno tome može da se desi da osobe koje zapravo boluju od iste bolesti budu označene različitom terminologijom i skraćenicama poput ILOCA i SAOA u zavisnosti od toga gde se ispituju.

U prvom delu istraživanja obavili smo detaljnu analizu specifičnosti fenotipa različitih grupa ataksija, sa posebnim osvrtom na motorne i nemotorne karakteristike oboljenja. Drugi deo istraživanja bazirali smo na mikrostrukturne karakteristike, kao i izmene u morfologiji u različitim formama ataksija, a na samom kraju uradili smo procenu QoL DCA. U skladu sa tim, ciljevi i rezultati su grupisani u nekoliko celina, te će ovaj koncept biti praćen i tokom diskusije.

Prvi cilj ovog istraživanja bio je sagledavanje kliničkih karakteristika pacijenata iz različitih podgrupa spektra DCA. Osim toga ovo istraživanje pruža i podatke o genetski determinisanim bolestima izvedenim iz monocentrične kohorte. Iako su uloženi ogromni naponi da se isključe

pacijenti sa stečenim ataksijama, ne može se sa sigurnošću isključiti da su neki od učesnika istraživanja ipak imali imunski-posredovanu ataksiju.

Pošto su ataksije retke bolesti, populacije pacijenata su često male i dodatno se kao u našem uzorku razlikuju po aktuelnom uzrastu, uzrastu na početku bolesti, trajanju bolesti, što otežava poređenje između entiteta.

U našoj kohorti više od jedne trećine ispitanika imalo je genetski determinisanu bolest, a najzastupljeniji je bio AD vid nasleđivanja slično kohorti Garsije i sar. koju su činili ispitanici sa hereditarnim ataksijama (García et al., 2022). Ispitanici sa AD ataksijom i sporadičnim ataksijama se nisu međusobno razlikovali po aktuelnom uzrastu i uzrastu na početku bolesti, dok su ispitanici sa AR ataksijom bili značajno mlađi a ispitanici iz grupe MSAc značajno stariji na početku bolesti u odnosu na ostale tipove ataksija.

Prosečan uzrast na početku bolesti kod AD ataksija bio je 34,7 godina što je u skladu sa najčešćim periodom početka bolesti SCA (Klockgether et al., 2019), iako su opisane druge mutacije, dominantno konvencionalne, sa ranijim početkom oboljevanja (Waters and Pulst, 2008) a poznat je početak bolesti i u starijoj životnoj dobi kod SCA6 i SCA31 (Zhuchenko et al., 1997). Prosečan uzrast na početku bolesti kod AR ataksija bio je 24,4 godina iako se početak bolesti može javiti u detinjstvu, danas znamo da se mnoge ARCA sa ranim početkom manifestuju tek u odraslom ili kasnom odraslom dobu, sa blažim fenotipom i sporijim napredovanjem bolesti (Fogel, 2018).

Približno 32,7% kohorte ispunilo je dijagnostičke kriterijume za SAOA. Za uključivanje u istraživanje, usvojili smo uzrast na početku bolesti od 30 godina, što je manje nego u prethodno objavljenim kriterijumima za SAOA (Giordano et al., 2017; Klockgether, 2018).

MSAc činilo je 9,3% kohorte sa prosečnim uzrastom od 57,1 godina na početku bolesti. Uključivanje pacijenata sa MSAc sa ranijim početkom od 50 godina mogao je da smanji procenat MSAc, ali smo na taj način donekle smanjili mogućnost pogrešne dijagnoze. Prosečno praćenje pacijenata sa MSAc u odnosu na postavljanje dijagnoze bilo je tri godine. Prosečna latenca od početka simptoma do pojave teške autonomne disfunkcije je prema mnogim autorima četiri godine (Klockgether et al., 1990; Polo et al., 1991), dok je pojava autonomne disfunkcije kod MSAc više od 10 godina od pojave motornih simptoma izuzetno retka (Petrovic et al., 2012). Uzimajući u obzir prosečnu dužinu trajanja bolesti SAOA u našoj kohorti, koja je iznosila 10 godina, manje je verovatno da će ovi pacijenti razviti MSAc.

Prosečna dužina trajanja bolesti razlikovala se između pojedinih tipova ataksija. Naime najkraću prosečnu dužinu trajanja bolesti imali su ispitanici iz grupe MSAc, a najdužu ispitanici sa AR ataksijama. I pored razlike u dužini trajanja bolesti sve četiri grupe ataksija se nisu međusobno razlikovale u pogledu težine ataksije, prisustva cerebelarnih znakova i ukupnog SARA skora (prosečna vrednost 15), čak ni u poddomenima, kao ni u pogledu prisustva necerebelarnih znakova koji su procenjivani INAS skalom (prosečna vrednost 5). Ovakav nalaz pre svega govori u prilog ozbiljnosti MSAc i devastirajućoj prirodi bolesti. Za razliku od našeg, druga istraživanja su ukazala na dominantno prisustvo cerebelarnih znakova kod SAOA i niži INAS skor (Faber et al., 2020). Ne smemo izgubiti iz vida da naša grupa SAOA nije podvrgnuta ispitivanju panela gena za ataksije, te nije isključena mogućnost heterogenosti uzorka koji sa sobom može da nosi veći udeo ekstracerebelarnih simptoma.

Naime, druga grupa autora je korišćenjem panela gena za ataksije, koji uključuje 201 gen, uspela da postavi definitivnu ili verovatnu genetsku dijagnozu kod 11 od 194 (6%) testiranih učesnika (Giordano et al., 2017). Ovo je daleko najveća grupa SAOA koja je podvrgnuta sistematskom genetskom testiranju. Da bi se smanjila verovatnoća uključivanja pacijenata sa neprepoznatim porodičnim oblicima ataksije, korišćeni su strogi inkluzioni kriterijumi. Osim toga, svi učesnici

istraživanja su bili negativni na uobičajene mutacije koje uzrokuju ataksiju. Pored navedene, prethodne studije koje su ispitivale genetsku osnovu SAOA ukazale su na prevalenciju od 10% do 19% (Abele and Klockgether, 2007; Moseley et al., 1998; Schöls et al., 2000). Sagledavanjem ovih rezultata, može se zaključiti da će genetske analize koje podrazumevaju testiranje na uobičajene mutacije, a zatim ispitivanje panela gena za ataksiju dovesti do genetske dijagnoze kod 15%–24% SAOA. Nisu pretraživane mitohondrijske mutacije, tako da se ne može isključiti da su pojedinačni pacijenti imali mitohondrijske poremećaje.

Geni koji su identifikovani uz pomoć panela gena za ataksiju podrazumevali su i recesivne i dominantne alele. Kasni početak bolesti može biti karakteristika mnogih recesivnih ataksija. Mutacije koje se nasleđuju AD u sporadičnim oblicima bolesti se mogu objasniti novom mutacijom, smanjenom penetracijom ili pogrešno pripisanim očinstvom. Geni koji su najčešće povezani sa sporadičnom ataksijom kod odraslih su *CACNA1A*, *SPG7*, *RFC1* i *FGF14* (Cortese et al., 2019; Giordano et al., 2017; Pellerin et al., 2023). Činjenica je da primena genskog panela za ataksije otkriva genetsku dijagnozu bolesti kod 6% kohorte i ima važne implikacije za dijagnostički pristup kod pacijenata sa sporadičnom ataksijom.

Ispitanici sa različitim tipovima ataksija se nisu međusobno razlikovali po polu a značajno viši nivo obrazovanja imali su ispitanici sa sporadičnom ataksijom u odnosu na AD ataksije i AR ataksije.

U našoj kohorti ataksija je bila dominantan simptom kod svih učesnika. Prosečni skor CCFS, kao pokazatelja težine ataksije, za ispitanike sa AR ataksijom je bio značajno viši u odnosu na ostale tipove ataksija, iako je SARA skor bio ujednačen za sve tipove DCA. Ovaj nalaz potvrđuje da su mere zasnovane na performansama korisnije od procene kliničkim skalama iz nekoliko razloga. Prvo, pružaju metrijske, kontinuirane podatke, što olakšava analizu i smatra se da povećava senzitivnost. Drugo, pokazuje visoku pouzdanost između ispitivača, što smanjuje napore usmerene u pravcu edukacije ispitivača u kliničkim ispitivanjima. Ovakav pristup je korisniji za precizno merenje performansi i efikasno praćenje tokom istraživanja (Schmitz-Hübisch et al., 2008b).

Pored ataksije većina ispitanika je imala dodatne neurološke simptome. Među 16 procenjenih simptoma, DCA su se razlikovale u pogledu prisustva spasticiteta, znaka Babinskog, hiperrefleksije, arefleksije i rigiditeta. Okulomotorni znaci moždanog stabla su bili najzastupljeniji i ujednačeni u sve četiri grupe DCA, iza kojih slede senzitivni simptomi.

U našoj kohorti stariji uzrast ispitanika na početku bolesti korelirao je sa manjom verovatnoćom ispoljavanja piramidnih znakova bolesti kao što su hiperrefleksija, znak Babinskog i spasticitet, zatim distonije i poremećaji kognicije. S druge strane, stariji uzrast ispitanika na početku bolesti, bio je povezan sa većom verovatnoćom pojave arefleksije, a pored toga ukupan INAS skor je bio niži kod osoba kod kojih se bolest javila u starijoj životnoj dobi (Giordano et al., 2017).

Rigiditet i disfunkcija mokraćne bešike bili su češći kod MSAc u odnosu na druge ataksije i SAOA, što se poklapa sa studijom drugih autora (Giordano et al., 2017). Takođe, zbirni pokazatelj autonomne disfunkcije kod MSAc imao je značajno veću vrednost prosečnog ukupnog skora u odnosu na ostale tipove DCA što se takođe poklapa sa ranije objavljenim rezultatima (Giordano et al., 2017) s tim da nije bilo značajne razlike za seksualni domen za ženski pol između MSAc i AR ataksije.

U poređenju sa MSAc, pacijenti sa SAOA su imali blažu kliničku sliku i sporiji napredak bolesti. Blaži fenotip dokazan je nižim SCOPA-AUT skorom uprkos dužem trajanju bolesti. Zapravo pozitivni dijagnostički kriterijumi za MSAc bili su glavna odrednica težine ataksije. Ovi nalazi su u skladu sa studijama manjih kohorti koje su ukazale na značajno bolje preživljavanje SAOA u odnosu

na MSAc (Abele and Klockgether, 2007; Gilman et al., 2008; Lin et al., 2014). Abele i sar. su pokazali da uprkos relativno dugom trajanju bolesti, samo 7 od 36 pacijenata je bilo vezano za invalidska kolica, dok je u našoj kohorti to bilo 2 od 35 bolesnika. Prosečno vreme od početka bolesti do korišćenja pomagala pri hodu bilo je 11 godina kod SAOA u poređenju sa 5 godina kod MSAc dok je u našoj kohorti to bilo 6 godina za SAOA u poređenju sa 2,5 godina kod MSAc (Abele et al., 2002).

Prosečno vreme do korišćenja pomagala i kolica je u grupi AD ataksija bilo približno 10 godina. Sve SCA su progresivni poremećaji koji često dovode do invaliditeta (Diallo et al., 2018; Klockgether et al., 1998). Međutim, postoji ogromna varijabilnost u brzini napredovanja kako između, tako i unutar različitih SCA. SCA1 ima najbržu stopu napredovanja, SCA2 i SCA3/MJD imaju srednju stopu napredovanja, a SCA6 ima najsporiju stopu napredovanja (Jacobi et al., 2018, 2015). Prosečno vreme do korišćenja pomagala pri hodu u našoj kohorti u grupi AR ataksija je bilo 13 godina, a pet godina više do upotrebe kolica. U ovoj grupi ataksija u pogledu progresije bolesti postoji posebna fenotipska heterogenost kako između porodica koje dele mutaciju tako i obolelih nosioca u okviru iste porodice (Manto et al., 2020).

Drugi cilj našeg istraživanja odnosio se na ispitivanje neuropsihološkog profila pacijenata, bihevioralnog profila i socijalne kognicije DCA ispitanika.

Iako je, u našem radu, potvrđen deficit u kognitivnom funkcionisanju DCA u odnosu na KG u svim ispitanim domenima, analiza strukture kognitivnog postignuća bolesnika iz četiri ispitane podgrupe iz spektra DCA pokazuje da konzistentno najslabiji učinak ostvaruju ispitanici iz podgrupe AR ataksija – na čak 13 od 16 pokazatelja kognitivnog funkcionisanja. Na ovaj zaključak upućuju rezultati dobijeni na pojedinačnim testovima kao i na kompozitnim skorovima, odnosno parametrima ispitivanih funkcija. S druge strane, grupa pacijenata sa sporadičnom ataksijom ostvaruje značajno najbolje rezultate, u poređenju sa ostalim podgrupama pacijenata – u 10 od 16 ispitanih parametara. U pogledu prosečnog učinka na kognitivnim testovima sledi podgrupa sa AD ataksijama, a potom i MSAc.

Kognitivno funkcionisanje grupe bolesnika sa AR ataksijama dominantno karakteriše težak deficit u sferi pažnje i orijentacije. U grupi MSAc dominiraju teškoće u sferi egzekutivnih funkcija, a deficit pamćenja prednjači u grupama AD ataksija i sporadičnim ataksijama.

Posmatrano po kognitivnim funkcijama može se uočiti da je mnestički i egzekutivni deficit, odnosno patološki nalaz ( $>-2.0$  z skor) dosledno prisutan u svim DCA podgrupama, odnosno da su podgrupe podjednako slabe. Međutim, kratkoročno pamćenje (FCSRT – neposredno pamćenje) i egzekutivna kontrola interferencije (Stroop III) su podjednako narušene (nema statistički značajne razlike u međugrupnim poređenjima), dakle govorimo o visoko vulnerabilnim sposobnostima, kod svih ispitanika sa DCA u poređenju sa KG. Takav, jednoznačan rezultat nije zabeležen, prema našim rezultatima, u drugim poddomenima iste funkcije kao i drugim kognitivnim domenima (pažnja i orijentacija, jezičke i vizuo-prostorne sposobnosti) u kojima su razlike u postignućima manje homogene, a pojedina postignuća čak i iznad granične vrednosti za patološki nalaz ( $-2.0$  z skor). Možemo pretpostaviti da su pomenuti deficiti najverovatnije istog, egzekutivnog porekla i da primarno počivaju na oštećenju mehanizma radne memorije.

Kognitivno funkcionisanje je narušeno u svim ispitanim grupama bolesnika u poređenju sa KG. Grupe DCA se međusobno razlikuju po stepenu i težini disfunkcionalnosti tako da prosečno postignuće bolesnika iz grupe AR najviše (i u pogledu širine zahvaćenih funkcija kao i pogledu veličine odstupanja) odstupa od prosečnih vrednosti KG i to najmanje u grupi sporadičnih ataksija. U funkcionalnom smislu, sve grupe pacijenata su podjednako neuspešne na testovima kratkoročnog pamćenja i egzekutivne kontrole interferencije, dok su u drugim domenima i parametrima prosečna postignuća manje homogena.

Uloga cerebeluma u kogniciji tema je raznih istraživanja dve decenije unazad. Inicijalno pitanje je bilo *da li cerebellum učestvuje u kogniciji*, što je u daljem toku potvrđeno mnogim kliničkim studijama (Baillieux et al., 2010; Frings et al., 2006; Hoche et al., 2018; Koziol et al., 2014; Middleton and Strick, 1994; Ravizza et al., 2006; Riva and Giorgi, 2000b; Schmahmann, 1998; Stoodley et al., 2012; Stoodley and Schmahmann, 2010). Sada kada je uloga potvrđena, nameće se sledeće pitanje: *kako cerebellum učestvuje u kogniciji?* Mnogi naučnici se još uvek ne slažu oko tačne uloge malog mozga u kogniciji (Cooper et al., 2010). Neki sugerišu da su različite kognitivne funkcije lokalizovane u specifičnim regionima malog mozga (Cooper et al., 2010). Mnoga istraživanja sugerišu da pacijenti sa poremećajima malog mozga mogu imati deficit u radnoj memoriji, vizuo-prostornim, jezičkim i EF (Ahmadian et al., 2019; Silveri, 2021).

Garsija i sar. su ispitivali kognitivne funkcije u grupi pacijenata sa hereditarnim ataksijama (García et al., 2022) i njihova neuropsihološka procena je ukazala na značajnu disfunkciju u različitim kognitivnim domenima kod pacijenta sa ataksijom u odnosu na KG, koju su činile zdrave kontrole uparene po polu, uzrastu i obrazovanju. Nakon eliminacije uticaja kliničkih varijabli pacijenti sa hereditarnim ataksijama dominantno su imali deficit u vizuo-prostornim funkcijama, planiranju i imenovanju. Ova vrsta deficita je u našoj grupi ispitanika, pored poremećaja pažnje, bila najizraženija kod AR ataksija. Ovi rezultati ukazuju na prisustvo kognitivnog oštećenja kao dela kliničke slike hereditarnih ataksija (García et al., 2022).

Komparativna analiza između različitih hereditarnih ataksija u uzorku Garcija i sar. nije pokazala značajne razlike između kognitivnih domena što sugeriše zajednički kognitivni profil za sve pacijente sa ataksijom, bez obzira na njihovu dijagnozu (García et al., 2022). Iako su u našoj grupi ispitanika sve četiri grupe DCA imale definitivno kognitivno propadanje, ipak bi se moglo zaključiti da se nazire profil karakterističan za pojedinu grupu ataksija. Međutim ovakav zaključak zahteva pažljivu interpretaciju budući da bi mogao zavisiti i od metodološkog pristupa. Naime ove razlike bi mogle postojati i zbog razlika u širini i vrsti testova koji su uzeti kao instrument u dijagnostici. Uvidom u aktuelnu literaturu, postoji značajan broj istraživanja koja ispituju kognitivne funkcije pacijenata sa hereditarnim ataksijama; međutim, većina je fokusirana na specifične dijagnoze i ona su realizovana uglavnom na malom uzorku. Čak i pre nego što je bilo dostupno detaljno genetsko testiranje, pokazalo se da pacijenti sa SCA imaju narušene EF. Pored toga zabeleženo je i blago globalno kognitivno oštećenje (Kish et al., 1994). Budući da većina podtipova SCA i drugih DCA ima značajnu ekstracerebelarnu simptomatologiju, studije na SCA6 su dragocene za razumevanje doprinosa malog mozga u kogniciji, uzimajući u obzir činjenicu da pacijenti sa ovim poremećajem imaju skoro isključivo cerebelarnu simptomatologiju. Kod ovih pacijenata zabeleženi su: disegzekutivnost, oštećenje inhibicije odgovora i verbalno rezonovanje, izostanak kognitivne fleksibilnosti i apstrakcije (Cooper et al., 2010; Klinke et al., 2010), dok se čini da je neuropsihološki deficit raznovrsniji i izraženiji u multisistemskim SCA kao što su SCA2 i SCA3 (Bürk et al., 2003; Klinke et al., 2010). Pored toga pokazano je da kognitivni pad kod pacijenata sa SCA, posebno sposobnosti pamćenja i učenja, mogu nastati potpuno nezavisno od oštećenja motornih funkcija i stepena funkcionalne onesposobljenosti, a ne dovodi se u vezu ni sa depresijom (Roeske et al., 2013).

Što se tiče AD tipa nasleđivanja, (Giocondo and Curcio, 2018) su istakli da ispitanici sa SCA3 imaju najizraženiji kognitivni deficit u poređenju sa drugim podtipovima SCA i sugerisali su da se kognitivno oštećenje pogoršava sa progresijom bolesti. Štaviše, pretpostavka je da je ovo zapažanje nezavisno od ekstracerebelarnog zahvatanja bolesti (Moriarty et al., 2016). Slično tome, drugo istraživanje je pokazalo prisustvo blagog kognitivnog oštećenja kod pacijenata sa SCA36 u pojedinim kognitivnim domenima (Martínez-Regueiro et al., 2020). Pacijenti sa različitim tipovima naslednih ataksija, posebno SCA1 i SCA2, pokazuju oštećenja u EF, verbalnoj memoriji i pažnji (Bürk et al., 2001; Le Pira et al., 2002). Nasuprot ovom nalazu, drugi autori su sugerisali očuvane kognitivne funkcije poput imenovanja i vizuo-prostorne funkcije kod pacijenata sa SCA (Bolton and Lacy, 2019).

Orsi i sar. proučavali su heterogenu grupu pacijenata sa SCA sugerišući da postoji homogeni profil u kome je naglašena frontalna disfunkcija, koja utiče na pažnju, pamćenje i EF (Orsi et al., 2011). Pored oštećenja malog mozga, najprihvaćenija hipoteza na kojoj se zasniva kognitivna disfunkcija je oštećenje kortiko-cerebelarne mreže koja je involvirana u vizuo-prostorne funkcije, uključujući frontoparijetalne kortikalne regione (D'Angelo and Casali, 2012; Stoodley et al., 2012). U prilog egzekutivne disfunkcije govore i nalazi Ma i sar. koji su našli postojanje oštećenja sposobnosti planiranja, oštećenje verbalne fluentnosti i poremećaj verbalne memorije kod pacijenata sa SCA tipa 1, 2 i 3 (Ma et al., 2014). Sličan rezultat, u smislu disegzektivnosti imali su i pacijenti sa SCA8 (Torrens et al., 2008). Njihovi rezultati su u korelaciji sa težinom motornih simptoma, što je slično nalazima u drugoj studiji (García et al., 2022). Nadalje, rezultati istraživanja koja se odnose na imenovanje kod pacijenata sa hereditarnim ataksijama pokazuju nekonzistentne zaključke. Naime neka istraživanja ukazala su na oštećenje u domenu imenovanja kod pacijenata sa SCA (van Gaalen et al., 2014), dok druga nisu (Gama et al., 2019).

Rezultati istraživanja u koja su uključene ARCA, posebno FRDA, sugerišu prisustvo egzekutivne disfunkcije (Nieto et al., 2012; Sayah et al., 2018) i oštećenje vizuo-prostorne memorije (Costabile et al., 2018). Ovi deficiti su shvaćeni kao posledica parijetotemporalne disfunkcije (Nieto et al., 2012). Neuropsihološki profil pacijenata sa SCAR10 kretao se od blagog do teškog oštećenja kognitivnih funkcija (Nieto et al., 2019). Iako je egzekutivna disfunkcija glavni kognitivni simptom, pažnja, pamćenje i vizuo-prostorne sposobnosti su takođe narušene kod bolesnika sa SCAR10 (Nieto et al., 2019). Ipak, ova ispitivanja su zahtevala i psihomotornu brzinu i motornu funkciju; stoga bi postignuća ovih pacijenata mogla biti povezana i sa fizičkom onesposobljenošću. Da bi bio eliminisan bilo kakav uticaj motorne onesposobljenosti na dobijene rezultate za procenu kognitivne disfunkcije, u ovom istraživanju odabrani su dominantno oni neuropsihološki testovi koji imaju manju potrebu za motornim funkcijama. Pacijenti sa AOA2 pokazali su smanjene performanse u egzekutivnim funkcijama, govoru i učenju sekvenci (Klivényi et al., 2012). Među X vezanim ataksijama, poput FXTAS opisan je kognitivni profil u kom je najizraženije progresivno pogoršanje EF i brzine obrade informacija (Grigsby et al., 2006). Studija slučaja pacijenta sa AVED ukazala je na poremećaj pamćenja i ponašanja (Schuelke et al., 1999). U odnosu na pacijente sa mutacijom gena *SPG7* izraženiji su deficiti u jeziku, verbalnom pamćenju, EF i socijalno-kognitivnim zadacima. Ova oštećenja su bila u korelaciji sa promenama SM i u cerebelarnom i u cerebralnom korteksu (Lupo et al., 2020). Takođe, opisan je poremećaj kontrole afekta kod pacijenata sa mutacijom u *SPG7* genu i pretpostavlja se da je povezan sa disfunkcijama kortikospinalnog trakta (Zhang et al., 2017).

Pacijenti sa sporadičnom ataksijom imaju oštećenja u vizuo-prostornoj funkciji, verbalnoj fluentnosti i mentalnoj fleksibilnosti (Rentiya et al., 2018), dok pacijenti sa MSAC imaju često narušene EF, a poneke studije potvrdile su i oštećenje pažnje i radne memorije, oštećenje spontano odloženog prisećanja, rekognicije, verbalne fluentnosti (Berent et al., 2002; Bürk et al., 2006; Ma et al., 2014; Stankovic et al., 2014) i takođe vizuo-prostorne funkcije, kako je pokazano i u našem istraživanju.

Glavno ograničenje ovog istraživanja je heterogenost uzorka DCA. Pored toga, broj pacijenata nije podjednako raspoređen među različitim podtipovima DCA. Međutim, u dosadašnjoj literaturi su često korišćeni heterogeni uzorci, a oni pokazuju sličan kognitivni profil prema Šmamanovom sindromu, odnosno CCAS (Manto and Mariën, 2015). Konačno, ova studija ima dizajn poprečnog preseka, koja nam onemogućava uvid u evoluciju kognitivnog oštećenja. Međutim, uprkos



navedenim nedostacima rezultati prethodno sprovedenih ispitivanja u velikoj meri podržavaju naše zaključke.

Ono što je od najvećeg značaja u našem istraživanju je istovremeno ispitivanje kognitivnih funkcija, sagledavanje funkcionalnog statusa i sprovođenje neuroimaging studija, odnosno ispitivanje korelacije između strukturnog i funkcionalnog statusa mozga. Naše istraživanje je ukazalo na korelaciju između očuvanosti/integriteta vermisa i Crus I i verbalnog pamćenja merenog posredstvom postignuća na suptestu ACE-R verbalno pamćenje ( $r=0,80$ ,  $p=0,03$ ) kod pacijenata sa AR ataksijama, koji su ujedno imali i najlošije postignuće na kognitivnom planu. Uprkos statističkoj snazi ove povezanosti, još uvek ne možemo govoriti i o uzročno posledičnom odnosu između ova dva entiteta u smislu oštećenja verbalne memorije kao direktne posledice promena naznačenih struktura cerebeluma. Radije bismo zaključili da je reč o odnosu koji je posredovan efektom egzekutivne disfunkcije kao posledice „ekonomije“ funkcionisanja mozga po kojoj u vanrednim okolnostima više, integrativne sposobnosti bivaju „žrtvovane“ sa ciljem pokušaja kompenzovanja nižih, bazičnijih. Deficit verbalnog pamćenja koji smo dobili u našem uzorku DCA pacijenata rezultat je, pre svega, oštećenja radne memorije, komponentne koja konceptualno i anatomski pripada egzekutivnom domenu. Narušenost radne memorije kompromituje inicijalne faze procesa učenja, a sledstveno i kasnije mogućnosti upamćivanja, odnosno konsolidaciju mnestičkih tragova. U prilog pomenutog, odnosno zajedničkom poreklu deficita govori dosledno slab učinak naših ispitanika iz grupe DCA na testovima egzekutivnih funkcija i verbalnog pamćenja. Dizgezekutivni sindrom detektovali smo kod svih podtipova ataksija, ekstracerebelarnih kao i cerebelarnih, pokazujući tako da deficit nije posledica oštećenja integriteta mozga lokalnog nivoa već pre kompenzatornih procesa i funkcionalne reorganizacije koja se odvija u skladu sa principom očuvati, sa biološkog aspekta, prioritarniju (stariju) funkciju po cenu žrtvovanja filogenetski i ontogenetski novije (egzekutivne).

Na osnovu rezultata dosadašnjih istraživanja i izolovane (cerebelarne) i cerebro-cerebelarne ataksije poput AR ataksija pokazale su kognitivnu disfunkciju (Gigante et al., 2020). Kao što je već rečeno, nekoliko podtipova SCA karakteriše prisustvo ekstracerebelarnih simptoma koji mogu biti posledica zahvaćenosti kortiko-cerebelarnih puteva ili drugih cerebralnih struktura. Ovakvo saznanje bi moglo da objasni prisustvo kognitivnog deficita, ali ne i da pruži celokupno objašnjenje za njihovo ispoljavanje (Moriarty et al., 2016). Isto tako, neuropsihološki profil može biti odraz zahvatanja oštećenog područja (Klinke et al., 2010). Na primer, Olivito i sar. ukazali su na značajnu povezanost između gubitka SM u posteriornim lobulusima cerebeluma i kognitivnih funkcija kod pacijenata sa SCA2 (Olivito et al., 2018). Slično, drugi autori su potvrdili korelaciju između kognitivnih deficita i oštećenja BM kod SCA2 (Hernandez-Castillo et al., 2016). Isto tako, kod pacijenata sa SCA3 su pronađena mikrostrukturalna odstupanja koja su u korelaciji sa kognitivnim deficitom (Braga-Neto et al., 2012). I strukturalni i funkcionalni MR ukazao je na razlike između pacijenata sa FRDA i KG, u pogledu neuropsihološkog profila (Dogan et al., 2016). Sve u svemu, kognitivni poremećaji se obično pripisuju mikrostrukturnim odstupanjima u kortiko-cerebelarnoj mreži, i to može biti u osnovi lošije kognitivne performance i kod naših pacijenata (Buckner et al., 2011; Harding et al., 2016; Schmahmann, 2019).

Početak kognitivnog deficita bi mogao prethoditi ispoljavanju drugih, dominantno motornih simptoma; stoga bi to moglo biti obeležje kliničke slike u pretkliničkoj fazi. Više istraživanja trebalo bi da bude fokusirano i na kognitivne i na neuropsihijatrijske simptome kako bi se obezbedilo bolje sagledavanje pacijenata i blagovremeni multidisciplinarni pristup. Isto tako, većina rezultata neuropsiholoških studija zasnovana je na testovima koji zahtevaju motorne funkcije i/ili psihomotornu brzinu. Ovaj aspekt svakako mora da se uzme u obzir pri tumačenju rezultata. U tu svrhu, opšta preporuka bi bila razmatranje primene kombinacije standardizovanih testova koji nisu vremenski ograničeni ili testova koji uopšte ne ili u što manjoj meri angažuju motorne funkcije.

Ovo istraživanje ukazalo je na neuropsihološke karakteristike heterogene grupe pacijenata sa

DCA. Kognitivna postignuća su upoređivana sa postignućima KG, ilustruju da pacijenti sa ataksijom imaju lošije rezultate u planiranju, vizuo-prostornim veštinama, imenovanju. Analiziran je uticaj različitih varijabli psihološke simptomatologije, kliničkog statusa i funkcionalnih sposobnosti na kognitivne performanse, pokazujući da nivo invaliditeta i motornih poremećaja značajno utiče na verbalnu memoriju, verbalnu fluentnost i radnu memoriju. Ovi nalazi su usklađeni sa prethodnom literaturom i podržavaju uključivanje kognitivne i neuropsihijatrijske procene za dijagnozu i lečenje širokog spektra cerebelarnih ataksija (García et al., 2022).

Naš uzorak pacijenata sa DCA bio je heterogen u pogledu načina nasleđivanja bolesti; etiopatogeneze kliničkih i demografskih karakteristika. Međutim, osim što smo želeli da ustanovimo kognitivnu disfunkciju, pokušali smo i da analiziramo eventualne zajedničke karakteristike kognitivnog profila koji bi mogao biti povezan sa oštećenjem cerebeluma. Iako je uzorak svake grupe pacijenata bio mali, naši rezultati sugerišu da su svi pacijenti sa DCA kognitivno oštećeni ali da se nazire različit kognitivni profil prema njihovom načinu nasleđivanja, što nije potvrdila druga grupa istraživača (García et al., 2022). Naši nalazi su uglavnom usklađeni sa kognitivnim profilom koji su opisali (Schmahmann, 1998) i drugi istraživači (Ahmadian et al., 2019).

U okviru drugog cilja ispitivali smo psihijatrijski i bihevioralni profil bolesnika sa DCA.

Učestalost psihijatrijskih poremećaja procenjivana MINI upitnikom u našoj studiji je bila 37,6%, a od toga su najučestaliji bili distimija (14,1%), major depresija (9,4%) i melanholija (7,6%). Leroi i sar. su pokazali da je učestalost javljanja poremećaja raspoloženja znatno veća kod pacijenata sa DCA (Leroi et al., 2002). U njihovoj studiji 35,5% pacijenata je u nekom trenutku bolesti ispunjavalo kriterijume za major depresiju, dok je 32,2% pacijenata imala kriterijume za non-major depresiju, gde je između ostalog pripadala i distimija (Leroi et al., 2002). Ovakva razlika u učestalosti poremećaja raspoloženja se pre svega može objasniti različitom metodologijom s obzirom da su se naši rezultati odnosili na psihijatrijski status pacijenata u trenutku testiranja. Osim toga u grupi pacijenata sa non-major depresijom pored distimije kod *Leroi* i sar. su uvršteni i pacijenti sa minor depresijom i rekurentnim depresivnim poremećajem. Mnogo približnije rezultate našim su dobili (Liszewski et al., 2004). Njihova studija je takođe obuhvatila heterogenu grupu pacijenata sa DCA, a 41% pacijenata su imali neki psihijatrijski poremećaj. Iako nije korišćen nijedan konkretan upitnik, pacijenti su klasifikovani prema DSM-IV klasifikaciji. Osim ukupne zastupljenosti, rezultati ove studije su odgovarali našim rezultatima i u pogledu depresivnih poremećaja kao najučestalijih.

Kao što je već istaknuto, dosadašnje studije su uglavnom koristile kriterijume DSM klasifikacije za postavljanje dijagnoze ovih poremećaja i to može biti nedostatak iz više razloga. Subkliničke neuropsihijatrijske manifestacije kao i strogi kriterijumi DSM klasifikacije mogu biti razlog zbog čega zastupljenost ovih simptoma može biti potcenjena ili ostati neprepoznata. Sa druge strane, s obzirom da se radi o patologiji čija je primarna degeneracija usmerena ka cerebelarnim strukturama postavlja se pitanje da li afektivni i bihevioralni simptomi imaju obrazac ispoljavanja koji je osoben standardnim psihijatrijskim bolestima na čijem temelju je i formirana DSM klasifikacija. Iako su za procenu subkliničkih simptoma u pojedinim studijama (Fancellu et al., 2013; Klinke et al., 2010; Lo et al., 2016) korišćene zasebne skale, njihov nedostatak je u tome što su fokusirane na pojedinačni poremećaj i izostaje sveobuhvatna klinička slika psihijatrijskih manifestacija.

Zbog svega navedenog pored kategorizacije pacijenata prema DSM-IV klasifikaciji, u našoj studiji su korišćene i različite skale za procenu stepena izraženosti psihijatrijskih simptoma. Prosečne vrednosti skorova HARS i HDRS kod naših pacijenata su bile više ( $8,4 \pm 6,0$ ;  $8,4 \pm 6,8$ ; vs  $5,35 \pm 4,54$ ;  $5,07 \pm 4,59$ ) u odnosu na studiju (Leroi et al., 2002). Ovakva razlika u rezultatima u pogledu depresije se može delom objasniti razlikom u sastavu pacijenata s obzirom da su našu heterogenu grupu

pacijenata činili i oni sa AR ataksijama. Prema literaturi učestalost depresivnih epizoda kod ovih pacijenata se kreće i do 50% (Malek et al., 2022).

Ubedljivo najizraženije simptome depresije, anksioznosti i apatije kod naših pacijenata su imali oni sa dijagnozom MSAc u odnosu na ostale podgrupe pacijenata. Depresija je jedan od najprominentnijih nemotornih simptoma u MSA. Prevalencija depresije dostiže preko 50% kod ovih pacijenata. Smatra se da je uzrok multifaktorijalan i da pored uticaja onesposobljenosti, neurodegeneracija noradrenergičkih i holinergičkih neurona doprinosi pojavi ovog poremećaja (Lv et al., 2022). Primećeno je da su pacijenti iz grupe AD ataksija imali niži prosečan skor na HDRS ( $7,4 \pm 5,1$ ) u odnosu na MSAc i AR podgrupe pacijenata, poput sporadičnih ataksija. Zastupljenost depresivnih simptoma kod pacijenata sa SCA se kreće između 17–26%, a učestalost varira u zavisnosti od tipa SCA (Lo et al., 2016; Schmitz-Hübsch et al., 2011). SCA3 se pokazao kao fenotip sa najčešćim depresivnim simptomima i najvišim stepenom suicidalne ideacije (Lo et al., 2016). Odsustvo ovog fenotipa u našoj studiji može da objasni ovako nizak skor na HDRS skali. Prema rezultatima Abele i sar. učestalost umerene i teške depresije procenjena Bekovom skalom depresivnosti kod pacijenata sa SAOA se kreće oko 38% (Abele and Klockgether, 2007).

Naveći stepen anksioznosti procenjan HARS skalom je takođe pripao podgrupi pacijenata sa MSAc. To takođe može biti posledica različite zastupljenosti ovog psihijatrijskog poremećaja u zavisnosti od tipa DCA. Prema studiji Zhang i sar. u kojoj je korišćena identična skala, 46,8% pacijenata sa MSA su imali blagu a 24,9% pacijenata su imali tešku anksioznost (Zhang et al., 2018). Učestalost ovog poremećaja kod pacijenata sa SCA se kreće od 13–66%, međutim ovaj poremećaj nije tipičan kod fenotipa SCA1 i SCA2 koji su dominantna populacija u našoj studiji (Malek et al., 2022). Nasuprot tome, kod pacijenata sa FRDA koja pripada ARCA nije notirana povećana učestalost anksioznosti u odnosu na zdravu populaciju (Karamazovova et al., 2023).

Pored depresije i anksioznosti, najviši stepen apatije procenjan putem Hamiltonove skale je takođe pripao grupi pacijenata sa MSAc. Iako se ovaj simptom povezuje sa poremećajem u fronto-subkortikalnim krugovima (prednji cingulatni korteks, prednji medijalni orbitofrontalni korteks i strijatum), pokazano je i da izolovane cerebelarne lezije mogu biti uzrok apatije (Kos et al., 2016). Kod pacijenata sa MSA prema studiji Cao i sar. ovaj poremećaj je notiran kod 43,6% pacijenata (Cao et al., 2015). Premda su ovde bili obuhvaćeni pacijenti sa oba tipa MSA, Santangelo i sar. nisu pokazali postojanje značajne razliku u stepenu izraženosti ovog simptoma između MSAc i MSAp fenotipa (Santangelo et al., 2020). Sa aspekta drugih tipova DCA, u literaturi apatija nije često bila predmet interesovanja. Kod SCA1 i SCA2 je pokazana značajno češća pojava apatije u odnosu na zdravu populaciju (Cao et al., 2015) dok studije koje su ispitivale prisustvo ovog poremećaja kod pacijenata sa FRDA do sada nisu objavljivane.

Najniže vrednosti na skali procene globalnog funkcionisanja su potpuno očekivano pripale pacijentima iz MSAc podgrupe s obzirom na prethodno pomenutu zastupljenost i težinu psihijatrijskih simptoma. Ne treba zanemariti ni niske rezultate i u drugim podgrupama DCA. U studiji Lasek i sar. gde je kod pacijenata sa SCA17 procenjena korelacija između atrofije pojedinih regiona mozga i vrednosti dobijenih na GAF skali, niže vrednosti su između ostalog statistički značajno korelirale i sa stepenom degeneracije cerebeluma (Lasek et al., 2006). Ovo se može smatrati još jednim dokazom da primarna degeneracija malog mozga koja se viđa kod pojedinih pacijenata sa DCA, ima značajan uticaj na prefrontalni korteks i njegovu funkciju s obzirom na dokazano postojanje čvrstih anatomskih i funkcionalnih veza između ovih struktura (Watson et al., 2014).

U našoj studiji, uzrast pacijenata se izdvojio kao demografska karakteristika koja je korelirala sa stepenom depresije i anksioznosti. Stariji pacijenti sa DCA su bili depresivniji i anksiozniji. Naime, jedna od hipoteza je da su se stariji pacijenti koji su bili zdravi i ostvarili se na različitim poljima, teže adaptirali na novonastalu onesposobljenost i teret koju bolest sa sobom nosi. Sve ovo kao rezultat može doprineti povećanoj anksioznosti i depresivnosti (Wilson et al., 2007). Pored toga, veći stepen depresije i apatije notiran je kod pacijenata sa boljim kognitivnim performansama procenjanim

ACE-R upitnikom. Ovakva korelacija se intuitivno može objasniti sposobnošću pacijenata sa očuvanim mentalnim kapacitetom da bolje sagledaju svoju bolest i uticaj koji ona ima na QoL čineći ih depresivnijim i apatičnim.

Težina ataksije procenjivana SARA skorom je statistički značajno korelirala sa stepenom izraženosti simptoma depresije, anksioznosti i apatije. Između ostalog težina ataksije je korelirala i sa stepenom narušenosti globalnog funkcionisanja usled prisustva psihijatrijskih simptoma kod naših pacijenata. Rezultati drugih studija koji su analizirali ovakvu korelaciju su raznoliki i zavise od tipa DCA. Dok je u jednim jasno potvrđena ovakva povezanost, kao na primer u slučaju FRDA i depresije (Nieto et al., 2012), kod pacijenata sa SCA, iako depresija napreduje sa progresijom bolesti, nije nužno povezana sa stepenom motornog deficita (Jacobi et al., 2018; Lo et al., 2016). Pokazano je i da stepen apatije pozitivno koreliše sa stepenom motornog deficita u SCA1 i SCA2 populaciji (Fancellu et al., 2013).

U našoj studiji značajno veći stepen apatije je notiran i kod pacijenata kod kojih su češće bili prisutni necerebelarni znaci bolesti, a čija je zastupljenost procenjivana INAS skorom. Naime, ovakva korelacija osim što se intuitivno može objasniti negativnim uticajem tereta koju bolest sa svojim simptomima nosi na podložnost razvoja apatije, prisustvo ekstracerebelarnih znakova indirektno ukazuje na zahvaćenost i ekstracerebelarnih struktura mozga gde između ostalog pripadaju već pomenuti fronto-subkortikalni krugovi koji su anatomske supstrat za patogenezu same apatije (Fancellu et al., 2013).

Pored navedenih skala u našoj studiji je korišćen i NPI upitnik koji je inicijalno dizajniran za procenu psihijatrijskih simptoma kod pacijenata sa demencijom. Njime je pokriven širok spektar psihijatrijske simptomatologije i stvoreni su uslovi da se procene i subklinička ispoljavanja psihijatrijskih poremećaja (Cummings et al., 1994). Kod naših pacijenata ukupan prosečan NPI skor je bio  $22,2 \pm 15,1$ , a nakon dodatka još dve oblasti (poremećaj spavanja i poremećaj ishrane) prosečan skor je iznosio  $23,8 \pm 16,6$ . Najučestaliji poremećaji sa najvećom prosečnom vrednošću NPI skora su bili anksioznost (pr. skor  $6,5 \pm 4,3$ ), depresija (pr. skor  $6,3 \pm 4,3$ ) i apatija (pr. skor  $6,4 \pm 4,2$ ), dok nije registrovan nijedan slučaj halucinacija, poremećaja motornog ponašanja i poremećaja ishrane. Naši rezultati se samo delimično podudaraju sa studijom Kronemera i sar. inače najpodobnijom studijom za komparaciju, iako su u njoj autori koristili modifikovanu, ali validiranu verziju NPI upitnika pod imenom NPI-Q (od eng. reči *Neuropsychiatric Intenvory – Questionnaire*) (Kaufer et al., 2000; Kronemer et al., 2021). U njihovoj studiji su takođe anksioznost (65,9 %) i depresija (65,9 %) bili najprevalentniji dok je apatija bila znatno manje zastupljena (4,9 %). U odsustvu boljeg objašnjenja, razlika u učestalosti apatije bi mogla biti posledica same razlike u sastavu pacijenata. Na primer, u našoj studiji su bili uključeni i pacijenti sa MSAc fenotipom a 63% njih je imalo apatiju, i znatno veći udeo su činili pacijenti sa genetski determinisanim AD ataksijama gde je apatija notirana kod 61% pacijenata.

Naši ispitanici sa MSAc fenotipom su imali ubedljivo najveći prosečan ukupni NPI10 i NPI12 skor u poređenju sa ostalim grupama. Statistički značajna razlika je postignuta samo u odnosu na sporadični i AR tip ataksija kada je u pitanju NPI10 skor, dok kada je analizirano svih dvanaest stavki značajna razlika se održala samo u pogledu sporadičnih ataksija. Neuropsihijatrijski simptomi kod pacijenata sa MSAc su jedan od najprominentnijih nemotornih fenomena ove bolesti. U našoj studiji anksioznost (83,3%), depresija (80,8%), apatija (63,3%) i poremećaj spavanja (35%) su bili najprevalentniji psihijatrijski simptomi kod pacijenata sa MSAc. Ovakav psihijatrijski profil u velikoj meri je podudaran sa rezultatima studije Ječmenice Lukić i sar. iako su tu studijski grupu sačinjavali pacijenti sa MSAp (Ječmenica-Lukic et al., 2012). Učestalost depresivnih simptoma u MSA se viđa kod 46–80% pacijenata, dok 37–54% pacijenata ispoljava određeni stepen anksioznosti (12–21) a statistički značajna razlika između MSA fenotipova bolesti nije notirana (Zhang et al., 2018). Poremećaj spavanja kao bihevioralna karakteristika se izdvojila kao značajno zastupljenija kod

MSAc pacijenata u odnosu na pacijente sa AR i sporadičnim ataksijama. Učestalost poremećaja spavanja kod naših pacijenata sa MSAc, sa frekvencijom od 35%, bila je očekivano zastupljenija u odnosu na ostale tipove DCA, a značajno u odnosu na sporadični i AR fenotip. Ovakav rezultat je apsolutno očekivan s obzirom da se ovaj fenomen registruje polisomnografijom kod 69–100% pacijenata sa MSA i posledica je neurodegeneracije neurona prevashodno uključenih u neurofiziologiju REM spavanja (Palma et al., 2015).

Visoka učestalost neuropsihijatrijskih i bihevioralnih simptoma je registrovana u našoj studiji i kod pacijenata sa AD ataksijom. Primat su zauzele anksioznost (61,4%), depresija (60,5%) i apatija (60,7%), a statistički značajna razlika je postignuta u pogledu višeg prosečnog NPI skora za depresiju i anksioznost u odnosu na pacijente sa sporadičnim ataksijama. Iako se pojava neuropsihijatrijskih poremećaja kod ovih pacijenata dodatno pripisuje zahvaćenosti ekstracerebelarnih struktura, Kronemer i sar. su pokazali da profil neuropsihijatrijskih manifestacija ostaje konzistentan i kada se analizira izolovano grupa pacijenata sa SCA6 kod kojih postoji najveći stepen selektivnosti neurodegeneracije usmeren ka cerebelarnim strukturama (Kronemer et al., 2021).

Jedno od ograničenja ovog dela istraživanja je to što u ovoj studiji nije korišćena CCAS skala (Argyropoulos et al., 2020; Jacobi et al., 2021) čija struktura se zasniva na glavnim odlikama ovog sindroma nastalog u okviru oštećenja i degeneracije cerebeluma. Primenom ove skale bi posebno mogla da se istakne uloga malog mozga u ispoljavanju neuropsihijatrijskih simptoma kod različitih tipova DCA.

Detaljno ispitivanje pacijenta sa cerebelarnom bolešću u kontekstu prisustva, težine i CCAS je ključno, jer prisustvo CCAS usled kognitivnih i neuropsihijatrijskih poremećaja, uključujući neprimereno ponašanje ili impulsivne radnje, može uticati na svakodnevni život pacijenata i njihovih porodica. Svest o ovim simptomima pruža mogućnost ne samo za bolje savetovanje, već i za aktivnu terapijsku intervenciju kroz kognitivnu rehabilitaciju, psihološki tretman i u nekim slučajevima, farmakološko lečenje neuropsihijatrijskih simptoma. Pored toga, moraju se uzeti u obzir specifični kognitivni problemi pacijenata sa bolešću malog mozga. Danas se rehabilitacioni program fokusira na trening koordinacije i logopedsku terapiju, dok bi u budućnosti rehabilitaciju trebalo dopuniti programima koji se bave procenom i lečenjem kognitivnih i afektivnih simptoma. Ovi programi imaju za cilj da se fokusiraju na društveno ponašanje i psihološko blagostanje.

Poslednja stavka u okviru ispitivanja drugog cilja odnosila se na ispitivanje socijalne kognicije.

Naše istraživanje je pokazalo da ispitanici iz grupe DCA imaju teškoće i na nivou socijalnih sposobnosti, kada je ono procenjivano RMET i *Faux Pas* pričama. Nezavisno od tipa ataksije, svi ispitanici pokazuju značajno slabije sposobnosti u aspektima socijalnog funkcionisanja kao što su percepcija i interpretacija emocionalnih izraza (RMET) kao i razumevanje verbalno prezentovanih socijalnih situacija (*Faux Pas* priče). Smatramo da je ovakav nalaz u potpunosti očekivan obzirom na deficite koje smo detektovali i u svim ispitanim kognitivnim domenima, a pre svih egzekutivnom, na kojima, usudili bismo se da zaključimo, i počivaju teškoće u interpretaciji socijalnih sadržaja. Naime, socijalno funkcionisanje, odnosno sposobnost procesuiranja i reagovanja na sadržaje iz socijalnog konteksta, pre svega počiva na decentraciji, odnosno sposobnosti razmatranja problema iz perspektive sagovornika, što je pre svega direktno posredovano egzekutivnim sposobnostima koje podrazumevaju radnu memoriju, fleksibilnost mišljenja, planiranje, samokontrolu i autokorekciju, organizaciju vremena i ponašanja (Hintermair and Korneffel, 2013). U prilog prethodno rečenom dodatno govori i podatak da je uspeh na testu radne memorije (DOT) u našem uzorku DCA ispitanika imao značajno najveću moć u predikciji teškoća u razumevanju socijalnih sadržaja.

U drugom delu ispitivanja koje se ticalo socijalne kognicije poredili smo postignuća za *Faux Pas* priče i RMET pacijenata sa različitim naslednim i nenaslednim degenerativnim ataksijama. Fokusirali smo se na dve grupe pacijenata: prvu grupu su činili (SCA1 i SCA2) koji imaju teške

cerebelarne i ekstracerebelarne znake i drugu grupu ILOCA sa primarno izolovanom cerebelarnom degeneracijom. Pretpostavili smo da će pacijenti sa (SCA1 i SCA2) imati manja postignuća u odnosu na ILOCA na izabranim testovima za procenu socijalne kognicije; da će pacijenti sa (SCA1 i SCA2) imati različit neuropsihološki profil u odnosu na pacijente sa ILOCA; da će egzekutivna disfunkcija u obe grupe korelirati sa socijalnom kognicijom i da bi egzekutivna disfunkcija mogla biti značajan prediktor socijalne kognicije u obe grupe ispitanika.

Naše istraživanje je pokazalo da, u poređenju sa KG, pacijenti sa (SCA1 i SCA2) i ILOCA postižu lošije rezultate kako za *Faux Pas* priče tako i na RMET. Naime ovi rezultati potvrđuju da pacijenti sa različitim cerebelarnim ataksijama imaju poteškoće u razumevanju mentalnih stanja drugih ljudi kroz svakodnevnu interakciju ali i u prepoznavanju i donošenju zaključaka na osnovu izraza lica. Lošiji rezultati obe grupe ispitanika u odnosu na KG sugerišu da bi cerebelarna patologija sama po sebi mogla izazvati poremećaj socijalne kognicije, što su Hohe i sar. već pokazali u svom istraživanju (Hoche et al., 2016). S druge strane, pacijenti sa (SCA1 i SCA2) postigli su najlošije postignuća na testovima socijalne kognicije, što potencijalno ukazuje na to da socijalna kognicija uključuje i ekstracerebelarne strukture (Van Overwalle et al., 2015).

Cerebelarni poremećaji predstavljaju grupu podentiteta koji vode poreklo od različitih patofizioloških mehanizama i koje među ostalim karakteriše i poremećaj socijalne kognicije različitog stepena oštećenja. Neka istraživanja ukazuju na to da pacijenti sa tumorom levog lateralnog cerebeluma (Sokolov et al., 2010) i pacijenti sa ponto-cerebelarnom ishemijom (Roldan Gerschovich et al., 2011), mogu imati poremećaj socijalne kognicije. Pored toga, za šizofreniju i poremećaje iz autističnog spektra se takođe vezuje karakteristična disfunkcija cerebelarno-kortikalnih mreža i poremećaj procesa „mentalizacije“ (Andreasen and Pierson, 2008; Green et al., 2015; Penn et al., 2008).

U daljem toku želeli smo da ispitamo da li su dobijene razlike u vezi sa vremenom javljanja, dužinom trajanja, te kliničkim karakteristikama bolesti.

Trajanje bolesti bilo je slično kod svih pacijenata koji su učestvovali u ovom delu istraživanja. (SCA1 i SCA2) grupu činili su mlađi pacijenti, koji su do trenutka ispitivanja razvili težu kliničku sliku sa većom onesposobljenošću u smislu pokazatelja na kompozitnom testu SARA, težu trunkalnu ataksiju i ataksiju ekstremiteta, kao i dizatriju, što ove bolesnike predisponira ka značajno narušenoj ukupnoj funkcionalnosti. Destruktivniji učinak bolesti u grupi (SCA1 i SCA2) pacijenata evidentan je i u drugim domenima kognicije, što potvrđuju rezultati neuropsiholoških testova. Ova grupa ispitanika za razliku od ILOCA pokazuje dosledno slabije postignuća u odnosu na KG u svim ispitivanim domenima. Ovaj deficit lako može ostati prekriven u rutinskoj kliničkoj praksi ukoliko se kognitivna procena bazira samo na primeni MMSE testa s obzirom da (SCA1 i SCA2) ispitanici ostvaruju grupni skor koji je u okvirima normalnih vrednosti. Međutim, detaljna neuropsihološka eksploracija i primena čak i proširenog skrining testa kao što je ACE-R može pokazati postojanje ozbiljnog kognitivnog deficita, kao što pokazuje prosečan skor naših (SCA1 i SCA2) ispitanika koji je ispod *cut off* vrednosti za demenciju. Težina kliničke slike ataksije je kod svih (SCA1 i SCA2) pacijenata pozitivno korelirala sa kognitivnim deficitom pacijenata (Ma et al., 2014), iako neki izvori sugerišu da kognitivne funkcije bivaju zahvaćene prve kod ovih bolesnika, te da sporije progrediraju od motornih disfunkcija.

U poređenju sa KG, (SCA1 i SCA2) pacijenti su konstantno postizali lošije rezultate na testovima koji procenjuju pažnju i verbalnu memoriju u odnosu na ILOCA, što su ranije zabeležili i drugi autori (Bürk et al., 2001; Fancellu et al., 2013; Le Pira et al., 2002). ILOCA pacijenti su pokazali lošije rezultate od KG u većini kognitivnih domena, ali su deficiti u verbalnom pamćenju i govoru tipa konfrontacione disnomije ređi. Naposletku, EF su i kod ILOCA i kod (SCA1 i SCA2) pacijenata bile podjednako narušene, što su takođe potvrdila prethodna istraživanja (Rentiya et al., 2018) dok su

razlike u vizo-prostornim zadacima bile manje konzistentne, odnosno češće kod (SCA1 i SCA2) (Rentiya et al., 2018; Schmahmann, 1998; Wallesch and Horn, 1990). Stepen oštećenja kognitivnih funkcija, naročito pažnje i EF, verbalno i semantičko pamćenje, kao i govorno-jezička kompetentnost, neophodni za složene mentalne procese, socijalne percepcije i zaključivanja, mogao bi da bude odgovoran za lošija postignuća na testovima socijalne kognicije (Haxby et al., 2000; Siegal and Varley, 2002).

Dužina trajanja bolesti, funkcionalna onesposobljenost i trunkalna ataksija značajno su korelirali sa postignućima (SCA1 i SCA2) za *Faux Pas* priče. Stroop i test FF značajno su korelirali sa rezultatima na RMET kod (SCA1 i SCA2) odnosno sa ILOCA; međutim, nije utvrđena korelacija sa verbalno predstavljenim socijalnim situacijama, na *Faux Pas* pričama. Iako su prethodna istraživanja pokazala da su oštećenja socijalne kognicije često povezana sa egzekutivnom disfunkcijom (Aboulafia-Brakha et al., 2011), podaci u literaturi su protivrečni (Clausi et al., 2021; Fine et al., 2001). Rezultati ispitivanja funkcionalne konektivnosti sugerisu da je cerebelum uključen u socijalnu kogniciju putem socio-kognitivne mreže, a ne putem izvršne mreže (Van Overwalle et al., 2015).

Kompleksan odnos raspoloženja i kognitivnog funkcionisanja je danas dobro poznat i u kliničkoj praksi i u literaturi. U tom smislu smatrali smo da je važno proceniti i njegov udeo u percepciji socijalnih situacija. Depresija i simptomi depresije bili su najučestaliji nekognitivni simptomi u nekoliko sprovedenih ispitivanja koja su uključivala pacijente sa cerebelarnim poremećajima (Leroi et al., 2002; Liszewski et al., 2004). Iako su srednje vrednosti u obe grupe pacijenata bile u granicama urednog nalaza, primećena je značajna razlika između pacijenata sa cerebelarnim poremećajima i KG. Štaviše, nekoliko pacijenata iz grupe (SCA1 i SCA2) imalo je rezultat veći od 14. Rezultati za anksioznost i depresivnost u ILOCA grupi pacijenata korelirali su sa postignućem pacijenata na RMET. Da bi se utvrdio uticaj depresije na socijalnu kogniciju neophodan je veći uzorak pacijenata sa cerebelarnim poremećajima. Moguće je da narušena sposobnost opažanja kod pacijenata nepovoljno utiče na razumevanje mentalnog stanja drugih ljudi.

Ispitivanje prediktivne moći EF u proceni socijalne kognicije kod pacijenata sa (SCA1 i SCA2) sa jedne strane i ILOCA pacijenata sa druge strane nije dovela do jednoznačnog zaključka. Naime testovi EF koje smo koristili u našem ispitivanju nisu značajnije predviđali postignuća na verbalnom materijalu testa kod ovako grupisanih pacijenata za *Faux Pas* priče. S druge strane, rezultati Stroop testa pokazali su značajnu prediktivnu vrednost za postignuća na RMET u grupi (SCA1 i SCA2) ali ne i grupi ILOCA. Najznačajniji prediktor u svim grupama i za oba testa izdvojila se sposobnost konfrontacionog imenovanja putem BNT, jezički i govorni test. Jezik i govor su sredstva strukturisanja i izražavanja mišljenja ali primarno uključuju razumevanje reči, rečenica i priča koje proističu iz društvene interakcije i sredstva za ostvarivanje interpersonalne komunikacije (Schmahmann, 2019). Stoga je prirodno što se pokazalo da je govor najbolji prediktor socijalne kognicije među našim pacijentima sa cerebelarnim poremećajima (Mariën et al., 2014). Poremećaj socijalne kognicije kod naših pacijenata uključivao je smanjeni semantički leksikon. Greške u ovom segmentu jezika neizbežno izazivaju poteškoće u obavljanju primarnih kognitivnih funkcija i onemogućavaju normalno društveno funkcionisanje.

Pacijenti sa primarnim cerebelarnim oboljenjem u ovom istraživanju pokazali su lošije rezultate za *Faux Pas* priče i RMET, koji se tradicionalno smatraju pokazateljima socijalne kognicije. Kao što je već pomenuto, ovaj deficit je posredovan oštećenjima u sferi semantičke obrade. Pored toga ekstenzivnost oštećenja drugih kognitivnih domena određuje i težinu socijalnog deficita što potvrđuje profil postignuća obolelih sa SCA patologijom. Literatura opisuje ulogu cerebeluma u kognitivnom deficitu patologije SCA1 i SCA2, koji se uglavnom pripisuje ekstracerebelarnoj



degeneraciji i oštećenim vezama pre svega između bazalnih ganglija i talamokortikalnih krugova (Gilman et al., 1996; Kawai et al., 2009). Druge studije se slažu sa našim rezultatima, koji povezuju socijalnu kogniciju sa određenim regionima mozga: mezijalnim orbitofrontalnim korteksom (Amodio and Frith, 2006; Frith and Frith, 2006; Völlm et al., 2006) i mezijalnim temporalnim korteksom (Gallagher and Frith, 2003; Völlm et al., 2006). Nadalje, pokazano je da loše postignuće na testovima socijalne kognicije može da bude povezano sa promenama u BM. Podržavamo tvrdnju da proces mentalizacije zavisi od kompleksne mreže koja povezuje različite regione i uključuje veze u BM mozga (Charlton et al., 2009).

Ipak, ostaje otvoreno pitanje da li nam ovi podaci daju uvid u same društvene sposobnosti ovih bolesnika ili u samo neke njene komponente neophodne za procese donošenja sudova o i u socijalnim situacijama. Naime, metrijske karakteristike testova, posebno njihova ekološka, pa čak i kriterijumska validnost, su naročito važne u pokušajima procene socijalne kognicije. Kognicija u socijalnim zahtevima u vantestovnim uslovima podrazumeva kompleksne, dinamične, promenljive i kontekstualno zavisne procese. U tom slučaju, izuzetno je značajno mišljenje Byom i sar. da procena socijalne kognicije u izolovanim, eksperimentalnim uslovima može dovesti do potcenjivanja ili precenjivanja ove složene funkcije ili bar do nekonzistentnih rezultata (Byom and Mutlu, 2013). Takođe, ispitivanje ove sposobnosti primenom drugačije koncipiranog testa, npr. ukoliko on obuhvata percepciju i drugih segmenata lica moglo bi da da potpuno drugačije rezultate.

Glavni zaključci ovog istraživanja jesu da je poremećaj socijalne kognicije prisutan kod pacijenata sa (SCA1 i SCA2) i sa ILOCA, kao i da su prediktori ovog oštećenja EF i jezik. Rezultati ovog istraživanja su donekle ograničeni, s obzirom na mali uzorak ispitanika i činjenicu da su bili u uznapređenoj fazi bolesti, sa značajno narušenim fizičkim i kognitivnim sposobnostima. Grupa pacijenata sa (SCA1 i SCA2) bila je sama po sebi heterogena i uključivala je dva donekle različita entiteta, u kojoj su SCA2 pacijenti imali ozbiljno oštećenje kognitivnih funkcija, pa čak i demenciju (Bürk et al., 1996). Zbog toga implikaciju da pojedini delovi mozga doprinose socijalnoj kogniciji treba uzeti sa rezervom. Buduća ispitivanja bi trebalo da izbegnu ograničenja ovog istraživanja.

Sve je više dokaza o tome da su kod cerebelarnih neurodegenerativnih poremećaja prisutni kognitivni deficit i poremećaj mentalizacije. Ovo istraživanje bi moglo podstaći nastanak novih teorija koje prihvataju mogućnost da je u osnovi ovih heterogenih poremećaja neki sasvim drugi deficit. Socijalizacija je u osnovi svih ljudskih odnosa, zbog čega je prilikom razmatranja mogućnosti lečenja važno uzeti u obzir upravo posledice poremećaja socijalne kognicije.

Verujemo da bi se buduća istraživanja u ovoj oblasti trebala odvijati u dva pravca: u pravcu daljih istraživanja kognitivnih promena u cerebelarnim poremećajima, specifikaciji profila pojedinih entiteta ovog heterogenog oboljenja u okviru kog bi se posebna pažnja posvetila i sposobnosti mentalizacije. Drugi pravac istraživanja socijalne kognicije trebalo bi da se usmeri na operacionalizaciju ovog koncepta per se, određivanje bazičnih neuropsiholoških procesa i neuralnih korelata na kojima počiva i, konačno, adekvatnog načina merenja.

Ovo kliničko istraživanje, među ostalim, imalo je cilj da pruži sveobuhvatan i kvantitativni prikaz kliničkih fenotipova genetski determinisanih ataksija i njihovih determinišućih faktora u analiziranom DCA spektru. U našoj kohorti 34,6% ispitanika je imalo genetski determinisanu bolest, a najzastupljenije su bile SCA1, SCA2 i ispitanici sa *ANO10* mutacijom.

Uzrast na početku bolesti SCA kretao se između 30. i 40. godine što se poklapa sa drugim izvorima (Klockgether et al., 2019), dok je početak bolesti ARCA - (*ANO10*; AOA2, i FRDA) bio oko 16 godina, kako se tradicionalno smatra (Dragašević-Mišković et al., 2022). U našoj kohorti nismo imali LOFA i VLOFA. Početak bolesti ARSACS je bio u drugoj godini života, a drugi autori su opisali početak bolesti i do 30. godine života (Synofzik et al., 2019). Nosioći mutacije u *RFC1*



genu obojevali su značajno kasnije, u 54. godini života, što se poklapa sa ranijim saznanjima, jer se ova recesivna mutaciju često sreće nakon 50. godine ili čak i u starijem životnom dobu (Szmulewicz et al., 2014).

U grupi SCA bolesnika podgrupe (SCA1, SCA2 i SCA7) su se razlikovale u pogledu vrednosti skorova MMSE, SCAFI, CCFS, HDRS, HARS i Hamiltonovoj skali apatije. Najbolje postignuće na MMSE postigao je ispitanik sa SCA7, iako ni kod ostalih grupa ovim testom nije registrovana demencija. Međutim, dok je postignuće SCA1 bilo nešto ispod referentnih vrednosti, postignuće SCA2 na kognitivnom testu ACE-R, koji se smatra mnogo senzitivnijim u odnosu na MMSE bilo je značajno ispod referentne vrednosti. Ovakav nalaz, koji sugerše kognitivnu disfunkciju SCA1, a dominantno SCA2 potvrdili su i drugi autori (Bürk et al., 2003; Klinke et al., 2010).

Nije bilo značajnih razlika između ukupnog SARA skora, niti za pojedine domene, između pojedinih genetskih tipova SCA. Međutim, najlošije postignuće na motornim kvantitativnim testovima postigli su SCA1 ispitanici, iako je prosečno trajanje bolesti bilo slično sa SCA7 i znatno kraće u odnosu na SCA2, što ukazuje na značaju progresiju bolesti SCA1 koju su opisali i drugi autori (Schmitz-Hübsch et al., 2008a).

Isto tako, najviši skorovi na HDRS i HARS pripali su SCA1 bolesnicima. Prisustvo depresije i anksioznosti kod SCA bolesnika opisivano je i od strane drugih autora (Lo et al., 2016; Schmitz-Hübsch et al., 2011) i potvrđeno je da imaju snažan negativan uticaj na funkcionalnost i QoL pacijenata sa SCA (Lo et al., 2016; Schmitz-Hübsch et al., 2010). Boljim sagledavanjem bolesti shvaćeno je da depresija i anksioznost nisu samo posledica motornog oštećenja kod ovih bolesnika (Jacobi et al., 2018; Lo et al., 2016).

Iako je kod SCA ispitanika dobro poznat fenomen anticipacije nije registrovana značajna razlika u uzrastu oboljevanja roditelja i direktnih potomaka, a apsolutna razlika je iznosila oko 3 godine.

U našoj kohorti u SCA1 grupi nije otkrivena povezanost između pojedinih karakteristika ispitanika i normalnog broja CAG ponovaka. Rezultati drugih studija potvrdile su „paradoksalnu“ povezanost manjeg broja normalnih alela sa težim fenotipom SCA1 (Klockgether et al., 1998). Pored toga utvrđeno je da je manji broj normalnih alela povezan i sa ranijim početkom bolesti u SCA1 (van de Warrenburg et al., 2005). S druge strane naše istraživanje je kod SCA1 pokazalo statistički značajnu povezanost između patološkog broja CAG ponovaka i uzrasta bolesnika, uzrasta na početku bolesti i INAS skora. Naime, manji broj patoloških CAG ponovaka imale su starije osobe i one koje su obolele u starijoj životnoj dobi. Ovo je u skladu sa kliničkim zapažanjima drugih autora koji sugerše da SCA1 često ima agresivniji tok u odnosu na druge SCA (Schmitz-Hübsch et al., 2008a). Ipak povezanost između patološkog broja CAG ponovaka i dužine trajanja bolesti nije potvrđena u našem istraživanju, za razliku od drugih autora (Schmitz-Hübsch et al., 2008a). Nasuprot tome, veće vrednosti INAS skora u našoj kohorti korelirale su sa većim brojem patoloških CAG ponovaka. Drugi autori su potvrdili za SCA1 ispitanike da su SARA skor i trajanje bolesti bili najjači prediktori INAS skora (Schmitz-Hübsch et al., 2008a).

U SCA2 grupi veća vrednost patološkog broja CAG ponovaka bila je povezana sa težim kliničkim aspektom bolesti u kontekstu ataksije trupa, ekstremiteta i celokupnog SARA skora što je u korelaciji sa dosadašnjim istraživanjima (Schmitz-Hübsch et al., 2008a), a ovakva povezanost nije registrovana u odnosu na uzrast, uzrast na početku bolesti i trajanje bolesti.

Ispitivane grupe SCA1 i SCA2 su se u našoj kohorti statistički značajno razlikovale po učestalosti nekoliko ekstraserebelarnih znakova, poput hiperrefleksije, spasticiteta i pareze koji su bili učestaliji kod SCA1 ispitanika i arefleksije koja je bila zastupljenija kod SCA2 bolesnika.

Rezultati dosadašnjih studija ukazuju na prisustvo necerebelarnih simptoma kod SCA štaviše i kod SCA6, naime, studije potvrđuju da u proseku, svaki pacijent sa SCA6 ima dva ekstracerebelarna simptoma (Schmitz-Hübsch et al., 2008a). Sprovedeno je nekoliko istraživanja koja su ispitivala prediktore za ispoljavanje necerebelarnih znakova kod SCA. Kod SCA1, uzrast je bio povezan sa urinarnom disfunkcijom i kognitivnim oštećenjem, a kod SCA2 ponovaka i uzrast na početku bolesti povećali su verovatnoću pojave okulomotornih znakova moždanog stabla, atrofije mišića i ispoljavanja hiperkinetičkih nevoljnih pokreta (Schmitz-Hübsch et al., 2008a). Prethodna okulografska istraživanja pokazala su da su sporije sakade prisutne kod onih bolesnika sa SCA2 koji imaju duži niz patoloških ponovaka (Velázquez-Pérez et al., 2004).

U našoj kohorti pacijente sa *ANO10* mutacijom činila je romska populacija sa homozigotnom delecijom 1150\_1151, verovatno zbog čestog srodstava u ovoj kulturi (Mišković et al., 2016). Od uobičajenih neuroloških znakova *ANO10* mutacije u našoj kohorti uočili smo ataksiju hoda i ekstremiteta, dismetriju, hiperrefleksiju, semiptozu, poremećaj očne pokretljivosti – *downbeat* nistagmus i paretični horizontalni nistagmus i tortuozitet krvnih sudova konjuktiva (Bogdanova-Mihaylova et al., 2017; Milovanović et al., 2024; Vermeer et al., 2010). Od manje uobičajenih i ranije neopisivanih simptoma u našoj kohorti, izdvojili su se spasticitet donjih ekstremiteta u visokom procentu kao i izraženiji kognitivni deficit (Milovanović et al., 2024). U drugim genetskim varijantama opisivana hipotrofija i fascikulacije, disfagija, hladni i lividni prsti na nogama, inspiratorni stridor, urinarna inkontinencija, diplopije i pes cavus (Nanetti et al., 2019; Vermeer et al., 2010), nisu zapaženi u našoj kohorti.

U našoj kohorti identifikovali smo jedan slučaj AOA2 sa uobičajenim uzrastom na početku bolesti i kliničkom slikom u vidu ataksije, okulomotorne apraksije, senzomotorne neuropatije, a pored toga imala je i piramidne znake u vidu hiperrefleksije što je manje često. Kod naše pacijentkinje zabeležen je i blaži kognitivni pad. Drugi autori su u okviru ovog entiteta opisivali nevoljne pokrete, poremećaj gutanja, sfinkterijalne smetnje, pes cavus i reproduktivni poremećaj (Anheim et al., 2009). Iako je početak bolesti kod naše pacijentkinje bio u dečijem uzrastu, AOA2 bi trebalo uzeti u obzir kod pacijenata sa recesivnom ili „na izgled“ sporadičnom bolešću s obzirom na to da su opisani slučajevi sa početkom bolesti u 70. godini i trajanjem bolesti od nekoliko decenija (Moreira and Koenig, 1993).

U našoj kohorti imali smo jedan slučaj ARSACS sa klasičnom trijadom simptoma: cerebelarna ataksija, spasticitet donjih ekstremiteta i aksonalno-demijelinizirajuća senzomotorna polineuropatija (Synofzik et al., 2019). Prosečno vreme do pomagala pri hodu kod našeg bolesnika bilo je 25 godina, što se poklapa sa literaturnim podacima i ukazuju da je prosečan uzrast pacijenata kada izgube sposobnost hodanja i stajanja, bez podrške, oko 41 godina, sa rasponom od 17 do 57 godina (Synofzik et al., 2019).

U našem uzorku pacijenti sa FRDA imali su tipičnu kliničku sliku koja obuhvata sporu progresivnu, pretežno senzornu ataksiju, povezanu sa perifernom senzornom neuropatijom, cerebelarnim, vestibularnim i kortikospinalnim oštećenjima, kao i zahvatanjem srca, skeleta i poremećajima endokrinog sistema (Delatycki and Corben, 2012). Pored toga registrovali smo tremor u miru. U našem uzorku pacijenti sa FRDA ostajali su vezani za invalidska kolica posle 11,1 godine što je u skladu sa klasičnom formom FRDA sa početkom pre 25 godine, dok pacijenti sa LOFA mogu ostati pokretni duže vreme i mogu imati dodatne neurološke znake poput spazmodične distonije (Rota et al., 2014).

Mutaciju u *RFC1* genu imalo je tri bolesnika, koji su imali uobičajenu kliničku sliku u vidu ataksije, bilateralne vestibulopatije i senzornu neuropatiju (Migliaccio et al., 2004), a pored toga zabeleženi su i tremor u miru, mišićna atrofija i spasticitet.

ARCA su u ovom istraživanju ukazale na različiti stepen motorne onesposobljenosti i prisustvo cerebelarnih znakova, za sve domene SARA skale. Ova razlika nije zabeležena za domen koji procenjuje ataksiju ekstremiteta, između ispitanika sa *ANO10* mutacijom i FRDA, koji su podjednako imali loša postignuća. Najveća učestalost psihijatrijskih tegoba zabeležena je kod pacijenata sa *ANO10* mutacijom a potom kod pacijenata sa mutacijom u *RFC1* genu. Neuropsihijatrijske manifestacije ovih bolesnika, do sada, nisu bile predmet sistemskog istraživanja.

U našoj kohorti ispitivane grupe su se statistički značajno razlikovale po učestalosti različitih ekstracerebelarnih znakova, naime hiperrefleksija je bila najučestalija u *ANO10* mutaciji, AOA2 i ARSACS; spasticitet u ARSACS i *ANO10* mutaciji; kognitivna disfunkcija u *ANO10* mutaciji a arefleksija i senzitivne smetnje u FRDA i mutaciji u *RFC1* genu.

Iako se dijagnoza ovih bolesti ne može postaviti bez genetskog testiranja, sistematično sagledavanje kliničkih karakteristika naslednih formi može pomoći u formiranju genetskih algoritama što bi ubrzalo postavljanje dijagnoze ovih retkih bolesti.

Četvrti cilj našeg istraživanja bio je utvrđivanje strukturalnih promena, tačnije obrasca atrofije SM i BM kod pacijenata sa različitim DCA.

Prethodna istraživanja su utvrdila da analiza zasnovana na vokselima može biti korisna u otkrivanju značajnih ali i suptilnih promena u strukturi mozga, ali da je prilikom proučavanja cerebelarnih ataksija neophodno usmeravanje na specifične regione malog mozga. Napredak u MR morfometrijskoj analizi, upotrebom SUIIT VBM malog mozga omogućava detaljnu kvantitativnu procenu malog mozga na lobularnom nivou i precizno merenje BM malog mozga, što je primenjeno i u našem istraživanju.

U ispitivanoj kohorti, VBM celog mozga nije ukazala na razlike u volumenu SM i BM između različitih tipova ataksija, s druge strane kod svih tipova DCA dokazana je značajna atrofija SM malog mozga u poređenju sa KG. Kod AD ataksija pokazana je značajna supratentorijalna atrofija SM u poređenju sa KG u desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, postcentralnom, gornjem girusu temporalnog režnja, levom gornjem girusu temporalnog režnja i cingulatnom korteksu. Supratentorijalnu atrofiju SM kod AD ataksija potvrdili su i drugi autori (Giuffrida et al., 1999) Međutim, zaključci dosadašnjih VBM studija u pogledu zahvaćenosti supratentorijalnih regiona pojedinih SCA su kontradiktorni. Dok su neke studije kod SCA2 ukazale na cerebralnu atrofiju u frontalnim, parijetalnim i temporalnim režnjevima, što je potvrđeno i našim istraživanjem (Brenneis et al., 2003a; Goel et al., 2011; Hernandez-Castillo et al., 2015; Mercadillo et al., 2014), druge studije su sugerisale samo infratentorijalnu atrofiju (D'Agata et al., 2011; Riccardo Della Nave et al., 2008a; Heike Jacobi et al., 2013; H. Jacobi et al., 2013; Olivito et al., 2018).

Nadalje, supratentorijalna atrofija SM kod AR ataksija potvrđena je u bilateralnim medijalnim temporalnim girusima, insuli, kalkarinealnoj kori i desnom orbitofrontalnom korteksu, a veoma sličan obrazac atrofije potvrdili su i drugi autori (Rezende et al., 2017; Selvadurai et al., 2016).

Pacijenti iz grupe sporadičnih ataksija imali su atrofiju SM u desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, levom donjem parijetalnom korteksu, levom lingvalnom girusu što potvrđuje zahvatanje ekstracerebelarnih struktura, iako se ovaj tip ataksija tradicionalno smatrao izolovanom cerebelarnom ataksijom.

Kod MSAc atrofija SM zabeležena je u levom paracentralnom korteksu. Dosadašnje VBM studije kod MSAc bolesnika ukazale su na smanjenje volumena SM u supratentorijalnim regionima (Brenneis et al., 2006; Chang et al., 2009; Minnerop et al., 2007), dok su druge studije ukazale da je

smanjenje volumena SM ograničeno isključivo na mali mozak kod ovih bolesnika (Dash et al., 2019; Specht et al., 2005).

Nisu pronađene značajne razlike u atrofiji SM celog mozga između različitih tipova ataksija, izuzev SM u desnom kalkarinom korteksu između AR ataksija i MSAc, a MSAc je pokazao veću atrofiju medijalnog Crus-I i Crus-II u poređenju sa AD ataksijama.

Naši rezultati su u skladu sa prethodnim neuropatološkim i MR studijama koje su ispitivale obrasce atrofije kod SCA1, SCA3, SCA6 i MSAc, koristeći pretežno VBM, a koje su ukazale na zahvaćenost ekstraserebelarnih struktura kod ovih bolesnika (Adanyeguh et al., 2018; Chandrasekaran et al., 2023; Riccardo Della Nave et al., 2008a; Hernandez-Castillo et al., 2016). Supratentorijalna atrofija mozga mogla bi da bude rezultat primarne degeneracije kao dela procesa bolesti i/ili sekundarne degeneracije zbog oštećenja cerebelarnih puteva. Naime, primarna degeneracija malog mozga koja se viđa kod pojedinih pacijenata sa DCA, ima značajan uticaj na prefrontalni korteks i njegovu funkciju s obzirom na dokazano postojanje čvrstih anatomskih i funkcionalnih veza između ovih struktura.

Pored SM, SUI VBM BM ukazala je na značajnu razliku između pojedinih podtipova ataksija. U poređenju sa sporadičnim ataksijama ispitanici sa AD ataksijom i MSAc imali su veći stepen atrofije ponsa, a AR ataksije su imale veći stepen atrofija srednjeg mozga i medule. U većini ispitivanja, obrazac atrofije BM imao je veći dijagnostički značaj u odnosu na obrazac atrofije SM (Riccardo Della Nave et al., 2008b; Sajjadi et al., 2013).

Analizom moždanog stabla, AD ataksije i MSAc su pokazale značajnije smanjene zapremine celog moždanog stabla i ponsa u poređenju sa sporadičnim ataksijama. AD ataksije pokazale su smanjenje zapremine srednjeg mozga u poređenju sa sporadičnim ataksijama. Kod sporadičnih ataksija je u odnosu na KG zabeležena redukcija volumena samo na nivou GCP a AD ataksije su u poređenju sa sporadičnim ataksijama pokazale značajniju redukciju volumena GCP.

U našem, uzorku analiza kliničko-anatomskih korelacija AD ataksija potvrđuje da upravo oštećenje BM može imati važan uticaj na kliničke parametre bolesti, u smislu njihove deterioracije. Danas znamo da je niz kliničkih studija pokazalo poremećaj u strukturama CNS i pre pojave ataksija što bi se moglo koristiti za stratifikaciju pacijenata u kliničkim istraživanjima, kao i za praćenje terapije kako u manifestnom, tako i u nemanifestnom stadijumu bolesti.

Pored navedenog ovom kliničkom studijom pokušali smo da identifikujemo razlike u SM i BM kod pacijenata sa MASc i sporadičnim ataksijama. Ova komparativna MR studija pruža detaljan uvid u redukciju zapremine mozga kao i mikrostrukturnih promena BM kod MSAc i sporadičnih ataksija. Gubitak zapremine SM detektovan pomoću VBM bio je sličan u obe grupe pacijenata. Kod MSAc, dodatno je utvrđen gubitak zapremine BM u cerebelumu i moždanom stablu, tačnije srednjem mozgu i ponsu. Međutim, kod pacijenata sa sporadičnom ataksijom, zapremina BM cerebeluma je bila samo blago redukovana, dok je moždano stablo bilo relativno očuvano. MSAc pokazuje veći stepen atrofije ponsa i srednjeg cerebelarnog pedunkula u odnosu na ILOCA. DT je otkrila široke mikrostrukturne promene u BM kod pacijenata sa MSAc, koje su zahvatile cerebelum, moždano stablo i kortikospinalni trakt, što nije bio slučaj kod pacijenata sa sporadičnim ataksijama. Ovakav nalaz se podudara sa zaključcima prethodnih ispitivanja (Faber et al., 2020; Heim et al., 2018; Wang et al., 2011; Zanigni et al., 2017).

Prednost ovog istraživanja bila je u multimodalnom pristupu koji je omogućio temeljnu procenu zapremine SM i BM upotrebom različitih ali ujedno i najsavremenijih MR metoda. Ovaj pristup pruža sveobuhvatniji uvid morfologije mozga u poređenju sa prethodnim studijama koje su se fokusirale samo na promene u strukturalnoj zapremini ili DT promenama (Abele et al., 2007;

Brenneis et al., 2006; Burk et al., 2004; Dash et al., 2019; Minnerop et al., 2007; Specht et al., 2003; Villanueva-Haba et al., 2001; Wang et al., 2011).

Prethodne studije zasnovane na volumetriji i VBM kod MSAc su dosledno pokazale gubitak zapremine cerebeluma i moždanog stabla (Abele et al., 2007; Brenneis et al., 2006; Burk et al., 2004; Dash et al., 2019; Minnerop et al., 2007; Specht et al., 2003; Villanueva-Haba et al., 2001; Wang et al., 2011; Yang et al., 2019).

U pogledu sporadičnih ataksija, gubitak zapremine je najizraženiji u cerebelumu iako su neke studije ukazale na zahvaćenost cerebelarnih pedunkula i moždanog stabla. Studija MR volumetrije koja je direktno upoređivala MSAc i sporadične ataksije otkrila je da je obrazac cerebelarne atrofije sličan u obe grupe, ali je zapremina moždanog stabla manja kod MSAc nego kod sporadičnih ataksija (Burk et al., 2004). Rezultati naše studije se slažu sa ovim nalazima. Takođe ukazuju na to da je gubitak zapremine moždanog stabla kod MSAc uglavnom rezultat gubitka BM. Neki autori ukazali su da je gubitak zapremine SM najizraženiji u senzomotornim delovima cerebeluma u obe grupe pacijenata (Faber et al., 2020), dok su drugi autori u prethodnim studijama volumetrije i VBM ukazali na gubitak SM u bazalnim ganglijima i korteksu kod pacijenata sa MSAc (Brenneis et al., 2006; Minnerop et al., 2007). U našem istraživanju ovi rezultati nisu potvrđeni. To može biti zbog male veličine uzorka i veoma strogo postavljenih nivoa značajnosti koje smo primenili kako bismo smanjili verovatnoću lažno pozitivnih rezultata.

Prethodne DT studije MSAc su ukazale na abnormalne parametre difuzije u moždanom stablu, pre svega u ponsu, srednjim cerebelarnim pedunkulima i BM cerebeluma. Osim toga, supratentorijalna BM, posebno kortikospinalni trakt, kapsula interna, korpus kalozum, korona radijata i cingulum su takođe bili zahvaćeni (Blain et al., 2006; da Rocha et al., 2007; Dash et al., 2019; Wang et al., 2011; Zanigni et al., 2017). U ranim DT studijama koja je uključila tri pacijenta sa sporadičnom ataksijom, povećanje koeficijenta prividne difuzije, tumačeno je kao gubitak integriteta BM u cerebelumu i moždanom stablu (Della Nave et al., 2004). Druga studija koja je direktno upoređivala MSAc i sporadične ataksije ukazala je na značajno smanjenje vrednosti FA u aferentnim cerebelarnim putevima kod MSAc što je omogućilo prilično dobro razlikovanje od sporadičnih ataksija (Fukui et al., 2016). Rezultati Fabera i sar. ukazali su na prisustvo opsežne abnormalnosti BM kod MSAc, što je potvrđeno smanjenjem FA, koje utiče ne samo na BM moždanog stabla, puteva cerebeluma već i na kortikospinalne puteve. Nasuprot tome, kod SAOA su bile prisutne samo neznatne promene u FA (Faber et al., 2020). Treba istaći da je FA široko korišćeni parametar difuzije za opis mikrostrukturnih promena BM u mozgu.

Najvažniji nalaz ovog dela istraživanju je potvrda veće zahvaćenosti i redukcije BM kod MSAc u odnosu na ILOCA što bi u budućnosti mogao biti radiološki biomarker u njihovom razlikovanju. Ovo saznanje se podudara sa rezultatima postmortem studije koja je pokazala da je kod pacijenata sa MSAc cerebelarna degeneracija BM izraženija u odnosu na cerebelarni korteks (Matsusue et al., 2009). Nalazi neuroimidžinga koji ukazuju na značajno oštećenje BM i nalazi autopsije pacijenata sa MSAc konzistentni su sa činjenicom da se radi o primarnoj oligodendrogliopatiji (Kim et al., 2017).

MSAc ima ozbiljniji fenotip i bržu progresiju bolesti u odnosu na ILOCA. U ovom istraživanju su SARA i INAS skorovi bili približno isti kod ove dve grupe ispitanika, iako je trajanje bolesti kod pacijenata sa MSAc bilo značajno kraće. U studiji Faber i sar. SARA i INAS skorovi su bili značajno veći kod pacijenata sa MSAc međutim čak i uključivanjem težine ataksije kao kovarijate u analizu, nije došlo do promene rezultata prilikom upoređivanja grupa, niti je uočena statistički značajna korelacija SARA skora sa zapreminom SM, BM ili FA (Faber et al., 2020). Pretpostavlja se da uočene razlike između MSAc i ILOCA nisu bile posledica težine ataksije, nego najpre odražavaju značajne razlike samog patološkog procesa u mozgu pacijenata sa MSAc u poređenju sa ILOCA pacijentima.

Ova hipoteza je vrlo verovatno tačna ako uzmemo u obzir činjenicu da u našem istraživanju nije zabeležena razlika u skorovima navedenih skala dve grupe ispitanika, a postoji jasna razlika u redukciji volumena BM kod ove grupe ispitanika.

U ovom istraživanju učestalost kliničkih znakova oštećenja piramidnog puta je bila češća kod ILOCA bolesnika u odnosu na MSAc, za razliku od studije Fabera i sar. u kojoj su pacijenti sa MSAc imali veći broj kliničkih znakova koji su ukazivali na oštećenje piramidnog puta u poređenju sa ILOCA pacijentima. Faber i sar. su ukazali da je odgovarajuće zahvatanje kortikospinalnih puteva uočeno kod pacijenata sa MSAc ali ne i kod ILOCA (Faber et al., 2020). Direktno upoređivanje MSAc pacijenata sa i bez znakova oštećenja piramidnog puta nije pokazalo jasne razlike, međutim zbog veoma malih podgrupa, rezultate ove analize bi trebalo uzeti sa oprezom. Ipak, ovi rezultati naglašavaju značaj specifičnih promena BM kod MSAc koje nisu prisutne kod ILOCA (Faber et al., 2020).

Ova studija, kao i sve druge u oblasti sporadičnih DCA, suočava se sa problemom da neki pacijenti koji su prvobitno dijagnostikovani kao ILOCA mogu razviti tešku autonomnu disfunkciju u kasnijem vremenskom periodu, što zahteva promenu kliničke dijagnoze u MSAc. Kako je trajanje bolesti bilo značajno duže kod ILOCA u poređenju sa MSAc podgrupom, uvereni smo da je broj takvih pacijenata u grupi ILOCA bio vrlo nizak: međutim, trebalo bi napomenuti da u okviru ove studije postmortem potvrda dijagnoze nije sprovedena. Dodatna ograničenja naše studije su relativno mali broj ispitanika i nedostatak praćenja. Kako bismo uzeli u obzir ova ograničenja i smanjili verovatnoću lažno pozitivnih rezultata, uključili smo dodatne kovarijante u statističku analizu i definisali samo rezultate sa vrlo strogim statističkim pragovima. Na taj način, moguće je da smo možda potcenili nekolicinu razlika između grupa.

Naši rezultati sugerišu da odstupanja u BM zasnovana na VBM i DT mogu pomoći u ranom razlikovanju MSAc i ILOCA, što i dalje predstavlja klinički izazov. U tom smislu, potrebne su longitudinalne studije većih kohorti, a posebno bi bile informativne one studije koje bi pratile ILOCA pacijente koji se vremenom konvertuju u MSAc.

Na samom kraju izdvojili bismo rezultate VBM sproveden kod bolesnika sa *ANO10* mutacijom koja ujedno predstavlja prvu, pionirsku studiju u svetu u kojoj je VBM sprovedena kod ove grupe bolesnika. VBM i SUI VBM SM i BM ukazala je da ispitanici sa *ANO10* mutacijom imaju prominentnu cerebelarnu atrofiju i atrofiju moždanog stabla SM i BM u odnosu na KG. Pored toga uočeno je i zahvatanje supratentorijalnih regiona: desni donji orbito-frontalni region, insula, operculum, leva suplementarna motorna area, desni i levi medijalni frontalni region i temporalni region. Predstoje nam nova klinička istraživanja, kao i uvid u rezultate drugih istraživačkih grupa koja bi pomogla u ispravnom sagledavanju i definisanju potencijalnih neuroimaging biomarkera u ovoj populaciji.

Poslednji cilj našeg istraživanja odnosio se na ispitivanje QoL kod pacijenata sa DCA. Procena uticaja DCA na svakodnevne životne aktivnosti je vrlo složen zadatak, tim pre što DCA predstavljaju heterogenu grupu oboljenja, sa heterogenim kliničkim ispoljavanjem, prisustvom motornih i nemotornih simptoma, sa progresivnim tokom bolesti koji vrlo često dovodi do skraćenja životnog veka.

U našem istraživanju koristili smo generički upitnik, SF-36, iako se pretpostavlja da bi upitnici o QoL koji su specifični za bolest ili simptom bolesti, mogli dati preciznije informacije o specifičnim aspektima HRQoL u DCA. Ipak, generički upitnici imaju i svoju prednost, a to je da se mogu primenjivati u proceni QoL kod različitih bolesti i zdrave populacije, te je na taj način moguće njihovo međusobno poređenje. Pre sagledavanja rezultata ovog dela istraživanja mora se napomenuti da SF-36 upitnik nije podvrgnut procesu standardizacije u Srbiji na opštoj populaciji zbog čega poređenje dobijenih rezultata sa KG istog uzrasta i pola nije sprovedeno.

Najznačajniji rezultat našeg istraživanja je da je HRQoL u značajnoj meri lošiji kod bolesnika sa DCA, što se naročito odrazilo na fizički aspekt QoL, dok je mentalni aspekt QoL bio manje narušen. Do sada se veoma mali broj kliničkih studija bavio procenjivanjem HRQoL pacijenata sa DCA, te se ovo istraživanje u tom smislu smatra vrlo značajnim, a ujedno predstavlja prvu studiju koja se bavila ispitivanjem HRQoL pacijenata sa DCA u Srbiji (Tamaš et al., 2023).

Analiza skorova domena pokazala je da je najviši skor opserviran u domenu bola, što je potvrđeno i u drugoj studiji (Abele and Klockgether, 2007). U opsežnom istraživanju koje je uključilo 526 pacijenata iz Evrope, navodi se da su pacijenti sa SCA3 učestalije osećali bol u odnosu na pacijente sa SCA1, SCA2 i SCA6 (Schmitz-Hübsch et al., 2010). U kliničkoj studiji koja je ispitivala QoL kod SCA3 bolesnika u fazi pre manifestacije ataksije EQ-5D-3L upitnikom utvrđeno je da su bol ili neprijatnost bili među onim domenima koji su značajno narušavali QoL kod nosioca mutacije (Bolzan et al., 2022). Hronični mišićno-skeletni bol bio je veoma čest među simptomatskim SCA3 pacijentima (França et al., 2007), a kod manjeg broja pacijenata bol je bio čak početni simptom bolesti. Iako je bol ponekad bio povezan sa distonijom i sa poremećajem senzibiliteta (Pedroso et al., 2013; Schmitz-Hübsch et al., 2010), drugi autori nisu dokazali ovu povezanost. Postavljeno je pitanje da li bol kod SCA3 pacijenata može biti povezan, pre svega sa izmenjenom percepcijom (Brooks and Tracey, 2005) ili ima veze sa mentalnim statusom bolesnika. Postoji sve veći broj dokaza koji ukazuju na to da su hronični bol i psihijatrijski poremećaji česti komorbiditeti i da imaju međusoban uzajamni uticaj, posebno kada je reč o depresiji (Velly and Mohit, 2018). Potrebna su buduća istraživanja koja će istražiti vrstu, poreklo i mehanizme bola koji utiču na pacijente sa SCA3 koji može biti i rani znak bolesti.

Najniži skorovi kod bolesnika u našem istraživanju zabeleženi su u domenu opšteg zdravlja, fizičkog zdravlja i onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, što je ustanovljeno i u drugim istraživanjima (López-Bastida et al., 2008). Naši rezultati su veoma slični zaključcima studije koja se prva bavila ispitivanjem QoL i koja je identifikovala nekoliko faktora koji su značajni za QoL pacijenata sa ataksijom, a to su pre svega povezanost otežane pokretljivosti, stepena funkcionalne onesposobljenosti i HRQoL (D'Ambrosio et al., 1987). Istraživači su osmislili sopstveni upitnik koji se odnosio na način života, pokretljivost, školske i radne aktivnosti, društvenu interakciju, sistem podrške i rekreativne aktivnosti. Iako je validnost ovog istraživanja upitna ova studija svakako predstavlja prvi pionirski pokušaj da se pacijenti sa ataksijom uključe u ispitivanje. Ipak specifičnost življenja sa ovom bolešću ostala je neistražena i slabo razumljiva,

Prilikom ispitivanja HRQoL u našem istraživanju fokusirali smo se na otkrivanje komponenti koje utiču na njegovo pogoršanje upotrebom hijerarhijske regresione analize. U prvoj hijerarhijskoj linearnoj regresiji, u kojoj je zavisna varijabla bila PCS, može se videti da su sve nezavisne varijable zajedno objasnile ukupno 39% varijanse u kompozitnom skor. Preciznije, prvi model koji uključuje starost, pol i trajanje bolesti objasnio je 4% varijanse, a dodavanje SARA i INAS skorova u drugom modelu objasnilo je dodatnih 28% varijanse, i konačno, uključivanjem ACE i Hamiltonovog skora za depresiju, anksioznost i apatiju u treći model, procenat objašnjenja varijanse povećao se za 7%.

Hijerarhijska regresiona analiza pokazala je da su u slučaju PCS najznačajniji prediktori HRQoL aktuelna starost pacijenta, težina ataksije i onesposobljenost, kao i ukupan ACE skor. Tačnije, viši PCS je registrovan kod mlađih pacijenata sa manje teškom bolešću i većim ACE skorom. Prosečan uzrast pacijenata u našem istraživanju je bio 47,5 godina. Pošto su u ovom životnom dobu ljudi uglavnom radno sposobni i vode relativno aktivan život, ograničenja koja donosi bolest mogu značajno da utiču na njihov QoL. Jedna od ranije opisanih hipoteza jeste da je adaptacija na promene uzrokovane bolešću možda teža ukoliko bolest nastupi nakon završetka obrazovanja i započinjanja karijere (Lynch et al., 2006; Wilson et al., 2007). Nasuprot tome, studije kod pacijenata sa FRDA ukazuju da je stariji uzrast na početku bolesti bio povezan sa nižim stepenom ograničenja i boljim doživljajem zdravlja (Pérez-Flores et al., 2020). Iako je QoL značajno lošiji kod osoba sa FRDA u poređenju sa opštom populacijom, osobe sa težim oblikom bolesti nisu imale niži QoL u odnosu na

one sa blagom ili srednjom težinom bolesti, osim u domenu fizičkog funkcionisanja. Kasniji početak bolesti i teži oblik bolesti negativno su povezani sa fizičkim aspektom QoL dok je duže trajanje bolesti pozitivno povezano sa mentalnom komponentom QoL kod pacijenata sa FRDA (Wilson et al., 2007).

Bilo je očekivano da će težina bolesti biti negativno povezana sa fizičkim aspektom kvaliteta života. Ipak, postoji nekoliko ispitivanja koja su ukazala na značajno lošiji QoL kod bolesnika sa DCA i pre ispoljavanja ataksije kod bolesnika (Bolzan et al., 2022; Wilson et al., 2007). Ovi podaci upozoravaju da nije ispravno donositi preuranjene zaključke o težini bolesti, stadijumu bolesti, kao i o uzrastu na početku bolesti bez celokupnog sagledavanja bolesnika. Štaviše, dužina trajanja bolesti nije značajno uticala na HRQoL kod naših pacijenata, što se podudara sa prethodnim nalazima. To znači da postoji mogućnost da pacijenti iskuse lošiji QoL u stadijumima kada ataksija nije izražena (Epstein et al., 2008). Iako smo prepostavili da će prisustvo neuropatije, piramidalne slabosti, disfagije i drugih necerebelarnih znakova doprineti različitim fizičkim i mentalnim aspektima QoL, pokazalo se da za razliku od SARA skale, INAS skor nije značajan prediktor lošijeg QoL kod DCA. U ovoj studiji je viši ACE skor bio parametar za globalno kognitivno funkcionisanje. S obzirom na činjenicu da cerebelum igra ključnu ulogu u različitim kognitivnim aspektima i u ponašanju (Hoche et al., 2018; Koziol et al., 2014, 2012; Middleton and Strick, 1994; Schmahmann, 1991), bilo je za očekivati da je viši ACE skor pokazatelj boljeg HRQoL.

U nekim studijama je pokazana pozitivna korelacija između težine ataksije kod pacijenata sa neurodegenerativnim cerebelarnim poremećajima i kognitivnog deficita pacijenata (Ma et al., 2014), mada neki izvori sugerišu da prvo dolazi do narušavanja kognitivnih funkcija, koje sporije napreduju u odnosu na motornu disfunkciju (Fancellu et al., 2013). Pored navedenog, Ma i sar. su ukazali da su kognitivni poremećaji kod bolesnika sa SCA1, SCA2 i SCA3 povezani sa težinom kliničkih simptoma ataksije, a ne sa aktuelnim uzrastom, uzrastom na početku bolesti, godinama obrazovanja i trajanjem bolesti (Ma et al., 2014).

Međutim, istraživači se još uvek ne slažu oko toga koja je tačno uloga cerebeluma u kogniciji (Cooper et al., 2010). Pacijenti sa cerebelarnim poremećajima imaju značajne poteškoće u domenu radne memorije, vizuo-prostornih, jezičkih i izvršnih funkcija (Ahmadian et al., 2019; Silveri, 2021). Rezultati ovog istraživanja potkrepljuju dokaze iz literature u vezi sa uticajem kognitivnih funkcija na QoL u drugim neurodegenerativnim poremećajima. Kao što je to slučaj i u Parkinsonovoj bolesti, lošiji rezultati na kognitivnim testovima povezani su sa lošijim QoL (Olchik et al., 2016).

U drugoj hijerarhijskoj regresionoj analizi, kada je zavisna varijabla bila MCS, objašnjeno je ukupno 43% njegove varijanse. U prvom modelu (korišćene su iste nezavisne varijable u obe hijerarhijske regresione analize) procenat objašnjene varijanse bio je 6%, promenljive u drugom modelu objasnile su dodatnih 17%, a konačno u trećem modelu procenat objašnjene varijanse povećan je za 20%. Hijerarhijska regresiona analiza pokazala je da je u slučaju MCS najvažniji pokazatelj za HRQoL bio Hamiltonov skor depresije, gde su viši skorovi odgovarali nižem MCS. Ovakav rezultat nije neočekivan, obzirom na rezultate drugih studija koje su ispitivale psihijatrijske i bihevioralne simptome u DCA. Naime depresija i simptomi depresije su bili najčešća psihijatrijska ispoljavanja u nekoliko studija koje su obuhvatile pacijente sa cerebelarnim poremećajima (Leroi et al., 2002; Liszewski et al., 2004). Pored toga, opšte je poznato da su depresija i drugi simptomi poput nesаницe, zamora i anksioznosti prisutni među pacijentima sa DCA (Sonni et al., 2014). Pokazalo se da je depresija značajan prediktor lošijeg QoL kod različitih tipova SCA (Dabla et al., 2022). Potencijalni uzroci depresije su mnogobrojni, a sveprisutna je zabrinutost u pogledu toga na koji način depresija može da utiče na razvoj bolesti. Pored toga, dobro je poznato da depresija može da bude *confounding* faktor koji se nepovoljno odražava na samoprocenu HRQoL, jer su pacijenti koji pate od depresije skloni preuveličavanju svojih tegoba. Utvrđeno je (Wilson et al., 2007) i da je kasni početak bolesti povezan sa lošijim QoL, iako se mentalno zdravlje poboljšava tokom bolesti. Ovo ukazuje na mogućnost da su pacijenti koji su učestvovali u studiji možda imali poteškoće u prilagođavanju na dugoročno progresivno oboljenje nakon što su duži period živeli bez bolesti.



Prethodna tri istraživanja (Abele and Klockgether, 2007; López-Bastida et al., 2008; Wilson et al., 2007) su za procenu HRQoL kod osoba sa ataksijom koristila generičke upitnike *Medical Outcomes Study, 36-Item Short Form Health Survey* ili *Euro-qual 5D*, koji su takođe korišćeni u našem istraživanju. Još jedna sličnost sa našim istraživanjem jeste da su sva tri istraživanja ispitivala QoL kod progresivnih ataksija (uključujući SAOA, FRDA ili SCA). Svi rezultati pokazuju da, u poređenju sa zdravim kontrolama, pacijenti sa DCA imaju smanjen QoL u pogledu motornih domena i fizičkog funkcionisanja, socijalnog funkcionisanja, onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja i opšte percepcije zdravlja.

U svetlu uloge sna u regulaciji raspoloženja i kogniciji, važno je razumeti interakciju između spavanja, kognicije i emocionalnog stanja i QoL kod osoba sa cerebelarnom ataksijom (Pedroso et al., 2011).

Rezultati studije Sonni i sar. otkrivaju da je poremećaj spavanja čest simptom kod bolesnika sa DCA. Prisutnost simptoma poremećaja spavanja je povezana sa težinom bolesti, a pored toga postoji povezanost i između težine bolesti i poremećaja raspoloženja. Ova povezanost može biti posredovana lošim kvalitetom sna što ima značajnu reperkusiju na QoL (Sonni et al., 2014).

Čak 51% osoba sa cerebelarnom ataksijom prijavljuje poremećaje spavanja prema kriterijumima Pitsburškog indeksa za kvalitet spavanja *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*. Ovo ukazuje na znatno veću učestalost poremećaja spavanja kod osoba sa cerebelarnom ataksijom u poređenju sa opštom populacijom: u opštoj odrasloj populaciji u Japanu, učestalost poremećaja spavanja merena PSQI varira od 18% do 37%, sa većom učestalošću u starijem uzrastu zbog promena u spavanju povezanih sa starenjem. Takođe, prevalencija RBD i sindroma nemirnih nogu (RLS) je takođe visoka kod DCA: 88% učesnika je prijavilo dva ili više simptoma RBD, a 73% je prijavilo dva ili više simptoma RLS (Sonni et al., 2014). Iako Upitnici za RBD i RLS nisu dijagnostički alati, ove učestalosti su značajno veće od 0,5% prevalencije RBD i 7% do 10% prevalencije RLS u opštoj populaciji. Osobe sa RLS imaju značajne kognitivne i emocionalne poremećaje (Raggi et al., 2013).

Bitno je istaći da poremećaj spavanja može imati štetne efekte na kogniciju i emotivno stanje kod osoba sa DCA. Iako su potrebne objektivne mere za procenu ovog problema, rezultati ukazuju na to da tretiranje problema sa spavanjem kod ovih osoba može poboljšati kognitivne funkcije, mentalno zdravlje, kao i ukupan QoL (Sonni et al., 2014).

Weber i sar. sprovedli su longitudinalnu studiju u trajanju od tri godine koja je imala za cilj da proceni progresiju bolesti tokom vremena i ukaže na glavne prediktivne faktore koji utiču na HRQoL kod pacijenata sa SAC 1, SCA2, SCA3 i SCA6. U kliničku studiju je ukupno uključeno 842 ispitanika iz dve kohorte koje su podrazumevale Evropsku inicijativu za ispitivanje SCA3/MJD (*European Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado-Joseph Disease Initiative*) (ESMI) i EUROSCA koja je fokusirana na ispitivanje prirodnog toka bolesti SCA (*European Spinocerebellar Ataxia Registry*). Glavi zaključci studije bili su da viši skor na skalama za procenu depresije, BMI i teža klinička slika ataksije značajno negativno utiču na HRQoL pacijenata sa SCA. Pored toga muški pol i raniji početak bolesti ukazali su na lošiji HRQoL. Potvrđeno je da mnogi modifikujući i nemodifikujući faktori imaju veliki uticaj na svakodnevne životne aktivnosti pacijenata sa SCA i sugerišu da mnogi pacijenti pored motorne onesposobljenosti imaju i psihosocijalne poteškoće u savladavanju bolesti (Bolzan et al., 2022). U daljem toku potrebno je staviti akcenat na promenljive i potencijalno lečive faktore poput mentalnog zdravlja, gojaznosti i pothranjenosti što bi moglo poboljšati zdravlje i blagostanje pacijenata sa SCA. Pored toga neophodne su dodatne neuroimidžing i genetske studije, kako bi se i na taj način omogućilo predviđanje progresije HRQoL (Weber et al., 2024).

Jedna studija se bavila procenom troškova lečenja pacijenata sa SCA, koji su na godišnjem nivou bili viši od drugih hroničnih bolesti poput sindroma stečene imunodeficijencije, amiotrofične lateralne skleroze ili Alchajmerove bolesti. U daljem toku kada su se poredili troškovi koji su se

odnosili na bolesnike sa Alchajmerovom bolešću, koji zahtevaju negovatelja i pacijenta sa SCA, koji su imali isti nivo asistencije, godišnji troškovi po pacijentu bili su vrlo slični (López-Bastida et al., 2008).

Kada smo ispitivali razliku u QoL između četiri definisane grupe DCA pokazali smo da konzistentno najniže vrednosti u svim domenima SF-36 upitnika imaju ispitanici iz podrupe MSAC i pored toga što su ovi bolesnici imali ubedljivo najkraću dužinu trajanja bolesti, izuzev u domenu onesposobljenosti zbog fizičkog zdravlja, u kom su bolesnici sa AR ataksijom imali najlošiji skor. Ovakvi rezultati su konzistentni sa rezultatima ranijeg ispitivanja (Schrag et al., 2006).

S druge strane konzistentno najviše vrednosti na SF-36 upitniku imali su ispitanici iz podgrupe sporadičnih ataksija sem u emocionalnom funkcionisanju i osećaju snage i energije u kom je za nijansu bolji rezultat postignut u podgrupi AD ataksija. Drugi istraživači ukazali su da pacijenti sa sporadičnom ataksijom imaju lošiji QoL u svim domenima u odnosu na opštu populaciju sem u domenu procene bola (Abele and Klockgether, 2007), a najveće razlike zabeležene su u fizičkom zdravlju, socijalnom funkcionisanju, onesposobljenosti zbog emotivnih problema i opštem zdravlju (Abele and Klockgether, 2007). Zavisnost od pomagala pri hodu je značajno povezana sa lošijom percepcijom zdravstvenog stanja u nekoliko motornih ali i nemotornih domena (Abele and Klockgether, 2007).

Iako naše istraživanje nije longitudinalno, značajno je zato što smo pored prisustva cerebelarnih simptoma i znakova procenjivali i necerebelarne simptome bolesti koji mogu uticati na QoL pacijenata sa DCA. U našem ispitivanju nismo bili usmereni samo na depresiju, što je uglavnom bio fokus drugih kliničkih istraživanja. Naše istraživanje je obuhvatilo grupu pacijenata u kojoj su preovladavale AD i druge DCA prosečnog uzrasta od 35 godina, dok je u trenutku ispitivanja prosečno trajanje bolesti bilo oko 12 godina. Međutim, uprkos malom broju ispitanika koji su uključeni u studiju i heterogenosti u pogledu tipa ataksije, starosti na početku bolesti, genetike i kliničkih karakteristika, naši podaci ipak mogu biti od značaja, jer DCA predstavljaju retke poremećaje.

Različiti aspekti bolesti koji podrazumevaju motorne, kognitivne i psihijatrijske simptome, koji se vremenom multipliciraju ili pogoršavaju, značajno onemogućavaju svakom bolesniku sa DCA da razvije pravovremene i ispravne modele adaptacije na nove životne situacije, ograničenja i poteškoće koje limitiraju različite aspekte života. Pored svega navedenog, posebno otežavajuća okolnost u našoj sredini je nepostojanje ili minimalna prisutnost organizovane podrške od strane medicinskih, palijativnih, socijalnih i volonterskih službi što nedvosmisleno utiče na lošiji QoL bolesnika sa ataksijom.

## 6. ZAKLJUČCI

Zaključci izvedeni iz ovog istraživanja predstavljaju rezultat pionirskog istraživanja DCA u našoj zemlji, koje je sprovedeno na najvećoj kohorti bolesnika na Balkanu i ujedno, prema pregledu literaturnih podataka, predstavlja najveću monocentričnu studiju u ovom regionu.

Glavni zaključci sprovedenog istraživanja bili su sledeći:

1. Ukupni skorovi za procenu cerebelarnih znakova, posmatrajući skorove i za različite domene se nisu značajno razlikovali između ispitivanih grupa, iako je zabeležena značajna razlika u dužini trajanja bolesti što može da implicira različitu osnovu degenerativnih procesa.
2. Ukupni skorovi necerebelarnih znakova se nisu bitno razlikovali između tipova ataksije. Prosečan broj necerebelarnih znakova bio je četiri. Značajne razlike u prisustvu ekstracerebelarnih znakova između različitih tipova ataksije zabeležene su u pogledu: hiperrefleksije, arefleksije, znaka Babinskog, spasticiteta i rigiditeta.
3. Stariji uzrast ispitanika sa DCA na početku bolesti korelirao je sa manjom verovatnoćom ispoljavanja piramidnih znakova bolesti kao što su hiperrefleksija, znak Babinskog i spasticitet, zatim distonija i poremećaji kognicije. S druge strane, stariji uzrast ispitanika na početku bolesti, je bio povezan sa većom verovatnoćom pojave arefleksije. Što se bolest javljala u starijoj životnoj dobi tim je ukupan broj necerebelarnih znakova bio niži.
4. Najmaligniji tok bolesti od svih ispitivanih formi DCA zabeležen je kod MSAc i ogleda se u postizanju istog broja cerebelarnih i necerebelarnih znakova za značajno kraće trajanje bolesti, uz značajno više prisustvo simptoma autonomne disfunkcije u odnosu na ostale DCA.
5. Napred istaknuti nalazi doprinose ispravnom i sveobuhvatnom spoznavanju prirodnog toka bolesti DCA, olakšavaju diferencijalno dijagnostički postupak i sugerišu smernice za što tačniji izbor i planiranje lečenja ovih bolesnika.
6. Kognitivna disfunkcija bolesnika iz grupe DCA potvrđena je u svim ispitanim domenima. Kognitivno oštećenje je najizraženije, u smislu broja domena kao i težine deficita, kod bolesnika sa AR tipom ataksije, a najmanje kod pacijenata sa sporadičnom ataksijom.
7. Disegzekutivni sindrom je detektovan kod svih podtipova ataksija, ekstracerebelarnih kao i cerebelarnih, pokazujući tako da deficit najverovatnije nije posledica oštećenja integriteta mozga lokalnog nivoa već pre kompenzatornih procesa i funkcionalne reorganizacije koja se odvija u skladu sa principom očuvati, sa biološkog aspekta, prioriterniju (stariju) funkciju po cenu žrtvovanja filogenetski i ontogenetski novije (egzekutivne).
8. Cerebelum učestvuje u regulaciji ponašanja što je domen EF koja predstavlja evolutivnu prednost jer omogućava sposobnost anticipiranja ponašanja implicitnim i eksplicitnim mehanizmima, svojstvenu isključivo ljudskoj vrsti. Cerebelarni krugovi su vrlo verovatno uključeni u proceduralno učenje (učenje veština), ali doprinose i sticanju deklarativnog i semantičkog znanja.
9. Step en oštećenja EF i jezičke funkcije konfrontacionog imenovanja ima najveću moć u predikciji oštećenja socijalne kognicije.

10. Sve podgrupe ispitanika sa dijagnozom ataksije pokazuju značajno slabije sposobnosti u procesuiranju socijalnih sadržaja kada se kao parametri koriste emocionalni izrazi i verbalno prezentovani sadržaji sa socijalnim značenjem.

11. Kognitivna disfunkcija kao i oštećenje socijalne kognicije, predstavljaju deo kliničke slike oboljenja iz DCA spektra i neuropsihološka procena predstavlja korisnu metodu u dijagnostici kao i u predikciji promena koje će eventualno voditi ka socijalnoj disfunkcionalnosti bolesnika

12. Neuropsihijatrijski poremećaji u DCA, čine šarolik, ali svojstven klinički sindrom sa najistaknutijim simptomima poput distimije, major depresije i melanholije.

13. Najčešći psihijatrijski i bihevijoralni simptomi procenjeni NPI testom u svim DCA podgrupama bili su anksioznost, depresija i apatija, dok su u MSAc podgrupi visoku učestalost imali i poremećaji ishrane i iritabilnost.

14. NPI upitnik je potvrdio svoju senzitivnost za procenu bihevijoralnih simptoma u DCA, te bi mogao biti deo seta potencijalnih mera ishoda, pre svega u interventnim kliničkim ispitivanjima obolelih od DCA

15. Karakteristike kognitivnih i afektivnih poremećaja kod pacijenata sa cerebelarnim sindromom u našem istraživanju ukazuju na prisustvo CCAS u svim ispitivanim tipovima ataksija.

16. Veći broj patoloških CAG ponovaka kod sve tri forme SCA (SCA1, SCA2, SCA7) bio je povezan sa težim kliničkim aspektom bolesti u kontekstu ataksije trupa, ekstremiteta i celokupnog SARA skora. Nije bilo značajnih razlika između prosečnih vrednosti ukupnog SARA skora, niti za pojedine domene, između pojedinih genetskih tipova SCA. Ispitivane SCA grupe su se statistički značajno razlikovale po učestalosti sledećih ekstracerebelarnih znakova: hiperrefleksije, arefleksije, spasticiteta i pareze.

17. Genetska ispitivanja identifikovala su sledeće AR ataksije: AOA2, ARSACS, mutaciju u *RFC1* genu, *ANO10* mutaciju i FRDA. Ispitivane grupe AR ataksija su se razlikovale po učestalosti sledećih ekstracerebelarnih znakova: hiperrefleksije, spasticiteta, kognitivne disfunkcije, arefleksije i senzitivnih smetnji.

18. VBM celog mozga nije ukazala na razlike u volumenu SM i BM između različitih tipova ataksija. Kod svih tipova DCA dokazana je značajna atrofija SM malog mozga u poređenju sa KG. Pokazana je značajna supratentorijalna atrofija SM u poređenju sa KG u: a) bilateralnim medijalnim temporalnim girusima, insuli, kalkarinealnoj kori i desnom orbitofrontalnom korteksu kod AR ataksija; i b) desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, postcentralnom, gornjem girusu temporalnog režnja, levom gornjem girusu temporalnog režnja i cingulatnom korteksu kod AD ataksija; c) desnom donjem orbitofrontalnom korteksu, levom donjem parijetalnom korteksu, levom lingvalnom girusu kod sporadičnih ataksija i d) levom paracentralnom korteksu kod MSAc. Zabeležena je razlika u atrofiji SM u desnom kalkarinom korteksu između AR ataksija i MSAc. MSAc je pokazao veću atrofiju medijalnog Crus-I i Crus-II u poređenju sa AD ataksijama. Ovakvi nalazi sugerišu potencijalnu primenu in vivo biomarkera za razlikovanje različitih formi DCA.

19. Analizom moždanog stabla, AD ataksije i MSAc su pokazale značajnije smanjenje zapremine celog moždanog stabla i ponsa u poređenju sa sporadičnim ataksijama. AD ataksije pokazale su i smanjenje zapremine srednjeg mozga u poređenju sa sporadičnim ataksijama. Kod sporadičnih ataksija nije zabeležena redukcija volumena moždanog stabla u

poređenju sa KG izuzev GCP a AD ataksije su pokazale smanjenu zapreminu GCP u poređenju sa sporadičnim ataksijama.

20. SUIIT VBM SM nije ukazala na statistički značajne razlike između MSAc i ILOCA, dok je VBM i SUIIT VBM BM potvrdila razlike između ispitivanih grupa. MSAc pokazuje veći stepen atrofije ponsa i srednjeg cerebelarnog pedunkula u odnosu na ILOCA. Ove morfološke razlike bi mogle pomoći u ranom postavljanju dijagnoze i definisanju podtipova sporadičnih ataksija.

21. Upotrebom nekonvencionalnih MR metoda potvrđeno je da ispitanici sa *ANO10* mutacijom imaju prominentnu cerebelarnu atrofiju i atrofiju moždanog stabla SM i BM u odnosu na KG i uočeno je i zahvatanje supratentorijalnih regiona: desni donji orbitofrontalni region, insula, operculum, leva suplementarna motorna area, desni i levi medijalni frontalni region, temporalni regioni.

22. Ovim istraživanjem su pruženi dokazi o, gore navedenim, različitim strukturnim promenama SM i BM kod pacijenata sa DCA u čijoj osnovi su različiti patogenetski procesi, što doprinosi boljem razumevanju osnovnih degenerativnih procesa i ima implikacije na dijagnostiku i buduće terapijske pristupe prilagođene različitim formama DCA.

23. Iako je pri sagledavanju pacijenata sa DCA fokus najpre na onesposobljavajućim motornim simptomima, u našoj kohorti se za prediktore HRQoL, koji su ispitivani SF-36 upitnikom, pored otežane pokretljivosti izdvojila i depresija.

24. U slučaju PCS skora najznačajniji prediktori HRQoL su bili aktuelna starost pacijenta, težina ataksije i onesposobljenosti, kao i ukupan ACE skor, dok je u slučaju MCS pokazano da je depresija značajan prediktor lošijeg HRQoL kod različitih tipova DCA. Različiti aspekti bolesti koji podrazumevaju motorne, kognitivne i psihijatrijske simptome, koji se vremenom multipliciraju ili pogoršavaju, značajno narušavaju QoL bolesnika sa DCA i onemogućavaju svakom bolesniku sa DCA da razvije pravovremene i ispravne modele adaptacije na nove životne situacije, ograničenja i poteškoće koje limitiraju različite aspekte života.

25. Konzistentno najniže skorove gotovo u svim domenima SF-36 upitnika, u odnosu na sve DCA, imali su ispitanici iz podrupe MSAc i pored toga što su ovi bolesnici imali ubedljivo najkraću dužinu trajanja bolesti, a najznačajnije odrednice lošijeg QoL bile su prisustvo motornih i autonomnih simptoma.

26. Rezultati istraživanja HRQoL u DCA su značajna jer doprinose usmeravanju lečenja i praćenja ovih bolesnika u adekvatnom pravcu, što bi pomoglo u njihovom sveobuhvatnom zbrinjavanju, kao i boljoj ogranizaciji podrške od strane medicinskih, palijativnih, socijalnih i volonterskih službi koje bi se usko fokusirale na potrebe DCA bolesnika. Pored toga rezultati ovog istraživanja sugerišu da bi skale za procenu HRQoL, morale biti sastavni deo protokola za sva klinička ispitivanja, naročito ona za ispitivanje lekova, kojim bi se dodatno mogla proceniti efektivnost terapije.

## 7. LITERATURA

Aas, I.H.M., 2011. Guidelines for rating Global Assessment of Functioning (GAF). *Ann Gen Psychiatry* 10, 2. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-10-2>

Abele, M., Bürk, K., Schöls, L., Schwartz, S., Besenthal, I., Dichgans, J., Zühlke, C., Riess, O., Klockgether, T., 2002. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain* 125, 961–968. <https://doi.org/10.1093/brain/awf107>

Abele, M., Klockgether, T., 2007. Health-related quality of life in sporadic adult-onset ataxia. *Mov Disord* 22, 348–352. <https://doi.org/10.1002/mds.21265>

Abele, M., Minnerop, M., Urbach, H., Specht, K., Klockgether, T., 2007. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology : a clinical, electrophysiological and imaging study. *J Neurol* 254, 1384–1389. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-0556-1>

Abele, M., Schöls, L., Schwartz, S., Klockgether, T., 2003. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients. *Neurology* 60, 1674–1675. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000069606.82919.04>

Aboulafia-Brakha, T., Christe, B., Martory, M.-D., Annoni, J.-M., 2011. Theory of mind tasks and executive functions: a systematic review of group studies in neurology. *J Neuropsychol* 5, 39–55. <https://doi.org/10.1348/174866410X533660>

Abu-Akel, A., Shamay-Tsoory, S., 2011. Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia* 49, 2971–2984. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.07.012>

Ackerley, R., Pardoe, J., Apps, R., 2006. A novel site of synaptic relay for climbing fibre pathways relaying signals from the motor cortex to the cerebellar cortical C1 zone. *J Physiol* 576, 503–518. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114215>

Adams, R., Van Bogaert, L., Van Der Eecken, H., 1961. [Nigro-striate and cerebello-nigro-striate degeneration. (Clinical uniqueness and pathological variability of presenile degeneration of the extrapyramidal rigidity type). *Psychiatr Neurol (Basel)* 142, 219–259.

Adanyeguh, I.M., Perlberg, V., Henry, P.-G., Rinaldi, D., Petit, E., Valabregue, R., Brice, A., Durr, A., Mochel, F., 2018. Autosomal dominant cerebellar ataxias: Imaging biomarkers with high effect sizes. *Neuroimage Clin* 19, 858–867. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.011>

Aggarwal, A., Bhatt, M., 2018. Advances in Treatment of Wilson Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 8, 525. <https://doi.org/10.7916/D841881D>

Ahmadian, N., van Baarsen, K., van Zandvoort, M., Robe, P.A., 2019. The Cerebellar Cognitive Affective Syndrome-a Meta-analysis. *Cerebellum* 18, 941–950. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01060-2>

Akhlaghi, H., Corben, L., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J., Delatycki, M.B., Storey, E., Egan, G.F., 2012. A functional MRI study of motor dysfunction in Friedreich's ataxia. *Brain Res* 1471, 138–154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.06.035>

- Akhlaghi, H., Corben, L., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J., Storey, E., Delatycki, M.B., Egan, G.F., 2011. Superior cerebellar peduncle atrophy in Friedreich's ataxia correlates with disease symptoms. *Cerebellum* 10, 81–87. <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0232-3>
- Alterman, N., Fattal-Valevski, A., Moyal, L., Crawford, T.O., Lederman, H.M., Ziv, Y., Shiloh, Y., 2007. Ataxia-telangiectasia: mild neurological presentation despite null ATM mutation and severe cellular phenotype. *Am J Med Genet A* 143A, 1827–1834. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31853>
- Amodio, D.M., Frith, C.D., 2006. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 7, 268–277. <https://doi.org/10.1038/nrn1884>
- Anand, B.K., Malhotra, C.L., Singh, B., Dua, S., 1959. Cerebellar projections to limbic system. *J Neurophysiol* 22, 451–457. <https://doi.org/10.1152/jn.1959.22.4.451>
- Andreasen, N.C., Paradiso, S., O'Leary, D.S., 1998. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr Bull* 24, 203–218. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033321>
- Andreasen, N.C., Pierson, R., 2008. The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 64, 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.01.003>
- Anheim, M., Monga, B., Fleury, M., Charles, P., Barbot, C., Salih, M., Delaunoy, J.P., Fritsch, M., Arning, L., Synofzik, M., Schöls, L., Sequeiros, J., Goizet, C., Marelli, C., Le Ber, I., Koht, J., Gazulla, J., De Bleecker, J., Mukhtar, M., Drouot, N., Ali-Pacha, L., Benhassine, T., Chbicheb, M., M'Zahem, A., Hamri, A., Chabrol, B., Pouget, J., Murphy, R., Watanabe, M., Coutinho, P., Tazir, M., Durr, A., Brice, A., Tranchant, C., Koenig, M., 2009. Ataxia with oculomotor apraxia type 2: clinical, biological and genotype/phenotype correlation study of a cohort of 90 patients. *Brain* 132, 2688–2698. <https://doi.org/10.1093/brain/awp211>
- Anheim, M., Tranchant, C., Koenig, M., 2012. The autosomal recessive cerebellar ataxias. *N Engl J Med* 366, 636–646. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1006610>
- Annoni, J.-M., Ptak, R., Caldara-Schnetzer, A.-S., Khateb, A., Pollermann, B.Z., 2003. Decoupling of autonomic and cognitive emotional reactions after cerebellar stroke. *Ann Neurol* 53, 654–658. <https://doi.org/10.1002/ana.10549>
- Argyropoulos, G.P.D., van Dun, K., Adamaszek, M., Leggio, M., Manto, M., Masciullo, M., Molinari, M., Stoodley, C.J., Van Overwalle, F., Ivry, R.B., Schmahmann, J.D., 2020. The Cerebellar Cognitive Affective/Schmahmann Syndrome: a Task Force Paper. *Cerebellum* 19, 102–125. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01068-8>
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11, 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>
- Ashizawa, T., Xia, G., 2016. Ataxia. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 22, 1208–1226. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000362>
- Baillieux, H., De Smet, H.J., Dobbeleir, A., Paquier, P.F., De Deyn, P.P., Mariën, P., 2010. Cognitive and affective disturbances following focal cerebellar damage in adults: a neuropsychological and SPECT study. *Cortex* 46, 869–879. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.09.002>
- Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Stone, V., Jones, R., Plaisted, K., 1999. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 29, 407–418. <https://doi.org/10.1023/a:1023035012436>

- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I., 2001. The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 42, 241–251.
- Bastian, A.J., 2006. Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control. *Curr Opin Neurobiol* 16, 645–649. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.08.016>
- Baumann, O., Mattingley, J.B., 2012. Functional topography of primary emotion processing in the human cerebellum. *Neuroimage* 61, 805–811. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.03.044>
- Beaudin, M., Matilla-Dueñas, A., Soong, B.-W., Pedroso, J.L., Barsottini, O.G., Mitoma, H., Tsuji, S., Schmahmann, J.D., Manto, M., Rouleau, G.A., Klein, C., Dupre, N., 2019. The Classification of Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: a Consensus Statement from the Society for Research on the Cerebellum and Ataxias Task Force. *Cerebellum* 18, 1098–1125. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01052-2>
- Beauregard, M., Leroux, J.M., Bergman, S., Arzoumanian, Y., Beaudoin, G., Bourguin, P., Stip, E., 1998. The functional neuroanatomy of major depression: an fMRI study using an emotional activation paradigm. *Neuroreport* 9, 3253–3258. <https://doi.org/10.1097/00001756-199810050-00022>
- Becerra, L.R., Breiter, H.C., Stojanovic, M., Fishman, S., Edwards, A., Comite, A.R., Gonzalez, R.G., Borsook, D., 1999. Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study. *Magn Reson Med* 41, 1044–1057. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1522-2594\(199905\)41:5<1044::aid-mrm25>3.0.co;2-m](https://doi.org/10.1002/(sici)1522-2594(199905)41:5<1044::aid-mrm25>3.0.co;2-m)
- Becker, E.B.E., Stoodley, C.J., 2013. Autism spectrum disorder and the cerebellum. *Int Rev Neurobiol* 113, 1–34. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418700-9.00001-0>
- Beer, J.S., Ochsner, K.N., 2006. Social cognition: a multi level analysis. *Brain Res* 1079, 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.01.002>
- Berent, S., Giordani, B., Gilman, S., Trask, C.L., Little, R.J.A., Johanns, J.R., Junck, L., Kluin, K.J., Heumann, M., Koeppe, R.A., 2002. Patterns of neuropsychological performance in multiple system atrophy compared to sporadic and hereditary olivopontocerebellar atrophy. *Brain Cogn* 50, 194–206. [https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(02\)00503-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(02)00503-1)
- Blain, C.R.V., Barker, G.J., Jarosz, J.M., Coyle, N.A., Landau, S., Brown, R.G., Chaudhuri, K.R., Simmons, A., Jones, D.K., Williams, S.C.R., Leigh, P.N., 2006. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology* 67, 2199–2205. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000249307.59950.f8>
- Bogdanova-Mihaylova, P., Austin, N., Alexander, M.D., Cassidy, L., Early, A., Murphy, R.P., Murphy, S.M., Walsh, R.A., 2017. Anoctamin 10-Related Autosomal Recessive Cerebellar Ataxia: Comprehensive Clinical Phenotyping of an Irish Sibship. *Mov Disord Clin Pract* 4, 258–262. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12396>
- Bolton, C., Lacy, M., 2019. Comparison of cognitive profiles in spinocerebellar ataxia subtypes: a case series. *Cerebellum Ataxias* 6, 13. <https://doi.org/10.1186/s40673-019-0107-4>
- Bolzan, G., Leotti, V.B., de Oliveira, C.M., Ecco, G., Cappelli, A.H., Rocha, A.G., Kersting, N., Rieck, M., de Sena, L.S., Martins, A.C., Saraiva-Pereira, M.-L., Jardim, L.B., 2022. Quality of Life since Pre-Ataxic Phases of Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado-Joseph Disease. *Cerebellum* 21, 297–305. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01299-8>



- Borsook, D., Moulton, E.A., Schmidt, K.F., Becerra, L.R., 2007. Neuroimaging revolutionizes therapeutic approaches to chronic pain. *Mol Pain* 3, 25. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-3-25>
- Bower, T.G., 1997. Contingencies, logic, and learning. *Behav Anal* 20, 141–148. <https://doi.org/10.1007/BF03392771>
- Braga-Neto, P., Dutra, L.A., Pedroso, J.L., Felício, A.C., Alessi, H., Santos-Galduroz, R.F., Bertolucci, P.H.F., Castiglioni, M.L.V., Bressan, R.A., de Garrido, G.E.J., Barsottini, O.G.P., Jackowski, A., 2012. Cognitive deficits in Machado-Joseph disease correlate with hypoperfusion of visual system areas. *Cerebellum* 11, 1037–1044. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0354-x>
- Brenneis, C., Boesch, S.M., Egger, K.E., Seppi, K., Scherfler, C., Schocke, M., Wenning, G.K., Poewe, W., 2006. Cortical atrophy in the cerebellar variant of multiple system atrophy: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 21, 159–165. <https://doi.org/10.1002/mds.20656>
- Brenneis, C., Bösch, S.M., Schocke, M., Wenning, G.K., Poewe, W., 2003a. Atrophy pattern in SCA2 determined by voxel-based morphometry. *Neuroreport* 14, 1799–1802. <https://doi.org/10.1097/00001756-200310060-00008>
- Brenneis, C., Seppi, K., Schocke, M.F., Müller, J., Luginger, E., Bösch, S., Löscher, W.N., Büchel, C., Poewe, W., Wenning, G.K., 2003b. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 18, 1132–1138. <https://doi.org/10.1002/mds.10502>
- Broersen, R., Onuki, Y., Abdelgabar, A.R., Owens, C.B., Picard, S., Willems, J., Boele, H.-J., Gazzola, V., Van der Werf, Y.D., De Zeeuw, C.I., 2016. Impaired Spatio-Temporal Predictive Motor Timing Associated with Spinocerebellar Ataxia Type 6. *PLoS One* 11, e0162042. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162042>
- Brooks, J., Tracey, I., 2005. From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat* 207, 19–33. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00428.x>
- Brouillette, A.M., Öz, G., Gomez, C.M., 2015. Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Spinocerebellar Ataxia: A Pilot Study. *Dis Markers* 2015, 413098. <https://doi.org/10.1155/2015/413098>
- Brugger, F., Schübach, M., Koenig, M., Müri, R., Bohlhalter, S., Kaelin-Lang, A., Kamm, C.P., Kägi, G., 2014. The Clinical Spectrum of Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2. *Mov Disord Clin Pract* 1, 106–109. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12021>
- Brusse, E., de Koning, I., Maat-Kievit, A., Oostra, B.A., Heutink, P., van Swieten, J.C., 2006. Spinocerebellar ataxia associated with a mutation in the fibroblast growth factor 14 gene (SCA27): A new phenotype. *Mov Disord* 21, 396–401. <https://doi.org/10.1002/mds.20708>
- Brussino, A., Gellera, C., Saluto, A., Mariotti, C., Arduino, C., Castellotti, B., Camerlingo, M., de Angelis, V., Orsi, L., Tosca, P., Migone, N., Taroni, F., Brusco, A., 2005. FMR1 gene premutation is a frequent genetic cause of late-onset sporadic cerebellar ataxia. *Neurology* 64, 145–147. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148723.37489.3F>
- Buckner, R.L., Krienen, F.M., Castellanos, A., Diaz, J.C., Yeo, B.T.T., 2011. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 106, 2322–2345. <https://doi.org/10.1152/jn.00339.2011>
- Bürk, K., Abele, M., Fetter, M., Dichgans, J., Skalej, M., Laccone, F., Didierjean, O., Brice, A., Klockgether, T., 1996. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in

- families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 119 ( Pt 5), 1497–1505. <https://doi.org/10.1093/brain/119.5.1497>
- Bürk, K., Bösch, S., Globas, C., Zühlke, C., Daum, I., Klockgether, T., Dichgans, J., 2001. Executive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 1. *Eur Neurol* 46, 43–48. <https://doi.org/10.1159/000050755>
- Bürk, K., Bühring, U., Schulz, J.B., Zühlke, C., Hellenbroich, Y., Dichgans, J., 2005. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. *Arch Neurol* 62, 981–985. <https://doi.org/10.1001/archneur.62.6.981>
- Bürk, K., Daum, I., Rüb, U., 2006. Cognitive function in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Mov Disord* 21, 772–776. <https://doi.org/10.1002/mds.20802>
- Bürk, K., Globas, C., Bösch, S., Klockgether, T., Zühlke, C., Daum, I., Dichgans, J., 2003. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. *J Neurol* 250, 207–211. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0976-5>
- Burk, K., Globas, C., Wahl, T., Bühring, U., Dietz, K., Zuhlke, C., Luft, A., Schulz, J.B., Voigt, K., Dichgans, J., 2004. MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia. *Brain* 127, 175–181. <https://doi.org/10.1093/brain/awh013>
- Buschke, H., 1984. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol* 6, 433–440. <https://doi.org/10.1080/01688638408401233>
- Bushara, K.O., Goebel, S.U., Shill, H., Goldfarb, L.G., Hallett, M., 2001. Gluten sensitivity in sporadic and hereditary cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 49, 540–543.
- Byom, L.J., Mutlu, B., 2013. Theory of mind: mechanisms, methods, and new directions. *Front Hum Neurosci* 7, 413. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00413>
- Calder, A.J., Lawrence, A.D., Young, A.W., 2001. Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2, 352–363. <https://doi.org/10.1038/35072584>
- Caligiore, D., Pezzulo, G., Baldassarre, G., Bostan, A.C., Strick, P.L., Doya, K., Helmich, R.C., Dirks, M., Houk, J., Jörntell, H., Lago-Rodriguez, A., Galea, J.M., Miall, R.C., Popa, T., Kishore, A., Verschure, P.F.M.J., Zucca, R., Herreros, I., 2017. Consensus Paper: Towards a Systems-Level View of Cerebellar Function: the Interplay Between Cerebellum, Basal Ganglia, and Cortex. *Cerebellum* 16, 203–229. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0763-3>
- Cao, B., Zhao, B., Wei, Q.-Q., Chen, K., Yang, J., Ou, R., Wu, Y., Shang, H.-F., 2015. The Global Cognition, Frontal Lobe Dysfunction and Behavior Changes in Chinese Patients with Multiple System Atrophy. *PLoS One* 10, e0139773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139773>
- Chandrasekaran, J., Petit, E., Park, Y.W., du Montcel, S.T., Joers, J.M., Deelchand, D.K., Považan, M., Banan, G., Valabregue, R., Ehses, P., Faber, J., Coupé, P., Onyike, C.U., Barker, P.B., Schmähmann, J.D., Ratai, E.-M., Subramony, S.H., Mareci, T.H., Bushara, K.O., Paulson, H., Durr, A., Klockgether, T., Ashizawa, T., Lenglet, C., Öz, G., READISCA Consortium, 2023. Clinically Meaningful Magnetic Resonance Endpoints Sensitive to Preataxic Spinocerebellar Ataxia Types 1 and 3. *Ann Neurol* 93, 686–701. <https://doi.org/10.1002/ana.26573>
- Chang, C.C., Chang, Y.Y., Chang, W.N., Lee, Y.C., Wang, Y.L., Lui, C.C., Huang, C.W., Liu, W.L., 2009. Cognitive deficits in multiple system atrophy correlate with frontal atrophy and disease duration. *Eur J Neurol* 16, 1144–1150. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02661.x>

- Charles, P., Camuzat, A., Benammar, N., Sellal, F., Destée, A., Bonnet, A.-M., Lesage, S., Le Ber, I., Stevanin, G., Dürr, A., Brice, A., French Parkinson's Disease Genetic Study Group, 2007. Are interrupted SCA2 CAG repeat expansions responsible for parkinsonism? *Neurology* 69, 1970–1975. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000269323.21969.db>
- Charlton, R.A., Barrick, T.R., Markus, H.S., Morris, R.G., 2009. Theory of mind associations with other cognitive functions and brain imaging in normal aging. *Psychol Aging* 24, 338–348. <https://doi.org/10.1037/a0015225>
- Chen, D.-H., Brkanac, Z., Verlinde, C.L.M.J., Tan, X.-J., Bylenok, L., Nochlin, D., Matsushita, M., Lipe, H., Wolff, J., Fernandez, M., Cimino, P.J., Bird, T.D., Raskind, W.H., 2003. Missense mutations in the regulatory domain of PKC gamma: a new mechanism for dominant nonepisodic cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 72, 839–849. <https://doi.org/10.1086/373883>
- Chiò, A., Calvo, A., Moglia, C., Canosa, A., Brunetti, M., Barberis, M., Restagno, G., Conte, A., Bisogni, G., Marangi, G., Moncada, A., Lattante, S., Zollino, M., Sabatelli, M., Bagarotti, A., Corrado, L., Mora, G., Bersano, E., Mazzini, L., D'Alfonso, S., PARALS, 2015. ATXN2 polyQ intermediate repeats are a modifier of ALS survival. *Neurology* 84, 251–258. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001159>
- Claassen, D.O., 2022. Multiple System Atrophy. *Continuum (Minneapolis Minn)* 28, 1350–1363. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001154>
- Claeys, T., Boogers, A., Vanneste, D., 2020. MRI findings in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Acta Neurol Belg* 120, 181–183. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01237-w>
- Clausi, S., Olivito, G., Lupo, M., Siciliano, L., Bozzali, M., Leggio, M., 2018a. The Cerebellar Predictions for Social Interactions: Theory of Mind Abilities in Patients With Degenerative Cerebellar Atrophy. *Front Cell Neurosci* 12, 510. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00510>
- Clausi, S., Olivito, G., Siciliano, L., Lupo, M., Bozzali, M., Masciullo, M., Molinari, M., Romano, S., Leggio, M., 2021. The neurobiological underpinning of the social cognition impairments in patients with spinocerebellar ataxia type 2. *Cortex* 138, 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.12.027>
- Clemm von Hohenberg, C., Schocke, M.F., Wigand, M.C., Nachbauer, W., Guttmann, C.R.G., Kubicki, M., Shenton, M.E., Boesch, S., Egger, K., 2013. Radial diffusivity in the cerebellar peduncles correlates with clinical severity in Friedreich ataxia. *Neurol Sci* 34, 1459–1462. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1402-0>
- Coarelli, G., Coutelier, M., Durr, A., 2023. Autosomal dominant cerebellar ataxias: new genes and progress towards treatments. *Lancet Neurol* 22, 735–749. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00068-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00068-6)
- Cocozza, S., Pontillo, G., De Michele, G., Di Stasi, M., Guerriero, E., Perillo, T., Pane, C., De Rosa, A., Uggà, L., Brunetti, A., 2021. Conventional MRI findings in hereditary degenerative ataxias: a pictorial review. *Neuroradiology* 63, 983–999. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02682-2>
- Cook, A., Giunti, P., 2017. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management. *Br Med Bull* 124, 19–30. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx034>
- Cooper, F.E., Grube, M., Elsegood, K.J., Welch, J.L., Kelly, T.P., Chinnery, P.F., Griffiths, T.D., 2010. The contribution of the cerebellum to cognition in Spinocerebellar Ataxia Type 6. *Behav Neurol* 23, 3–15. <https://doi.org/10.3233/BEN-2010-0265>

Cooper, J.A., Sagar, H.J., Jordan, N., Harvey, N.S., Sullivan, E.V., 1991. Cognitive impairment in early, untreated Parkinson's disease and its relationship to motor disability. *Brain* 114 ( Pt 5), 2095–2122. <https://doi.org/10.1093/brain/114.5.2095>

Cooper, L.A., 1978. Perceptual modes. *Science* 201, 805–806. <https://doi.org/10.1126/science.201.4358.805>

Cortese, A., Simone, R., Sullivan, R., Vandrovcova, J., Tariq, H., Yau, W.Y., Humphrey, J., Jaunmuktane, Z., Sivakumar, P., Polke, J., Ilyas, M., Tribollet, E., Tomaselli, P.J., Devigili, G., Callegari, I., Versino, M., Salpietro, V., Efthymiou, S., Kaski, D., Wood, N.W., Andrade, N.S., Buglo, E., Rebelo, A., Rossor, A.M., Bronstein, A., Fratta, P., Marques, W.J., Züchner, S., Reilly, M.M., Houlden, H., 2019. Biallelic expansion of an intronic repeat in *RFC1* is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet* 51, 649–658. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0372-4>

Costabile, T., Capretti, V., Abate, F., Liguori, A., Paciello, F., Pane, C., De Rosa, A., Peluso, S., De Michele, G., Filla, A., Saccà, F., 2018. Emotion Recognition and Psychological Comorbidity in Friedreich's Ataxia. *Cerebellum* 17, 336–345. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0918-5>

Coutelier, M., Coarelli, G., Monin, M.-L., Konop, J., Davoine, C.-S., Tesson, C., Valter, R., Anheim, M., Behin, A., Castelnovo, G., Charles, P., David, A., Ewencyk, C., Fradin, M., Goizet, C., Hannequin, D., Labauge, P., Riant, F., Sarda, P., Sznajder, Y., Tison, F., Ullmann, U., Van Maldergem, L., Mochel, F., Brice, A., Stevanin, G., Durr, A., SPATAX network, 2017. A panel study on patients with dominant cerebellar ataxia highlights the frequency of channelopathies. *Brain* 140, 1579–1594. <https://doi.org/10.1093/brain/awx081>

Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., Gornbein, J., 1994. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44, 2308–2314. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.12.2308>

Currie, S., Hadjivassiliou, M., Craven, I.J., Wilkinson, I.D., Griffiths, P.D., Hoggard, N., 2013. Magnetic resonance imaging biomarkers in patients with progressive ataxia: current status and future direction. *Cerebellum* 12, 245–266. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0405-3>

da Rocha, A.J., Maia, A.C.M., da Silva, C.J., Braga, F.T., Ferreira, N.P.D.F., Barsottini, O.G.P., Ferraz, H.B., 2007. Pyramidal tract degeneration in multiple system atrophy: the relevance of magnetization transfer imaging. *Mov Disord* 22, 238–244. <https://doi.org/10.1002/mds.21229>

Dabla, S., Garg, D., Aggarwal, R., Kumar, N., Faruq, M., Rajan, R., Shukla, G., Goyal, V., Pandey, R.M., Srivastava, A.K., Dabla, S., Garg, D., Shukla, G., 2022. Spinocerebellar Ataxia 12 Patients have better Quality of Life than Spinocerebellar Ataxia 1 and 2. *Ann Indian Acad Neurol* 25, 647–653. [https://doi.org/10.4103/aian.aian\\_611\\_21](https://doi.org/10.4103/aian.aian_611_21)

D'Abreu, A., França, M.C., Yasuda, C.L., Campos, B.A.G., Lopes-Cendes, I., Cendes, F., 2012. Neocortical atrophy in Machado-Joseph disease: a longitudinal neuroimaging study. *J Neuroimaging* 22, 285–291. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2011.00614.x>

D'Agata, F., Caroppo, P., Boghi, A., Coriasco, M., Caglio, M., Baudino, B., Sacco, K., Cauda, F., Geda, E., Bergui, M., Geminiani, G., Bradac, G.B., Orsi, L., Mortara, P., 2011. Linking coordinative and executive dysfunctions to atrophy in spinocerebellar ataxia 2 patients. *Brain Struct Funct* 216, 275–288. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0310-4>

- D'Ambrosio, R., Leone, M., Rosso, M.G., Mittino, D., Brignolio, F., 1987. Disability and quality of life in hereditary ataxias: a self-administered postal questionnaire. *Int Disabil Stud* 9, 10–14. <https://doi.org/10.3109/02599148709166219>
- Damoiseaux, J.S., Rombouts, S. a. R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., Beckmann, C.F., 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 13848–13853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601417103>
- D'Angelo, E., Casali, S., 2012. Seeking a unified framework for cerebellar function and dysfunction: from circuit operations to cognition. *Front Neural Circuits* 6, 116. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00116>
- Dash, S.K., Stezin, A., Takalkar, T., George, L., Kamble, N.L., Netravathi, M., Yadav, R., Kumar, K.J., Ingahalikar, M., Saini, J., Pal, P.K., 2019. Abnormalities of white and grey matter in early multiple system atrophy: comparison of parkinsonian and cerebellar variants. *Eur Radiol* 29, 716–724. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5594-9>
- Davis, E.E., Pitchford, N.J., Jaspan, T., McArthur, D., Walker, D., 2010. Development of cognitive and motor function following cerebellar tumour injury sustained in early childhood. *Cortex* 46, 919–932. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.10.001>
- de Rezende, T.J.R., D'Abreu, A., Guimarães, R.P., Lopes, T.M., Lopes-Cendes, I., Cendes, F., Castellano, G., França, M.C., 2015. Cerebral cortex involvement in Machado-Joseph disease. *Eur J Neurol* 22, 277–283, e23-24. <https://doi.org/10.1111/ene.12559>
- de Silva, R.N., Vallortigara, J., Greenfield, J., Hunt, B., Giunti, P., Hadjivassiliou, M., 2019. Diagnosis and management of progressive ataxia in adults. *Pract Neurol* 19, 196–207. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002096>
- Deardorff, W.J., Grossberg, G.T., 2019. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *Handb Clin Neurol* 165, 5–32. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2>
- Delatycki, M.B., Corben, L.A., 2012. Clinical features of Friedreich ataxia. *J Child Neurol* 27, 1133–1137. <https://doi.org/10.1177/0883073812448230>
- Delgado-García, J.M., 2001. [Structure and function of the cerebellum]. *Rev Neurol* 33, 635–642.
- Della Nave, R., Foresti, S., Tessa, C., Moretti, M., Ginestroni, A., Gavazzi, C., Guerrini, L., Salvi, F., Piacentini, S., Mascalchi, M., 2004. ADC mapping of neurodegeneration in the brainstem and cerebellum of patients with progressive ataxias. *Neuroimage* 22, 698–705. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.035>
- Della Nave, R., Ginestroni, A., Diciotti, S., Salvatore, E., Soricelli, A., Mascalchi, M., 2011. Axial diffusivity is increased in the degenerating superior cerebellar peduncles of Friedreich's ataxia. *Neuroradiology* 53, 367–372. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0807-1>
- Della Nave, R., Ginestroni, A., Giannelli, M., Tessa, C., Salvatore, E., Salvi, F., Dotti, M.T., De Michele, G., Piacentini, S., Mascalchi, M., 2008. Brain structural damage in Friedreich's ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79, 82–85. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.124297>
- Della Nave, Riccardo, Ginestroni, A., Tessa, C., Cosottini, M., Giannelli, M., Salvatore, E., Sartucci, F., De Michele, G., Dotti, M.T., Piacentini, S., Mascalchi, M., 2008a. Brain structural damage in

spinocerebellar ataxia type 2. A voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 23, 899–903. <https://doi.org/10.1002/mds.21982>

Della Nave, Riccardo, Ginestroni, A., Tessa, C., Salvatore, E., Bartolomei, I., Salvi, F., Dotti, M.T., De Michele, G., Piacentini, S., Mascalchi, M., 2008b. Brain white matter tracts degeneration in Friedreich ataxia. An in vivo MRI study using tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 40, 19–25. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.050>

Dempsy, C.W., Tootle, D.M., Fontana, C.J., Fitzjarrell, A.T., Garey, R.E., Heath, R.G., 1983. Stimulation of the paleocerebellar cortex of the cat: increased rate of synthesis and release of catecholamines at limbic sites. *Biol Psychiatry* 18, 127–132.

Diallo, A., Jacobi, H., Cook, A., Labrum, R., Durr, A., Brice, A., Charles, P., Marelli, C., Mariotti, C., Nanetti, L., Panzeri, M., Rakowicz, M., Sobanska, A., Sulek, A., Schmitz-Hübsch, T., Schöls, L., Hengel, H., Melegh, B., Filla, A., Antenora, A., Infante, J., Berciano, J., van de Warrenburg, B.P., Timmann, D., Boesch, S., Pandolfo, M., Schulz, J.B., Bauer, P., Giunti, P., Kang, J.-S., Klockgether, T., Tezenas du Montcel, S., 2018. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 17, 327–334. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30042-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30042-5)

Dias-Ferreira, E., Sousa, N., Costa, R.M., 2010. Frontocerebellar Connectivity: Climbing through the Inferior Olive. *Front Neurosci* 4, 37. <https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00037>

Diedrichsen, J., 2006. A spatially unbiased atlas template of the human cerebellum. *Neuroimage* 33, 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.056>

Diedrichsen, J., Balsters, J.H., Flavell, J., Cussans, E., Ramnani, N., 2009. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage* 46, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.045>

Diedrichsen, J., Maderwald, S., Küper, M., Thürling, M., Rabe, K., Gizewski, E.R., Ladd, M.E., Timmann, D., 2011. Imaging the deep cerebellar nuclei: a probabilistic atlas and normalization procedure. *Neuroimage* 54, 1786–1794. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.035>

Diedrichsen, J., Zotow, E., 2015. Surface-Based Display of Volume-Averaged Cerebellar Imaging Data. *PLoS One* 10, e0133402. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133402>

D’Mello, A.M., Crocetti, D., Mostofsky, S.H., Stoodley, C.J., 2015. Cerebellar gray matter and lobular volumes correlate with core autism symptoms. *Neuroimage Clin* 7, 631–639. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.007>

Dogan, I., Tinnemann, E., Romanzetti, S., Mirzazade, S., Costa, A.S., Werner, C.J., Heim, S., Fedosov, K., Schulz, S., Timmann, D., Giordano, I.A., Klockgether, T., Schulz, J.B., Reetz, K., 2016a. Cognition in Friedreich’s ataxia: a behavioral and multimodal imaging study. *Ann Clin Transl Neurol* 3, 572–587. <https://doi.org/10.1002/acn3.315>

Đorđević, J., 2013. Procena socijalne kognicije i neurokognicije kod bolesnika sa šizofrenijom i bipolarnim afektivnim poremećajem.

Đorđević, J., Živanović, M., Pavlović, A., Mihajlović, G., Stašević, I., Pavlović, D., 2017. Psychometric evaluation and validation of the Serbian ‘ version of “reading the mind in the eyes” test. *Psihologija*.

dos Santos Ghilardi, M.G., Cury, R.G., dos Ângelos, J.S., Barbosa, D.C., Barbosa, E.R., Teixeira, M.J., Fonoff, E.T., 2015. Long-term improvement of tremor and ataxia after bilateral DBS of

VoP/zona incerta in FXTAS. *Neurology* 84, 1904–1906.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001553>

Dragasević, N.T., Culjković, B., Klein, C., Ristić, A., Keckarević, M., Topisirović, I., Vukosavić, S., Svetel, M., Kock, N., Stefanova, E., Romac, S., Kostić, V.S., 2006. Frequency analysis and clinical characterization of different types of spinocerebellar ataxia in Serbian patients. *Mov Disord* 21, 187–191. <https://doi.org/10.1002/mds.20687>

Dragašević-Mišković, N., Stanković, I., Milovanović, A., Kostić, V.S., 2022. Autosomal recessive adult onset ataxia. *J Neurol* 269, 504–533. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10763-8>

du Montcel, S.T., Charles, P., Ribai, P., Goizet, C., Le Bayon, A., Labauge, P., Guyant-Maréchal, L., Forlani, S., Jauffret, C., Vandenberghe, N., N'guyen, K., Le Ber, I., Devos, D., Vincitorio, C.-M., Manto, M.-U., Tison, F., Hannequin, D., Ruberg, M., Brice, A., Durr, A., 2008. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain* 131, 1352–1361. <https://doi.org/10.1093/brain/awn059>

Dum, R.P., Strick, P.L., 2003. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 89, 634–639. <https://doi.org/10.1152/jn.00626.2002>

Durr, A., 2010. Autosomal dominant cerebellar ataxias: polyglutamine expansions and beyond. *Lancet Neurol* 9, 885–894. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70183-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70183-6)

Edge, A.L., Marple-Horvat, D.E., Apps, R., 2003. Lateral cerebellum: functional localization within crus I and correspondence to cortical zones. *Eur J Neurosci* 18, 1468–1485. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02873.x>

El Euch-Fayache, G., Bouhlal, Y., Amouri, R., Feki, M., Hentati, F., 2014. Molecular, clinical and peripheral neuropathy study of Tunisian patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Brain* 137, 402–410. <https://doi.org/10.1093/brain/awt339>

Elden, A.C., Kim, H.-J., Hart, M.P., Chen-Plotkin, A.S., Johnson, B.S., Fang, X., Aramakola, M., Geser, F., Greene, R., Lu, M.M., Padmanabhan, A., Clay-Falcone, D., McCluskey, L., Elman, L., Juhr, D., Gruber, P.J., Rüb, U., Auburger, G., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M.-Y., Van Deerlin, V.M., Bonini, N.M., Gitler, A.D., 2010. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions are associated with increased risk for ALS. *Nature* 466, 1069–1075. <https://doi.org/10.1038/nature09320>

Elkamil, A., Johansen, K.K., Aasly, J., 2015. Ataxia with vitamin e deficiency in norway. *J Mov Disord* 8, 33–36. <https://doi.org/10.14802/jmd.14030>

Epstein, E., Farmer, J.M., Tsou, A., Perlman, S., Subramony, S.H., Gomez, C.M., Ashizawa, T., Wilmot, G.R., Mathews, K., Wilson, R.B., Balcer, L.J., Lynch, D.R., 2008. Health related quality of life measures in Friedreich Ataxia. *J Neurol Sci* 272, 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.05.009>

Erratum for Oyama G, Thompson A, Foote KD, et al. Deep brain stimulation for tremor associated with underlying ataxia syndromes: A case series and discussion of issues. *Tremor Other Hyperkinet Mov.* 2014; 4. doi: 10.7916/D8542KQ5, 2016. . *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 6, 418. <https://doi.org/10.7916/D8125ST6>

Faber, J., Giordano, I., Jiang, X., Kindler, C., Spottke, A., Acosta-Cabrero, J., Nestor, P.J., Machts, J., Düzel, E., Vielhaber, S., Speck, O., Dudesek, A., Kamm, C., Scheef, L., Klockgether, T., 2020. Prominent White Matter Involvement in Multiple System Atrophy of Cerebellar Type. *Mov Disord* 35, 816–824. <https://doi.org/10.1002/mds.27987>

- Fahl, C.N., Branco, L.M.T., Bergo, F.P.G., D'Abreu, A., Lopes-Cendes, I., França, M.C., 2015. Spinal cord damage in Machado-Joseph disease. *Cerebellum* 14, 128–132. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0619-7>
- Fancellu, R., Paridi, D., Tomasello, C., Panzeri, M., Castaldo, A., Genitrini, S., Soliveri, P., Girotti, F., 2013. Longitudinal study of cognitive and psychiatric functions in spinocerebellar ataxia types 1 and 2. *J Neurol* 260, 3134–3143. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7138-1>
- Ferrucci, R., Giannicola, G., Rosa, M., Fumagalli, M., Boggio, P.S., Hallett, M., Zago, S., Priori, A., 2012. Cerebellum and processing of negative facial emotions: cerebellar transcranial DC stimulation specifically enhances the emotional recognition of facial anger and sadness. *Cogn Emot* 26, 786–799. <https://doi.org/10.1080/02699931.2011.619520>
- Fetter, M., Klockgether, T., Schulz, J.B., Faiss, J., Koenig, E., Dichgans, J., 1994. Oculomotor abnormalities and MRI findings in idiopathic cerebellar ataxia. *J Neurol* 241, 234–241. <https://doi.org/10.1007/BF00863774>
- Figueroa, J.J., Singer, W., Parsaik, A., Benarroch, E.E., Ahlskog, J.E., Fealey, R.D., Parisi, J.E., Sandroni, P., Mandrekar, J., Iodice, V., Low, P.A., Bower, J.H., 2014. Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival. *Mov Disord* 29, 1151–1157. <https://doi.org/10.1002/mds.25927>
- Fine, C., Lumsden, J., Blair, R.J., 2001. Dissociation between “theory of mind” and executive functions in a patient with early left amygdala damage. *Brain* 124, 287–298. <https://doi.org/10.1093/brain/124.2.287>
- Fogel, B.L., 2018. Autosomal-recessive cerebellar ataxias. *Handb Clin Neurol* 147, 187–209. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00013-0>
- Fogel, B.L., Lee, H., Deignan, J.L., Strom, S.P., Kantarci, S., Wang, X., Quintero-Rivera, F., Vilain, E., Grody, W.W., Perlman, S., Geschwind, D.H., Nelson, S.F., 2014. Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia. *JAMA Neurol* 71, 1237–1246. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1944>
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Fortuna, F., Barboni, P., Liguori, R., Valentino, M.L., Savini, G., Gellera, C., Mariotti, C., Rizzo, G., Tonon, C., Manners, D., Lodi, R., Sadun, A.A., Carelli, V., 2009. Visual system involvement in patients with Friedreich’s ataxia. *Brain* 132, 116–123. <https://doi.org/10.1093/brain/awn269>
- França, M.C., D'Abreu, A., Friedman, J.H., Nucci, A., Lopes-Cendes, I., 2007. Chronic pain in Machado-Joseph disease: a frequent and disabling symptom. *Arch Neurol* 64, 1767–1770. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.12.1767>
- Frings, M., Dimitrova, A., Schorn, C.F., Elles, H.-G., Hein-Kropp, C., Gizewski, E.R., Diener, H.C., Timmann, D., 2006. Cerebellar involvement in verb generation: an fMRI study. *Neurosci Lett* 409, 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.058>
- Frith, C.D., Frith, U., 2006. The neural basis of mentalizing. *Neuron* 50, 531–534. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.001>
- Fukui, Y., Hishikawa, N., Sato, K., Nakano, Y., Morihara, R., Ohta, Y., Yamashita, T., Abe, K., 2016. Characteristic diffusion tensor tractography in multiple system atrophy with predominant cerebellar



ataxia and cortical cerebellar atrophy. *J Neurol* 263, 61–67. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7934-x>

Gallagher, H.L., Frith, C.D., 2003. Functional imaging of “theory of mind.” *Trends Cogn Sci* 7, 77–83. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(02\)00025-6](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(02)00025-6)

Gama, M.T.D., Braga-Neto, P., Dutra, L.A., Alessi, H., Maria, L.A., Gadelha, A.A., Ortiz, B.B., Kunii, I., Correia-Silva, S.R., Dias da Silva, M.R., Dion, P.A., Rouleau, G.A., França, M.C., Barsottini, O.G.P., Pedroso, J.L., 2019. Cognitive and Psychiatric Evaluation in SYNE1 Ataxia. *Cerebellum* 18, 731–737. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01033-5>

García, M., Rouco-Axpe, I., Amayra, I., Rodríguez-Antigüedad, A., Catalli, C., Cabrera-Zubizarreta, A., Rodríguez, A.A., Pérez, M., 2022. Neuropsychological Profile of Hereditary Ataxias: Study of 38 Patients. *Arch Clin Neuropsychol* 37, 904–915. <https://doi.org/10.1093/arclin/acac024>

Gebus, O., Montaut, S., Monga, B., Wirth, T., Cheraud, C., Alves Do Rego, C., Zinchenko, I., Carré, G., Hamdaoui, M., Hautecloque, G., Nguyen-Them, L., Lannes, B., Chanson, J.B., Lagha-Boukbiza, O., Fleury, M.C., Devys, D., Nicolas, G., Rudolf, G., Bereau, M., Mallaret, M., Renaud, M., Acquaviva, C., Koenig, M., Koob, M., Kremer, S., Namer, I.J., Cazeneuve, C., Echaniz-Laguna, A., Tranchant, C., Anheim, M., 2017. Deciphering the causes of sporadic late-onset cerebellar ataxias: a prospective study with implications for diagnostic work. *J Neurol* 264, 1118–1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8500-5>

Gennarino, V.A., Palmer, E.E., McDonnell, L.M., Wang, L., Adamski, C.J., Koire, A., See, L., Chen, C.-A., Schaaf, C.P., Rosenfeld, J.A., Panzer, J.A., Moog, U., Hao, S., Bye, A., Kirk, E.P., Stankiewicz, P., Breman, A.M., McBride, A., Kandula, T., Dubbs, H.A., Macintosh, R., Cardamone, M., Zhu, Y., Ying, K., Dias, K.-R., Cho, M.T., Henderson, L.B., Baskin, B., Morris, P., Tao, J., Cowley, M.J., Dinger, M.E., Roscioli, T., Caluseriu, O., Suchowersky, O., Sachdev, R.K., Lichtarge, O., Tang, J., Boycott, K.M., Holder, J.L., Zoghbi, H.Y., 2018. A Mild PUM1 Mutation Is Associated with Adult-Onset Ataxia, whereas Haploinsufficiency Causes Developmental Delay and Seizures. *Cell* 172, 924-936.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.006>

Georgiou-Karistianis, N., Akhlaghi, H., Corben, L.A., Delatycki, M.B., Storey, E., Bradshaw, J.L., Egan, G.F., 2012. Decreased functional brain activation in Friedreich ataxia using the Simon effect task. *Brain Cogn* 79, 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2012.02.011>

Gigante, A.F., Lelli, G., Romano, R., Pellicciari, R., Di Candia, A., Mancino, P.V., Pau, M., Fiore, P., Defazio, G., 2020. The Relationships Between Ataxia and Cognition in Spinocerebellar Ataxia Type 2. *Cerebellum* 19, 40–47. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01079-5>

Gilman, S., Little, R., Johanns, J., Heumann, M., Kluin, K.J., Junck, L., Koeppe, R.A., An, H., 2000. Evolution of sporadic olivopontocerebellar atrophy into multiple system atrophy. *Neurology* 55, 527–532. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.4.527>

Gilman, S., Low, P., Quinn, N., Albanese, A., Ben-Shlomo, Y., Fowler, C., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lang, A., Lantos, P., Litvan, I., Mathias, C., Oliver, E., Robertson, D., Schatz, I., Wenning, G., 1998. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *American Autonomic Society and American Academy of Neurology. Clin Auton Res* 8, 359–362. <https://doi.org/10.1007/BF02309628>

Gilman, S., Sima, A.A., Junck, L., Kluin, K.J., Koeppe, R.A., Lohman, M.E., Little, R., 1996. Spinocerebellar ataxia type 1 with multiple system degeneration and glial cytoplasmic inclusions. *Ann Neurol* 39, 241–255. <https://doi.org/10.1002/ana.410390214>

- Gilman, S., Wenning, G.K., Low, P.A., Brooks, D.J., Mathias, C.J., Trojanowski, J.Q., Wood, N.W., Colosimo, C., Dürr, A., Fowler, C.J., Kaufmann, H., Klockgether, T., Lees, A., Poewe, W., Quinn, N., Revesz, T., Robertson, D., Sandroni, P., Seppi, K., Vidailhet, M., 2008. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 71, 670–676. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15>
- Ginestroni, A., Diciotti, S., Cecchi, P., Pesaresi, I., Tessa, C., Giannelli, M., Della Nave, R., Salvatore, E., Salvi, F., Dotti, M.T., Piacentini, S., Soricelli, A., Cosottini, M., De Stefano, N., Mascalchi, M., 2012. Neurodegeneration in friedreich's ataxia is associated with a mixed activation pattern of the brain. A fMRI study. *Hum Brain Mapp* 33, 1780–1791. <https://doi.org/10.1002/hbm.21319>
- Giocondo, F., Curcio, G., 2018. Spinocerebellar ataxia: a critical review of cognitive and socio-cognitive deficits. *Int J Neurosci* 128, 182–191. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1377198>
- Giordano, I., Harmuth, F., Jacobi, H., Paap, B., Vielhaber, S., Machts, J., Schöls, L., Synofzik, M., Sturm, M., Tallaksen, C., Wedding, I.M., Boesch, S., Eigentler, A., van de Warrenburg, B., van Gaalen, J., Kamm, C., Dudesek, A., Kang, J.-S., Timmann, D., Silvestri, G., Masciullo, M., Klopstock, T., Neuhofer, C., Ganos, C., Filla, A., Bauer, P., Tezenas du Montcel, S., Klockgether, T., 2017b. Clinical and genetic characteristics of sporadic adult-onset degenerative ataxia. *Neurology* 89, 1043–1049. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004311>
- Giuffrida, S., Saponara, R., Restivo, D.A., Trovato Salinaro, A., Tomarchio, L., Pugliares, P., Fabbri, G., Maccagnano, C., 1999. Supratentorial atrophy in spinocerebellar ataxia type 2: MRI study of 20 patients. *J Neurol* 246, 383–388. <https://doi.org/10.1007/s004150050368>
- Glasmacher, S.A., Leigh, P.N., Saha, R.A., 2017. Predictors of survival in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88, 402–411. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314956>
- Goel, G., Pal, P.K., Ravishankar, S., Venkatasubramanian, G., Jayakumar, P.N., Krishna, N., Purushottam, M., Saini, J., Faruq, M., Mukherji, M., Jain, S., 2011. Gray matter volume deficits in spinocerebellar ataxia: an optimized voxel based morphometric study. *Parkinsonism Relat Disord* 17, 521–527. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.04.008>
- Good, C.D., Johnsrude, I.S., Ashburner, J., Henson, R.N., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14, 21–36. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0786>
- Goodglass, Kaplan, 1983. The assessment of aphasia and related disorders.
- Graham, J.G., Oppenheimer, D.R., 1969. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32, 28–34. <https://doi.org/10.1136/jnnp.32.1.28>
- Green, M.F., Horan, W.P., Lee, J., 2015. Social cognition in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 16, 620–631. <https://doi.org/10.1038/nrn4005>
- Grigsby, J., Brega, A.G., Jacquemont, S., Loesch, D.Z., Leehey, M.A., Goodrich, G.K., Hagerman, R.J., Epstein, J., Wilson, R., Cogswell, J.B., Jardini, T., Tassone, F., Hagerman, P.J., 2006. Impairment in the cognitive functioning of men with fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *J Neurol Sci* 248, 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.016>
- Grober, E., Buschke, H., Crystal, H., Bang, S., Dresner, R., 1988. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38, 900–903. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.6.900>

- Grün, D., Pieri, V., Vaillant, M., Diederich, N.J., 2016. Contributory Factors to Caregiver Burden in Parkinson Disease. *J Am Med Dir Assoc* 17, 626–632. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.03.004>
- Gündel, H., O'Connor, M.-F., Littrell, L., Fort, C., Lane, R.D., 2003. Functional neuroanatomy of grief: an fMRI study. *Am J Psychiatry* 160, 1946–1953. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1946>
- Hadjivassiliou, M., Aeschlimann, P., Strigun, A., Sanders, D.S., Woodroffe, N., Aeschlimann, D., 2008. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol* 64, 332–343. <https://doi.org/10.1002/ana.21450>
- Hadjivassiliou, M., Gibson, A., Davies-Jones, G.A., Lobo, A.J., Stephenson, T.J., Milford-Ward, A., 1996. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 347, 369–371. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90540-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90540-1)
- Hadjivassiliou, M., Grünewald, R., Sharrack, B., Sanders, D., Lobo, A., Williamson, C., Woodroffe, N., Wood, N., Davies-Jones, A., 2003. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 126, 685–691. <https://doi.org/10.1093/brain/awg050>
- Hadjivassiliou, M., Martindale, J., Shanmugarajah, P., Grünewald, R.A., Sarrigiannis, P.G., Beauchamp, N., Garrard, K., Warburton, R., Sanders, D.S., Friend, D., Duty, S., Taylor, J., Hoggard, N., 2017. Causes of progressive cerebellar ataxia: prospective evaluation of 1500 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88, 301–309. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314863>
- Hafiz, S., De Jesus, O., 2024. Ataxia, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Haines, D.E., Dietrichs, E., 2012. The cerebellum - structure and connections. *Handb Clin Neurol* 103, 3–36. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00001-2>
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hamilton, M., 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32, 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- Harding, A.E., 1983. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias. *Lancet* 1, 1151–1155. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)92879-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)92879-9)
- Harding, A.E., 1982. The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias. A study of 11 families, including descendants of the “the Drew family of Walworth.” *Brain* 105, 1–28. <https://doi.org/10.1093/brain/105.1.1>
- Harding, A.E., 1981. “Idiopathic” late onset cerebellar ataxia. A clinical and genetic study of 36 cases. *J Neurol Sci* 51, 259–271. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(81\)90104-0](https://doi.org/10.1016/0022-510x(81)90104-0)
- Harding, I.H., Corben, L.A., Delatycki, M.B., Stagnitti, M.R., Storey, E., Egan, G.F., Georgiou-Karistianis, N., 2017. Cerebral compensation during motor function in Friedreich ataxia: The IMAGE-FRDA study. *Mov Disord* 32, 1221–1229. <https://doi.org/10.1002/mds.27023>
- Harding, I.H., Corben, L.A., Storey, E., Egan, G.F., Stagnitti, M.R., Poudel, G.R., Delatycki, M.B., Georgiou-Karistianis, N., 2016. Fronto-cerebellar dysfunction and dysconnectivity underlying cognition in friedreich ataxia: The IMAGE-FRDA study. *Hum Brain Mapp* 37, 338–350. <https://doi.org/10.1002/hbm.23034>
- Harper, J.W., Heath, R.G., 1973. Anatomic connections of the fastigial nucleus to the rostral forebrain in the cat. *Exp Neurol* 39, 285–292. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(73\)90231-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(73)90231-8)

- Haxby, J.V., Hoffman, E.A., Gobbini, M.I., 2000. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci* 4, 223–233. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(00\)01482-0](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01482-0)
- Heidelberg, D., Ronsin, S., Bonneville, F., Hannoun, S., Tilikete, C., Cotton, F., 2018. Main inherited neurodegenerative cerebellar ataxias, how to recognize them using magnetic resonance imaging? *J Neuroradiol* 45, 265–275. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2018.05.005>
- Heim, B., Krismer, F., Seppi, K., 2018. Structural Imaging in Atypical Parkinsonism. *Int Rev Neurobiol* 142, 67–148. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.08.010>
- Hernandez-Castillo, C.R., Galvez, V., Mercadillo, R.E., Díaz, R., Yescas, P., Martinez, L., Ochoa, A., Velazquez-Perez, L., Fernandez-Ruiz, J., 2015. Functional connectivity changes related to cognitive and motor performance in spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 30, 1391–1399. <https://doi.org/10.1002/mds.26320>
- Hernandez-Castillo, C.R., King, M., Diedrichsen, J., Fernandez-Ruiz, J., 2018. Unique degeneration signatures in the cerebellar cortex for spinocerebellar ataxias 2, 3, and 7. *Neuroimage Clin* 20, 931–938. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.09.026>
- Hernandez-Castillo, C.R., Vaca-Palomares, I., Galvez, V., Campos-Romo, A., Diaz, R., Fernandez-Ruiz, J., 2016. Cognitive Deficits Correlate with White Matter Deterioration in Spinocerebellar Ataxia Type 2. *J Int Neuropsychol Soc* 22, 486–491. <https://doi.org/10.1017/S1355617716000084>
- Hintermair, M., Korneffel, D., 2013. [On the relationship between executive functioning and social-emotional problems of deaf and hard-of-hearing students at general schools]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 41, 347–359. <https://doi.org/10.1024/1422-4917/a000249>
- Hoche, F., Guell, X., Sherman, J.C., Vangel, M.G., Schmahmann, J.D., 2016. Cerebellar Contribution to Social Cognition. *Cerebellum* 15, 732–743. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0746-9>
- Hoche, F., Guell, X., Vangel, M.G., Sherman, J.C., Schmahmann, J.D., 2018. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain* 141, 248–270. <https://doi.org/10.1093/brain/awx317>
- Holmes, S.E., O’Hearn, E.E., McInnis, M.G., Gorelick-Feldman, D.A., Kleiderlein, J.J., Callahan, C., Kwak, N.G., Ingersoll-Ashworth, R.G., Sherr, M., Sumner, A.J., Sharp, A.H., Ananth, U., Seltzer, W.K., Boss, M.A., Viera-Saecker, A.M., Epplen, J.T., Riess, O., Ross, C.A., Margolis, R.L., 1999. Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5’ region of PPP2R2B is associated with SCA12. *Nat Genet* 23, 391–392. <https://doi.org/10.1038/70493>
- Hooper, H., 1958. *The Hooper Visual Organization Test: manual.*
- Horimoto, Y., Aiba, I., Yasuda, T., Ohkawa, Y., Katayama, T., Yokokawa, Y., Goto, A., Ito, Y., 2002. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy - when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol* 249, 847–854. <https://doi.org/10.1007/s00415-002-0734-0>
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Ben-Shlomo, Y., Lees, A.J., 2002. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain* 125, 861–870. <https://doi.org/10.1093/brain/awf080>
- Ikeuchi, T., Koide, R., Tanaka, H., Onodera, O., Igarashi, S., Takahashi, H., Kondo, R., Ishikawa, A., Tomoda, A., Miike, T., 1995. Dentatorubral-pallidoluyian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol* 37, 769–775. <https://doi.org/10.1002/ana.410370610>

Jacobi, H., du Montcel, S.T., Bauer, P., Giunti, P., Cook, A., Labrum, R., Parkinson, M.H., Durr, A., Brice, A., Charles, P., Marelli, C., Mariotti, C., Nanetti, L., Panzeri, M., Rakowicz, M., Sulek, A., Sobanska, A., Schmitz-Hübsch, T., Schöls, L., Hengel, H., Baliko, L., Melegh, B., Filla, A., Antenora, A., Infante, J., Berciano, J., van de Warrenburg, B.P., Timmann, D., Szymanski, S., Boesch, S., Kang, J.-S., Pandolfo, M., Schulz, J.B., Molho, S., Diallo, A., Klockgether, T., 2015. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 14, 1101–1108. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00202-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00202-1)

Jacobi, H., du Montcel, S.T., Bauer, P., Giunti, P., Cook, A., Labrum, R., Parkinson, M.H., Durr, A., Brice, A., Charles, P., Marelli, C., Mariotti, C., Nanetti, L., Sarro, L., Rakowicz, M., Sulek, A., Sobanska, A., Schmitz-Hübsch, T., Schöls, L., Hengel, H., Baliko, L., Melegh, B., Filla, A., Antenora, A., Infante, J., Berciano, J., van de Warrenburg, B.P., Timmann, D., Szymanski, S., Boesch, S., Nachbauer, W., Kang, J.-S., Pandolfo, M., Schulz, J.B., Melac, A.T., Diallo, A., Klockgether, T., 2018. Long-term evolution of patient-reported outcome measures in spinocerebellar ataxias. *J Neurol* 265, 2040–2051. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8954-0>

Jacobi, H., Faber, J., Timmann, D., Klockgether, T., 2021. Update cerebellum and cognition. *J Neurol* 268, 3921–3925. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10486-w>

Jacobi, H., Rakowicz, M., Rola, R., Fancellu, R., Mariotti, C., Charles, P., Dürr, A., Küper, M., Timmann, D., Linnemann, C., Schöls, L., Kaut, O., Schaub, C., Filla, A., Baliko, L., Melegh, B., Kang, J.-S., Giunti, P., van de Warrenburg, B.P.C., Fimmers, R., Klockgether, T., 2013. Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS): validation of a new clinical assessment instrument. *Cerebellum* 12, 418–428. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0421-3>

Jacobi, Heike, Reetz, K., du Montcel, S.T., Bauer, P., Mariotti, C., Nanetti, L., Rakowicz, M., Sulek, A., Durr, A., Charles, P., Filla, A., Antenora, A., Schöls, L., Schicks, J., Infante, J., Kang, J.-S., Timmann, D., Di Fabio, R., Masciullo, M., Baliko, L., Melegh, B., Boesch, S., Bürk, K., Peltz, A., Schulz, J.B., Dufaure-Garé, I., Klockgether, T., 2013. Biological and clinical characteristics of individuals at risk for spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 in the longitudinal RISCA study: analysis of baseline data. *Lancet Neurol* 12, 650–658. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70104-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70104-2)

Jacobs, H.I.L., Hopkins, D.A., Mayrhofer, H.C., Bruner, E., van Leeuwen, F.W., Raaijmakers, W., Schmahmann, J.D., 2018. The cerebellum in Alzheimer’s disease: evaluating its role in cognitive decline. *Brain* 141, 37–47. <https://doi.org/10.1093/brain/awx194>

Jain, V., Irving, R., Williams, A., 2023. Genomic testing in neurology. *Pract Neurol* 23, 420–429. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003735>

Jayadev, S., Bird, T.D., 2013. Hereditary ataxias: overview. *Genet Med* 15, 673–683. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.28>

Jecmenica-Lukic, M., Poewe, W., Tolosa, E., Wenning, G.K., 2012. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 11, 361–368. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70022-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70022-4)

Jiang, X., Faber, J., Giordano, I., Machts, J., Kindler, C., Dudsek, A., Speck, O., Kamm, C., Düzel, E., Jessen, F., Spottke, A., Vielhaber, S., Boecker, H., Klockgether, T., Scheef, L., 2019. Characterization of Cerebellar Atrophy and Resting State Functional Connectivity Patterns in Sporadic Adult-Onset Ataxia of Unknown Etiology (SAOA). *Cerebellum* 18, 873–881. <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01072-y>

- Johansson, J., Forsgren, L., Sandgren, O., Brice, A., Holmgren, G., Holmberg, M., 1998. Expanded CAG repeats in Swedish spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation. *Hum Mol Genet* 7, 171–176. <https://doi.org/10.1093/hmg/7.2.171>
- Joo, E.J., Lee, J.H., Cannon, T.D., Price, R.A., 1999. Possible association between schizophrenia and a CAG repeat polymorphism in the spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1) gene on human chromosome 6p23. *Psychiatr Genet* 9, 7–11. <https://doi.org/10.1097/00041444-199903000-00002>
- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S., 1978. *The Boston Naming Test*. Boston: E. Kaplan, H. Goodglass,.
- Karamazovova, S., Matuskova, V., Ismail, Z., Vyhnalek, M., 2023. Neuropsychiatric symptoms in spinocerebellar ataxias and Friedreich ataxia. *Neurosci Biobehav Rev* 150, 105205. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105205>
- Kass-Iliyya, L., Kobylecki, C., McDonald, K.R., Gerhard, A., Silverdale, M.A., 2015. Pain in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy compared to Parkinson's disease. *Brain Behav* 5, e00320. <https://doi.org/10.1002/brb3.320>
- Kaufer, D.I., Cummings, J.L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T., Lopez, O.L., DeKosky, S.T., 2000. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12, 233–239. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.2.233>
- Kawai, Y., Suenaga, M., Watanabe, H., Sobue, G., 2009. Cognitive impairment in spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol* 61, 257–268. <https://doi.org/10.1159/000206850>
- Kelly, R.M., Strick, P.L., 2003. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 23, 8432–8444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-23-08432.2003>
- Kieffer, V., Chevignard, M.P., Dellatolas, G., Puget, S., Dhermain, F., Grill, J., Valteau-Couanet, D., Dufour, C., 2019. Intellectual, educational, and situation-based social outcome in adult survivors of childhood medulloblastoma. *Dev Neurorehabil* 22, 19–26. <https://doi.org/10.1080/17518423.2018.1424262>
- Kim, H.-J., Jeon, B., Fung, V.S.C., 2017. Role of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Multiple System Atrophy. *Mov Disord Clin Pract* 4, 12–20. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12404>
- Kim, J.-M., Hong, S., Kim, G.P., Choi, Y.J., Kim, Y.K., Park, S.S., Kim, S.E., Jeon, B.S., 2007. Importance of low-range CAG expansion and CAA interruption in SCA2 Parkinsonism. *Arch Neurol* 64, 1510–1518. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.10.1510>
- Kipping, J.A., Tuan, T.A., Fortier, M.V., Qiu, A., 2017. Asynchronous Development of Cerebellar, Cerebello-Cortical, and Cortico-Cortical Functional Networks in Infancy, Childhood, and Adulthood. *Cereb Cortex* 27, 5170–5184. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw298>
- Kipps, C.M., Duggins, A.J., McCusker, E.A., Calder, A.J., 2007. Disgust and happiness recognition correlate with anteroventral insula and amygdala volume respectively in preclinical Huntington's disease. *J Cogn Neurosci* 19, 1206–1217. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1206>
- Kirschen, M.P., Davis-Ratner, M.S., Milner, M.W., Chen, S.H.A., Schraedley-Desmond, P., Fisher, P.G., Desmond, J.E., 2008. Verbal memory impairments in children after cerebellar tumor resection. *Behav Neurol* 20, 39–53. <https://doi.org/10.3233/BEN-2008-0216>

- Kish, S.J., el-Awar, M., Stuss, D., Nobrega, J., Currier, R., Aita, J.F., Schut, L., Zoghbi, H.Y., Freedman, M., 1994. Neuropsychological test performance in patients with dominantly inherited spinocerebellar ataxia: relationship to ataxia severity. *Neurology* 44, 1738–1746. <https://doi.org/10.1212/wnl.44.9.1738>
- Klaes, A., Reckziegel, E., Franca, M.C., Rezende, T.J.R., Vedolin, L.M., Jardim, L.B., Saute, J.A., 2016. MR Imaging in Spinocerebellar Ataxias: A Systematic Review. *AJNR Am J Neuroradiol* 37, 1405–1412. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4760>
- Klein, A.P., Ulmer, J.L., Quinet, S.A., Mathews, V., Mark, L.P., 2016. Nonmotor Functions of the Cerebellum: An Introduction. *AJNR Am J Neuroradiol* 37, 1005–1009. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4720>
- Klinke, I., Minnerop, M., Schmitz-Hübsch, T., Hendriks, M., Klockgether, T., Wüllner, U., Helmstaedter, C., 2010. Neuropsychological features of patients with spinocerebellar ataxia (SCA) types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum* 9, 433–442. <https://doi.org/10.1007/s12311-010-0183-8>
- Klivényi, P., Nemeth, D., Sefcsik, T., Janacsek, K., Hoffmann, I., Haden, G.P., Londe, Z., Vecsei, L., 2012. Cognitive functions in ataxia with oculomotor apraxia type 2. *Front Neurol* 3, 125. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00125>
- Klockgether, T., 2023. [Gene Therapy for Ataxias]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 91, 147–152. <https://doi.org/10.1055/a-2015-3305>
- Klockgether, T., 2018. Sporadic adult-onset ataxia. *Handb Clin Neurol* 155, 217–225. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00014-7>
- Klockgether, T., Lüdtke, R., Kramer, B., Abele, M., Bürk, K., Schöls, L., Riess, O., Laccone, F., Boesch, S., Lopes-Cendes, I., Brice, A., Inzelberg, R., Zilber, N., Dichgans, J., 1998. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 121 ( Pt 4), 589–600. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.589>
- Klockgether, T., Mariotti, C., Paulson, H.L., 2019. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers* 5, 24. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0074-3>
- Klockgether, T., Schroth, G., Diener, H.C., Dichgans, J., 1990. Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53, 297–305. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.4.297>
- Kluin, K.J., Gilman, S., Lohman, M., Junck, L., 1996. Characteristics of the dysarthria of multiple system atrophy. *Arch Neurol* 53, 545–548. <https://doi.org/10.1001/archneur.1996.00550060089021>
- Kobayashi, H., Abe, K., Matsuura, T., Ikeda, Y., Hitomi, T., Akechi, Y., Habu, T., Liu, W., Okuda, H., Koizumi, A., 2011. Expansion of intronic GGCCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet* 89, 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.05.015>
- Koeppen, A.H., Mazurkiewicz, J.E., 2013. Friedreich ataxia: neuropathology revised. *J Neuropathol Exp Neurol* 72, 78–90. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e31827e5762>
- Kos, C., van Tol, M.-J., Marsman, J.-B.C., Knegtering, H., Aleman, A., 2016. Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 69, 381–401. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.012>

- Koziol, L.F., Budding, D., Andreasen, N., D'Arrigo, S., Bulgheroni, S., Imamizu, H., Ito, M., Manto, M., Marvel, C., Parker, K., Pezzulo, G., Ramnani, N., Riva, D., Schmahmann, J., Vandervert, L., Yamazaki, T., 2014. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 13, 151–177. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0511-x>
- Koziol, L.F., Budding, D.E., Chidekel, D., 2012. From movement to thought: executive function, embodied cognition, and the cerebellum. *Cerebellum* 11, 505–525. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0321-y>
- Kronemer, S.I., Slapik, M.B., Pietrowski, J.R., Margron, M.J., Morgan, O.P., Bakker, C.C., Rosenthal, L.S., Onyike, C.U., Marvel, C.L., 2021. Neuropsychiatric Symptoms as a Reliable Phenomenology of Cerebellar Ataxia. *Cerebellum* 20, 141–150. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01195-7>
- Kuo, P.-H., Kuo, S.-H., Lo, R.Y., 2017. Deferiprone Reduces Hemosiderin Deposition in Superficial Siderosis. *Can J Neurol Sci* 44, 219–220. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.329>
- Kuo, S.-H., 2019. Ataxia. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 25, 1036–1054. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000753>
- La Spada, A.R., 1997. Trinucleotide repeat instability: genetic features and molecular mechanisms. *Brain Pathol* 7, 943–963. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1997.tb00895.x>
- Lane, R.D., Reiman, E.M., Bradley, M.M., Lang, P.J., Ahern, G.L., Davidson, R.J., Schwartz, G.E., 1997. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35, 1437–1444. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00070-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00070-5)
- Lasek, K., Lencer, R., Gaser, C., Hagenah, J., Walter, U., Wolters, A., Kock, N., Steinlechner, S., Nagel, M., Zühlke, C., Nitschke, M.-F., Brockmann, K., Klein, C., Rolfs, A., Binkofski, F., 2006. Morphological basis for the spectrum of clinical deficits in spinocerebellar ataxia 17 (SCA17). *Brain* 129, 2341–2352. <https://doi.org/10.1093/brain/aw1148>
- Le Pira, F., Zappalà, G., Saponara, R., Domina, E., Restivo, D., Reggio, E., Nicoletti, A., Giuffrida, S., 2002. Cognitive findings in spinocerebellar ataxia type 2: relationship to genetic and clinical variables. *J Neurol Sci* 201, 53–57. [https://doi.org/10.1016/s0022-510x\(02\)00194-6](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(02)00194-6)
- Lee, Y., Liao, Y., Wang, P., Lee, I.-H., Lin, K., Soong, B., 2011. Comparison of cerebellar ataxias: A three-year prospective longitudinal assessment. *Mov Disord* 26, 2081–2087. <https://doi.org/10.1002/mds.23809>
- Leggio, M., Olivito, G., 2018. Topography of the cerebellum in relation to social brain regions and emotions. *Handb Clin Neurol* 154, 71–84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00005-9>
- Leggio, M.G., Chiricozzi, F.R., Clausi, S., Tedesco, A.M., Molinari, M., 2011. The neuropsychological profile of cerebellar damage: The sequencing hypothesis. *Cortex* 47, 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.08.011>
- Leone, M., Bottacchi, E., D'Alessandro, G., Kustermann, S., 2009. Hereditary ataxias and paraplegias in Valle d'Aosta, Italy: a study of prevalence and disability. *Acta Neurologica Scandinavica* 91, 183–187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb00430.x>
- Leroi, I., O'Hearn, E., Marsh, L., Lyketsos, C.G., Rosenblatt, A., Ross, C.A., Brandt, J., Margolis, R.L., 2002. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 159, 1306–1314. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1306>



- Lezak, M.D., 1995. *Neuropsychological assessment*. New York.
- Lieto, M., Roca, A., Santorelli, F.M., Fico, T., De Michele, Giovanna, Bellofatto, M., Saccà, F., De Michele, Giuseppe, Filla, A., 2019. Degenerative and acquired sporadic adult onset ataxia. *Neurol Sci* 40, 1335–1342. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03856-w>
- Limperopoulos, C., Bassan, H., Gauvreau, K., Robertson, R.L., Sullivan, N.R., Benson, C.B., Avery, L., Stewart, J., Soul, J.S., Ringer, S.A., Volpe, J.J., duPlessis, A.J., 2007. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 120, 584–593. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1041>
- Lin, D.J., Hermann, K.L., Schmahmann, J.D., 2016. The Diagnosis and Natural History of Multiple System Atrophy, Cerebellar Type. *Cerebellum* 15, 663–679. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0728-y>
- Lin, D.J., Hermann, K.L., Schmahmann, J.D., 2014. Multiple system atrophy of the cerebellar type: clinical state of the art. *Mov Disord* 29, 294–304. <https://doi.org/10.1002/mds.25847>
- Liszewski, C.M., O’Hearn, E., Leroi, I., Gourley, L., Ross, C.A., Margolis, R.L., 2004. Cognitive impairment and psychiatric symptoms in 133 patients with diseases associated with cerebellar degeneration. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16, 109–112. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.1.109>
- Lo, R.Y., Figueroa, K.P., Pulst, S.M., Perlman, S., Wilmot, G., Gomez, C., Schmahmann, J., Paulson, H., Shakkottai, V.G., Ying, S., Zesiewicz, T., Bushara, K., Geschwind, M., Xia, G., Yu, J.-T., Lee, L.-E., Ashizawa, T., Subramony, S.H., Kuo, S.-H., 2016. Depression and clinical progression in spinocerebellar ataxias. *Parkinsonism Relat Disord* 22, 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.021>
- López-Bastida, J., Perestelo-Pérez, L., Montón-Alvarez, F., Serrano-Aguilar, P., 2008. Social economic costs and health-related quality of life in patients with degenerative cerebellar ataxia in Spain. *Mov Disord* 23, 212–217. <https://doi.org/10.1002/mds.21798>
- Low, P.A., Reich, S.G., Jankovic, J., Shults, C.W., Stern, M.B., Novak, P., Tanner, C.M., Gilman, S., Marshall, F.J., Wooten, F., Racette, B., Chelimsky, T., Singer, W., Sletten, D.M., Sandroni, P., Mandrekar, J., 2015. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 14, 710–719. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00058-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00058-7)
- Lupo, M., Olivito, G., Clausi, S., Siciliano, L., Riso, V., Bozzali, M., Santorelli, F.M., Silvestri, G., Leggio, M., 2020. Cerebello-Cortical Alterations Linked to Cognitive and Social Problems in Patients With Spastic Paraplegia Type 7: A Preliminary Study. *Front Neurol* 11, 82. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00082>
- Lv, Q., Pan, Y., Chen, X., Wei, J., Wang, W., Zhang, H., Wan, J., Li, S., Zhuang, Y., Yang, B., Ma, D., Ren, D., Zhao, Z., 2022. Depression in multiple system atrophy: Views on pathological, clinical and imaging aspects. *Front Psychiatry* 13, 980371. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.980371>
- Lynch, D.R., Farmer, J.M., Tsou, A.Y., Perlman, S., Subramony, S.H., Gomez, C.M., Ashizawa, T., Wilmot, G.R., Wilson, R.B., Balcer, L.J., 2006. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology* 66, 1711–1716. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000218155.46739.90>
- Ma, J., Wu, C., Lei, J., Zhang, X., 2014. Cognitive impairments in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3 are positively correlated to the clinical severity of ataxia symptoms. *Int J Clin Exp Med* 7, 5765–5771.

- Malek, N., Makawita, C., Al-Sami, Y., Aslanyan, A., de Silva, R., 2022. A Systematic Review of the Spectrum and Prevalence of Non-Motor Symptoms in Adults with Hereditary Cerebellar Ataxias. *Mov Disord Clin Pract* 9, 1027–1039. <https://doi.org/10.1002/mdc3.13532>
- Manto, M., 2018. Cerebellar motor syndrome from children to the elderly. *Handb Clin Neurol* 154, 151–166. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00009-6>
- Manto, M., Gandini, J., Feil, K., Strupp, M., 2020. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 33, 150–160. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000774>
- Manto, M., Habas, C., 2016. Cerebellar disorders: clinical/radiologic findings and modern imaging tools. *Handb Clin Neurol* 135, 479–491. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53485-9.00023-4>
- Manto, M., Mariën, P., 2015. Schmahmann's syndrome - identification of the third cornerstone of clinical ataxiology. *Cerebellum Ataxias* 2, 2. <https://doi.org/10.1186/s40673-015-0023-1>
- Mantovan, M.C., Martinuzzi, A., Squarzanti, F., Bolla, A., Silvestri, I., Liessi, G., Macchi, C., Ruzza, G., Trevisan, C.P., Angelini, C., 2006. Exploring mental status in Friedreich's ataxia: a combined neuropsychological, behavioral and neuroimaging study. *Eur J Neurol* 13, 827–835. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01363.x>
- Mao, R., Aylsworth, A.S., Potter, N., Wilson, W.G., Breningstall, G., Wick, M.J., Babovic-Vuksanovic, D., Nance, M., Patterson, M.C., Gomez, C.M., Snow, K., 2002. Childhood-onset ataxia: testing for large CAG-repeats in SCA2 and SCA7. *Am J Med Genet* 110, 338–345. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10467>
- Mar, R.A., 2011. The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annu Rev Psychol* 62, 103–134. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120709-145406>
- Marcinkiewicz, M., Morcos, R., Chrétien, M., 1989. CNS connections with the median raphe nucleus: retrograde tracing with WGA-apoHRP-Gold complex in the rat. *J Comp Neurol* 289, 11–35. <https://doi.org/10.1002/cne.902890103>
- Mariën, P., Ackermann, H., Adamaszek, M., Barwood, C.H.S., Beaton, A., Desmond, J., De Witte, E., Fawcett, A.J., Hertrich, I., Küper, M., Leggio, M., Marvel, C., Molinari, M., Murdoch, B.E., Nicolson, R.I., Schmahmann, J.D., Stoodley, C.J., Thürling, M., Timmann, D., Wouters, E., Ziegler, W., 2014. Consensus paper: Language and the cerebellum: an ongoing enigma. *Cerebellum* 13, 386–410. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0540-5>
- Marien, P., Pickut, B.A., Engelborghs, S., Martin, J.J., De Deyn, P.P., 2001. Phonological agraphia following a focal anterior insulo-opercular infarction. *Neuropsychologia* 39, 845–855. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01\)00006-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)00006-9)
- Mariotti, C., Gellera, C., Rimoldi, M., Mineri, R., Uziel, G., Zorzi, G., Pareyson, D., Piccolo, G., Gambi, D., Piacentini, S., Squitieri, F., Capra, R., Castellotti, B., Di Donato, S., 2004. Ataxia with isolated vitamin E deficiency: neurological phenotype, clinical follow-up and novel mutations in TTPA gene in Italian families. *Neurol Sci* 25, 130–137. <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0246-z>
- Marković, S., Nikolić, M., Kostić, V.S., 1988. Funkcionalna i topografska neuroanatomija. *Nauka*.
- Martelli, A., Puccio, H., 2014. Dysregulation of cellular iron metabolism in Friedreich ataxia: from primary iron-sulfur cluster deficit to mitochondrial iron accumulation. *Front Pharmacol* 5, 130. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00130>

- Martínez-Regueiro, R., Arias, M., Cruz, R., Quintáns, B., Labella-Caballero, T., Pardo, M., Pardo, J., García-Murias, M., Carracedo, A., Sobrido, M.-J., Fernández-Prieto, M., 2020. Cerebellar Cognitive Affective Syndrome in Costa da Morte Ataxia (SCA36). *Cerebellum* 19, 501–509. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01110-0>
- Mascalchi, M., Vella, A., 2012. Magnetic resonance and nuclear medicine imaging in ataxias. *Handb Clin Neurol* 103, 85–110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00004-8>
- Matsusue, E., Fujii, S., Kanasaki, Y., Kaminou, T., Ohama, E., Ogawa, T., 2009. Cerebellar lesions in multiple system atrophy: postmortem MR imaging-pathologic correlations. *AJNR Am J Neuroradiol* 30, 1725–1730. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1662>
- McKay, J.H., Cheshire, W.P., 2018. First symptoms in multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 28, 215–221. <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0500-0>
- Mercadillo, R.E., Galvez, V., Díaz, R., Hernández-Castillo, C.R., Campos-Romo, A., Boll, M.-C., Pasaye, E.H., Fernandez-Ruiz, J., 2014. Parahippocampal gray matter alterations in Spinocerebellar Ataxia Type 2 identified by voxel based morphometry. *J Neurol Sci* 347, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.09.018>
- Middleton, F.A., Strick, P.L., 2001. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J Neurosci* 21, 700–712. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-02-00700.2001>
- Middleton, F.A., Strick, P.L., 1994. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 266, 458–461. <https://doi.org/10.1126/science.7939688>
- Mier, D., Lis, S., Neuthe, K., Sauer, C., Esslinger, C., Gallhofer, B., Kirsch, P., 2010. The involvement of emotion recognition in affective theory of mind. *Psychophysiology* 47, 1028–1039. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01031.x>
- Migliaccio, A.A., Halmagyi, G.M., McGarvie, L.A., Cremer, P.D., 2004. Cerebellar ataxia with bilateral vestibulopathy: description of a syndrome and its characteristic clinical sign. *Brain* 127, 280–293. <https://doi.org/10.1093/brain/awh030>
- Miller, S.A., Dykes, D.D., Polesky, H.F., 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 16, 1215. <https://doi.org/10.1093/nar/16.3.1215>
- Milovanović, A., Westenberger, A., Stanković, I., Tamaš, O., Branković, M., Marjanović, A., Laabs, B.-H., Brand, M., Rajalingam, R., Marras, C., Lohmann, K., Branković, V., Novaković, I., Petrović, I., Svetel, M., Klein, C., Kostić, V.S., Dragašević-Mišković, N., 2024. *ANO10*-Related Spinocerebellar Ataxia: MDSGene Systematic Literature Review and a Romani Case Series. *Mov Disord*. <https://doi.org/10.1002/mds.29729>
- Minnerop, M., Specht, K., Ruhlmann, J., Schimke, N., Abele, M., Weyer, A., Wüllner, U., Klockgether, T., 2007. Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy—a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters. *Neuroimage* 36, 1086–1095. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.028>
- Mioshi, E., Dawson, K., Mitchell, J., Arnold, R., Hodges, J.R., 2006. The Addenbrooke’s Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 21, 1078–1085. <https://doi.org/10.1002/gps.1610>

- Mišković, N.D., Domingo, A., Dobričić, V., Max, C., Braenne, I., Petrović, I., Grütz, K., Pawlack, H., Tournev, I., Kalaydjieva, L., Svetel, M., Lohmann, K., Kostić, V.S., Westenberger, A., 2016. Seemingly dominant inheritance of a recessive *ANO10* mutation in romani families with cerebellar ataxia. *Mov Disord* 31, 1929–1931. <https://doi.org/10.1002/mds.26816>
- Molinari, M., Masciullo, M., Bulgheroni, S., D'Arrigo, S., Riva, D., 2018. Cognitive aspects: sequencing, behavior, and executive functions. *Handb Clin Neurol* 154, 167–180. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00010-2>
- Moreira, M.-C., Koenig, M., 1993. Ataxia with Oculomotor Apraxia Type 2, in: Adam, M.P., Feldman, J., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Gripp, K.W., Amemiya, A. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA).
- Moriarty, A., Cook, A., Hunt, H., Adams, M.E., Cipolotti, L., Giunti, P., 2016. A longitudinal investigation into cognition and disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7. *Orphanet J Rare Dis* 11, 82. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0447-6>
- Moseley, M.L., Benzow, K.A., Schut, L.J., Bird, T.D., Gomez, C.M., Barkhaus, P.E., Blindauer, K.A., Labuda, M., Pandolfo, M., Koob, M.D., Ranum, L.P., 1998. Incidence of dominant spinocerebellar and Friedreich triplet repeats among 361 ataxia families. *Neurology* 51, 1666–1671. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1666>
- Mothersill, O., Knee-Zaska, C., Donohoe, G., 2016. Emotion and Theory of Mind in Schizophrenia—Investigating the Role of the Cerebellum. *Cerebellum* 15, 357–368. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0696-2>
- Moulton, E.A., Elman, I., Pendse, G., Schmahmann, J., Becerra, L., Borsook, D., 2011. Aversion-related circuitry in the cerebellum: responses to noxious heat and unpleasant images. *J Neurosci* 31, 3795–3804. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6709-10.2011>
- Mullis, K., Faloona, F., Scharf, S., Saiki, R., Horn, G., Erlich, H., 1986. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 51 Pt 1, 263–273. <https://doi.org/10.1101/sqb.1986.051.01.032>
- Muzaimi, M.B., Thomas, J., Palmer-Smith, S., Rosser, L., Harper, P.S., Wiles, C.M., Ravine, D., Robertson, N.P., 2004. Population based study of late onset cerebellar ataxia in south east Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 1129–1134. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.014662>
- Namekawa, M., Honda, J., Shimazaki, H., 2015. “Hot cross bun” sign associated with SCA1. *Intern Med* 54, 859–860. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3460>
- Nanetti, L., Sarto, E., Castaldo, A., Magri, S., Mongelli, A., Rossi Sebastiano, D., Canafoglia, L., Grisoli, M., Malaguti, C., Rivieri, F., D'Amico, M.C., Di Bella, D., Franceschetti, S., Mariotti, C., Taroni, F., 2019. *ANO10* mutational screening in recessive ataxia: genetic findings and refinement of the clinical phenotype. *J Neurol* 266, 378–385. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9141-z>
- Nibbeling, E.A.R., Duarri, A., Verschuuren-Bemelmans, C.C., Fokkens, M.R., Karjalainen, J.M., Smeets, C.J.L.M., de Boer-Bergsma, J.J., van der Vries, G., Dooijes, D., Bampi, G.B., van Diemen, C., Brunt, E., Ippel, E., Kremer, B., Vlak, M., Adir, N., Wijmenga, C., van de Warrenburg, B.P.C., Franke, L., Sinke, R.J., Verbeek, D.S., 2017. Exome sequencing and network analysis identifies shared mechanisms underlying spinocerebellar ataxia. *Brain* 140, 2860–2878. <https://doi.org/10.1093/brain/awx251>

- Nieto, A., Correia, R., de Nóbrega, E., Montón, F., Hess, S., Barroso, J., 2012. Cognition in Friedreich ataxia. *Cerebellum* 11, 834–844. <https://doi.org/10.1007/s12311-012-0363-9>
- Nieto, A., Pérez-Flores, J., Corral-Juan, M., Matilla-Dueñas, A., Martínez-Burgallo, F., Montón, F., 2019. Cognitive characterization of SCAR10 caused by a homozygous c.132dupA mutation in the *ANO10* gene. *Neurocase* 25, 195–201. <https://doi.org/10.1080/13554794.2019.1655064>
- Ohyama, T., Nores, W.L., Murphy, M., Mauk, M.D., 2003. What the cerebellum computes. *Trends Neurosci* 26, 222–227. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00054-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00054-7)
- Olchik, M.R., Ayres, A., Ghisi, M., Schuh, A.F.S., Rieder, C.R.M., 2016. The impact of cognitive performance on quality of life in individuals with Parkinson's disease. *Dement Neuropsychol* 10, 303–309. <https://doi.org/10.1590/s1980-5764-2016dn1004008>
- Olivito, G., Lupo, M., Iacobacci, C., Clausi, S., Romano, S., Masciullo, M., Molinari, M., Cercignani, M., Bozzali, M., Leggio, M., 2018. Structural cerebellar correlates of cognitive functions in spinocerebellar ataxia type 2. *J Neurol* 265, 597–606. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8738-6>
- O'Reilly, J.X., Beckmann, C.F., Tomassini, V., Ramnani, N., Johansen-Berg, H., 2010. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb Cortex* 20, 953–965. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp157>
- Orsi, L., D'Agata, F., Caroppo, P., Franco, A., Caglio, M.M., Avidano, F., Manzone, C., Mortara, P., 2011. Neuropsychological picture of 33 spinocerebellar ataxia cases. *J Clin Exp Neuropsychol* 33, 315–325. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.518139>
- Ory, D.S., Ottinger, E.A., Farhat, N.Y., King, K.A., Jiang, X., Weissfeld, L., Berry-Kravis, E., Davidson, C.D., Bianconi, S., Keener, L.A., Rao, R., Soldatos, A., Sidhu, R., Walters, K.A., Xu, X., Thurm, A., Solomon, B., Pavan, W.J., Machielse, B.N., Kao, M., Silber, S.A., McKew, J.C., Brewer, C.C., Vite, C.H., Walkley, S.U., Austin, C.P., Porter, F.D., 2017. Intrathecal 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick disease, type C1: a non-randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet* 390, 1758–1768. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31465-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31465-4)
- Palma, J.-A., Fernandez-Cordon, C., Coon, E.A., Low, P.A., Miglis, M.G., Jaradeh, S., Bhaumik, A.K., Dayalu, P., Urrestarazu, E., Iriarte, J., Biaggioni, I., Kaufmann, H., 2015. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res* 25, 69–75. <https://doi.org/10.1007/s10286-015-0279-9>
- Pandey, S., Garg, H., 2016. Postural & striatal deformities in Parkinson's disease: Are these rare? *Indian J Med Res* 143, 11–17. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.178577>
- Park, J.-Y., Gu, B.-M., Kang, D.-H., Shin, Y.-W., Choi, C.-H., Lee, J.-M., Kwon, J.S., 2010. Integration of cross-modal emotional information in the human brain: an fMRI study. *Cortex* 46, 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.06.008>
- Paulson, H.L., Shakkottai, V.G., Clark, H.B., Orr, H.T., 2017. Polyglutamine spinocerebellar ataxias - from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci* 18, 613–626. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.92>
- Pavlović, D., 2003. Dijagnostički Testovi u Neuropsihologiji (Diagnostic Tests in Neuropsychology).

- Pedroso, J.L., Braga-Neto, P., Felício, A.C., Aquino, C.C.H., Prado, L.B.F. do, Prado, G.F. do, Barsottini, O.G.P., 2011. Sleep disorders in cerebellar ataxias. *Arq Neuropsiquiatr* 69, 253–257. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000200021>
- Pedroso, J.L., França, M.C., Braga-Neto, P., D’Abreu, A., Saraiva-Pereira, M.L., Saute, J.A., Teive, H.A., Caramelli, P., Jardim, L.B., Lopes-Cendes, I., Barsottini, O.G.P., 2013. Nonmotor and extracerebellar features in Machado-Joseph disease: a review. *Mov Disord* 28, 1200–1208. <https://doi.org/10.1002/mds.25513>
- Pellerin, D., Danzi, M.C., Wilke, C., Renaud, M., Fazal, S., Dicaire, M.-J., Scriba, C.K., Ashton, C., Yanick, C., Beijer, D., Rebelo, A., Rocca, C., Jaunmuktane, Z., Sonnen, J.A., Larivière, R., Genís, D., Molina Porcel, L., Choquet, K., Sakalla, R., Provost, S., Robertson, R., Allard-Chamard, X., Tétreault, M., Reiling, S.J., Nagy, S., Nishadham, V., Purushottam, M., Vengalil, S., Bardhan, M., Nalini, A., Chen, Z., Mathieu, J., Massie, R., Chalk, C.H., Lafontaine, A.-L., Evoy, F., Rioux, M.-F., Ragoussis, J., Boycott, K.M., Dubé, M.-P., Duquette, A., Houlden, H., Ravenscroft, G., Laing, N.G., Lamont, P.J., Saporta, M.A., Schüle, R., Schöls, L., La Piana, R., Synofzik, M., Zuchner, S., Brais, B., 2023b. Deep Intronic FGF14 GAA Repeat Expansion in Late-Onset Cerebellar Ataxia. *N Engl J Med* 388, 128–141. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207406>
- Pena, L.D.M., Jiang, Y.-H., Schoch, K., Spillmann, R.C., Walley, N., Stong, N., Rapisardo Horn, S., Sullivan, J.A., McConkie-Rosell, A., Kansagra, S., Smith, E.C., El-Dairi, M., Bellet, J., Keels, M.A., Jasien, J., Kranz, P.G., Noel, R., Nagaraj, S.K., Lark, R.K., Wechsler, D.S.G., Del Gaudio, D., Leung, M.L., Hendon, L.G., Parker, C.C., Jones, K.L., Undiagnosed Diseases Network Members, Goldstein, D.B., Shashi, V., 2018. Looking beyond the exome: a phenotype-first approach to molecular diagnostic resolution in rare and undiagnosed diseases. *Genet Med* 20, 464–469. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.128>
- Penn, D.L., Sanna, L.J., Roberts, D.L., 2008. Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 34, 408–411. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn014>
- Perciavalle, V., Apps, R., Bracha, V., Delgado-García, J.M., Gibson, A.R., Leggio, M., Carrel, A.J., Cerminara, N., Coco, M., Gruart, A., Sánchez-Campusano, R., 2013. Consensus paper: current views on the role of cerebellar interpositus nucleus in movement control and emotion. *Cerebellum* 12, 738–757. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0464-0>
- Pérez-Flores, J., Hernández-Torres, A., Montón, F., Nieto, A., 2020. Health-related quality of life and depressive symptoms in Friedreich ataxia. *Qual Life Res* 29, 413–420. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02311-9>
- Perlman, S., 1993. Hereditary Ataxia Overview, in: Adam, M.P., Feldman, J., Mirzaa, G.M., Pagon, R.A., Wallace, S.E., Bean, L.J., Gripp, K.W., Amemiya, A. (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA).
- Petrovic, I.N., Ling, H., Asi, Y., Ahmed, Z., Kukkle, P.L., Hazrati, L.-N., Lang, A.E., Revesz, T., Holton, J.L., Lees, A.J., 2012. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord* 27, 1186–1190. <https://doi.org/10.1002/mds.25115>
- Pfaff, D.W., 2013. *Neuroscience in the 21st Century*, 1st ed. Springer Science.
- Pfeffer, G., Blakely, E.L., Alston, C.L., Hassani, A., Boggild, M., Horvath, R., Samuels, D.C., Taylor, R.W., Chinnery, P.F., 2012. Adult-onset spinocerebellar ataxia syndromes due to MTATP6 mutations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 883–886. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302568>

- Phillips, J.R., Hewedi, D.H., Eissa, A.M., Moustafa, A.A., 2015. The cerebellum and psychiatric disorders. *Front Public Health* 3, 66. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00066>
- Pierpaoli, C., Jezzard, P., Basser, P.J., Barnett, A., Di Chiro, G., 1996. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 201, 637–648. <https://doi.org/10.1148/radiology.201.3.8939209>
- Polo, J.M., Calleja, J., Combarros, O., Berciano, J., 1991. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 114 ( Pt 2), 855–866. <https://doi.org/10.1093/brain/114.2.855>
- Pulst, S.M., Nechiporuk, A., Nechiporuk, T., Gispert, S., Chen, X.N., Lopes-Cendes, I., Pearlman, S., Starkman, S., Orozco-Diaz, G., Lunkes, A., DeJong, P., Rouleau, G.A., Auburger, G., Korenberg, J.R., Figueroa, C., Sahba, S., 1996. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. *Nat Genet* 14, 269–276. <https://doi.org/10.1038/ng1196-269>
- Rafehi, H., Read, J., Szmulewicz, D.J., Davies, K.C., Snell, P., Fearnley, L.G., Scott, L., Thomsen, M., Gillies, G., Pope, K., Bennett, M.F., Munro, J.E., Ngo, K.J., Chen, L., Wallis, M.J., Butler, E.G., Kumar, K.R., Wu, K.H., Tomlinson, S.E., Tisch, S., Malhotra, A., Lee-Archer, M., Dolzhenko, E., Eberle, M.A., Roberts, L.J., Fogel, B.L., Brüggemann, N., Lohmann, K., Delatycki, M.B., Bahlo, M., Lockhart, P.J., 2023. An intronic GAA repeat expansion in FGF14 causes the autosomal-dominant adult-onset ataxia SCA50/ATX-FGF14. *Am J Hum Genet* 110, 105–119. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.11.015>
- Raggi, A., Bella, R., Pennisi, G., Neri, W., Ferri, R., 2013. Sleep disorders in Parkinson’s disease: a narrative review of the literature. *Rev Neurosci* 24, 279–291. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0002>
- Ravizza, S.M., McCormick, C.A., Schlerf, J.E., Justus, T., Ivry, R.B., Fiez, J.A., 2006. Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain* 129, 306–320. <https://doi.org/10.1093/brain/awh685>
- Reich, S.G., 2003. The cold hands sign in MSA. Multiple system atrophy. *Neurology* 60, 719. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000028966.13979.ac>
- Reiman, E.M., Raichle, M.E., Robins, E., Mintun, M.A., Fusselman, M.J., Fox, P.T., Price, J.L., Hackman, K.A., 1989. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 46, 493–500. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810060013003>
- Rentiya, Z.S., Jung, B.C., Bae, J., Liszewski, C.M., Fishman, A., Du, A.X., Margolis, R.L., Ying, S.H., 2018. Selective Patterns of Cognitive Impairment in Spinocerebellar Ataxia Type 6 and Idiopathic Late-Onset Cerebellar Ataxia. *Arch Clin Neuropsychol* 33, 427–436. <https://doi.org/10.1093/arclin/acx077>
- Revuelta, G.J., Benatar, M., Freeman, A., Wichmann, T., Jinnah, H.A., DeLong, M.R., Factor, S.A., 2012. Clinical subtypes of anterocollis in parkinsonian syndromes. *J Neurol Sci* 315, 100–103. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.11.017>
- Rezende, T.J.R., Martinez, A.R.M., Faber, I., Giroto, K., Pedroso, J.L., Barsottini, O.G., Lopes-Cendes, I., Cendes, F., Faria, A.V., França, M.C., 2017. Structural signature of classical versus late-onset friedreich’s ataxia by Multimodality brain MRI. *Hum Brain Mapp* 38, 4157–4168. <https://doi.org/10.1002/hbm.23655>
- Riva, D., Annunziata, S., Contarino, V., Erbetta, A., Aquino, D., Bulgheroni, S., 2013. Gray matter reduction in the vermis and CRUS-II is associated with social and interaction deficits in low-

functioning children with autistic spectrum disorders: a VBM-DARTEL Study. *Cerebellum* 12, 676–685. <https://doi.org/10.1007/s12311-013-0469-8>

Riva, D., Giorgi, C., 2000a. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain* 123 ( Pt 5), 1051–1061. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.1051>

Rizzo, G., Tonon, C., Valentino, M.L., Manners, D., Fortuna, F., Gellera, C., Pini, A., Ghezzi, A., Baruzzi, A., Testa, C., Malucelli, E., Barbiroli, B., Carelli, V., Lodi, R., 2011. Brain diffusion-weighted imaging in Friedreich's ataxia. *Mov Disord* 26, 705–712. <https://doi.org/10.1002/mds.23518>

Roeske, S., Filla, I., Heim, S., Amunts, K., Helmstaedter, C., Wüllner, U., Wagner, M., Klockgether, T., Minnerop, M., 2013. Progressive cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3. *Mov Disord* 28, 1435–1438. <https://doi.org/10.1002/mds.25512>

Roldan Gerschovich, E., Cerquetti, D., Tenca, E., Leiguarda, R., 2011. The impact of bilateral cerebellar damage on theory of mind, empathy and decision making. *Neurocase* 17, 270–275. <https://doi.org/10.1080/13554791003730618>

Rolfs, A., Koeppen, A.H., Bauer, I., Bauer, P., Buhlmann, S., Topka, H., Schöls, L., Riess, O., 2003. Clinical features and neuropathology of autosomal dominant spinocerebellar ataxia (SCA17). *Ann Neurol* 54, 367–375. <https://doi.org/10.1002/ana.10676>

Rosenthal, L.S., 2022. Neurodegenerative Cerebellar Ataxia. *Continuum (Minneapolis)* 28, 1409–1434. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001180>

Rossi, M., Anheim, M., Durr, A., Klein, C., Koenig, M., Synofzik, M., Marras, C., van de Warrenburg, B.P., International Parkinson and Movement Disorder Society Task Force on Classification and Nomenclature of Genetic Movement Disorders, 2018. The genetic nomenclature of recessive cerebellar ataxias. *Mov Disord* 33, 1056–1076. <https://doi.org/10.1002/mds.27415>

Rota, S., Marchina, E., Todeschini, A., Nanetti, L., Rinaldi, F., Vanotti, A., Mariotti, C., Padovani, A., Filosto, M., 2014. Very late-onset friedreich ataxia with laryngeal dystonia. *Case Rep Neurol* 6, 287–290. <https://doi.org/10.1159/000370062>

Rottnek, M., Riggio, S., Byne, W., Sano, M., Margolis, R.L., Walker, R.H., 2008. Schizophrenia in a patient with spinocerebellar ataxia 2: coincidence of two disorders or a neurodegenerative disease presenting with psychosis? *Am J Psychiatry* 165, 964–967. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020285>

Ruano, L., Melo, C., Silva, M.C., Coutinho, P., 2014. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 42, 174–183. <https://doi.org/10.1159/000358801>

Rummey, C., Harding, I.H., Delatycki, M.B., Tai, G., Rezende, T., Corben, L.A., 2022. Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS. *Ann Clin Transl Neurol* 9, 2041–2046. <https://doi.org/10.1002/acn3.51686>

Sajjadi, S.A., Acosta-Cabronero, J., Patterson, K., Diaz-de-Grenu, L.Z., Williams, G.B., Nestor, P.J., 2013. Diffusion tensor magnetic resonance imaging for single subject diagnosis in neurodegenerative diseases. *Brain* 136, 2253–2261. <https://doi.org/10.1093/brain/awt118>



- Sanger, F., Nicklen, S., Coulson, A.R., 1977. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74, 5463–5467. <https://doi.org/10.1073/pnas.74.12.5463>
- Santangelo, G., Cuoco, S., Picillo, M., Erro, R., Squillante, M., Volpe, G., Cozzolino, A., Cicarelli, G., Barone, P., Pellecchia, M.T., 2020. Evolution of neuropsychological profile in motor subtypes of multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 70, 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.010>
- Sayah, S., Rotgé, J.-Y., Francisque, H., Gargiulo, M., Czernecki, V., Justo, D., Lahlou-Laforet, K., Hahn, V., Pandolfo, M., Pelissolo, A., Fossati, P., Durr, A., 2018. Personality and Neuropsychological Profiles in Friedreich Ataxia. *Cerebellum* 17, 204–212. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0890-5>
- Schmahmann, J.D., 2019. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett* 688, 62–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>
- Schmahmann, J.D., 2010. The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychol Rev* 20, 236–260. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9142-x>
- Schmahmann, J.D., 2004. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16, 367–378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>
- Schmahmann, J.D., 1998. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends Cogn Sci* 2, 362–371. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(98\)01218-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01218-2)
- Schmahmann, J.D., 1996. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum Brain Mapp* 4, 174–198. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:3<174::AID-HBM3>3.0.CO;2-0)
- Schmahmann, J.D., 1991. An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch Neurol* 48, 1178–1187. <https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530230086029>
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., 1997. The cerebrocerebellar system. *Int Rev Neurobiol* 41, 31–60. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(08\)60346-3](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(08)60346-3)
- Schmahmann, J.D., Pandya, D.N., 1989. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 289, 53–73. <https://doi.org/10.1002/cne.902890105>
- Schmahmann, J.D., Sherman, J.C., 1998. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 121 ( Pt 4), 561–579. <https://doi.org/10.1093/brain/121.4.561>
- Schmahmann, J.D., Weilburg, J.B., Sherman, J.C., 2007. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum* 6, 254–267. <https://doi.org/10.1080/14734220701490995>
- Schmitz-Hübsch, T., Coudert, M., Bauer, P., Giunti, P., Globas, C., Baliko, L., Filla, A., Mariotti, C., Rakowicz, M., Charles, P., Ribai, P., Szymanski, S., Infante, J., van de Warrenburg, B.P.C., Dürr, A., Timmann, D., Boesch, S., Fancellu, R., Rola, R., Depondt, C., Schöls, L., Zdienicka, E., Kang, J.-S., Döhlinger, S., Kremer, B., Stephenson, D.A., Melegh, B., Pandolfo, M., di Donato, S., du Montcel, S.T., Klockgether, T., 2008a. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 71, 982–989. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000325057.33666.72>
- Schmitz-Hübsch, T., Coudert, M., Giunti, P., Globas, C., Baliko, L., Fancellu, R., Mariotti, C., Filla, A., Rakowicz, M., Charles, P., Ribai, P., Szymanski, S., Infante, J., van de Warrenburg, B.P.C., Dürr,

A., Timmann, D., Boesch, S., Rola, R., Depondt, C., Schöls, L., Zdzienicka, E., Kang, J.-S., Ratzka, S., Kremer, B., Schulz, J.B., Klopstock, T., Melegh, B., du Montcel, S.T., Klockgether, T., 2010. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia--results from a European multicenter study. *Mov Disord* 25, 587–595. <https://doi.org/10.1002/mds.22740>

Schmitz-Hübsch, T., Coudert, M., Tezenas du Montcel, S., Giunti, P., Labrum, R., Dürr, A., Ribai, P., Charles, P., Linnemann, C., Schöls, L., Rakowicz, M., Rola, R., Zdzienicka, E., Fancellu, R., Mariotti, C., Baliko, L., Melegh, B., Filla, A., Salvatore, E., van de Warrenburg, B.P.C., Szymanski, S., Infante, J., Timmann, D., Boesch, S., Depondt, C., Kang, J.-S., Schulz, J.B., Klopstock, T., Lossnitzer, N., Löwe, B., Frick, C., Rottländer, D., Schlaepfer, T.E., Klockgether, T., 2011. Depression comorbidity in spinocerebellar ataxia. *Mov Disord* 26, 870–876. <https://doi.org/10.1002/mds.23698>

Schmitz-Hübsch, T., du Montcel, S.T., Baliko, L., Berciano, J., Boesch, S., Depondt, C., Giunti, P., Globas, C., Infante, J., Kang, J.-S., Kremer, B., Mariotti, C., Melegh, B., Pandolfo, M., Rakowicz, M., Ribai, P., Rola, R., Schöls, L., Szymanski, S., van de Warrenburg, B.P., Dürr, A., Klockgether, T., Fancellu, R., 2006. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 66, 1717–1720. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92>

Schmitz-Hübsch, T., Giunti, P., Stephenson, D.A., Globas, C., Baliko, L., Saccà, F., Mariotti, C., Rakowicz, M., Szymanski, S., Infante, J., van de Warrenburg, B.P.C., Timmann, D., Fancellu, R., Rola, R., Depondt, C., Schöls, L., Zdzienicka, E., Kang, J.-S., Döhlinger, S., Kremer, B., Melegh, B., Filla, A., Klockgether, T., 2008b. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology* 71, 486–492. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324863.76290.19>

Schnell, K., Bluschke, S., Konradt, B., Walter, H., 2011. Functional relations of empathy and mentalizing: an fMRI study on the neural basis of cognitive empathy. *Neuroimage* 54, 1743–1754. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.024>

Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T., Riess, O., 2004a. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 3, 291–304. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00737-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00737-9)

Schöls, L., Bauer, P., Schmidt, T., Schulte, T., Riess, O., 2004b. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 3, 291–304. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00737-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00737-9)

Schöls, L., Szymanski, S., Peters, S., Przuntek, H., Epplen, J.T., Hardt, C., Riess, O., 2000. Genetic background of apparently idiopathic sporadic cerebellar ataxia. *Hum Genet* 107, 132–137. <https://doi.org/10.1007/s004390000346>

Schrag, A., Geser, F., Stampfer-Kountchev, M., Seppi, K., Sawires, M., Köllensperger, M., Scherfler, C., Quinn, N., Pellecchia, M.T., Barone, P., Del Sorbo, F., Albanese, A., Ostergaard, K., Dupont, E., Cardozo, A., Tolosa, E., Nilsson, C.F., Widner, H., Lindvall, O., Giladi, N., Gurevich, T., Daniels, C., Deuschl, G., Coelho, M., Sampaio, C., Abele, M., Klockgether, T., Schimke, N., Eggert, K.M., Oertel, W., Djaldetti, R., Colosimo, C., Meco, G., Poewe, W., Wenning, G.K., European MSA-Study Group, 2006. Health-related quality of life in multiple system atrophy. *Mov Disord* 21, 809–815. <https://doi.org/10.1002/mds.20808>

Schuelke, M., Mayatepek, E., Inter, M., Becker, M., Pfeiffer, E., Speer, A., Hübner, C., Finckh, B., 1999. Treatment of ataxia in isolated vitamin E deficiency caused by alpha-tocopherol transfer protein deficiency. *J Pediatr* 134, 240–244. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70424-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70424-5)

- Schulz, J.B., Borkert, J., Wolf, S., Schmitz-Hübsch, T., Rakowicz, M., Mariotti, C., Schöls, L., Timmann, D., van de Warrenburg, B., Dürr, A., Pandolfo, M., Kang, J.-S., Mandly, A.G., Nägele, T., Grisoli, M., Boguslawska, R., Bauer, P., Klockgether, T., Hauser, T.-K., 2010. Visualization, quantification and correlation of brain atrophy with clinical symptoms in spinocerebellar ataxia types 1, 3 and 6. *Neuroimage* 49, 158–168. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.07.027>
- Scott, R.B., Stoodley, C.J., Anslow, P., Paul, C., Stein, J.F., Sugden, E.M., Mitchell, C.D., 2001. Lateralized cognitive deficits in children following cerebellar lesions. *Dev Med Child Neurol* 43, 685–691. <https://doi.org/10.1017/s0012162201001232>
- Selvadurai, L.P., Harding, I.H., Corben, L.A., Stagnitti, M.R., Storey, E., Egan, G.F., Delatycki, M.B., Georgiou-Karistianis, N., 2016. Cerebral and cerebellar grey matter atrophy in Friedreich ataxia: the IMAGE-FRDA study. *J Neurol* 263, 2215–2223. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8252-7>
- Shakkottai, V.G., Fogel, B.L., 2013. Clinical neurogenetics: autosomal dominant spinocerebellar ataxia. *Neurol Clin* 31, 987–1007. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2013.04.006>
- Shemesh, A.A., Zee, D.S., 2019. Eye Movement Disorders and the Cerebellum. *J Clin Neurophysiol* 36, 405–414. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000579>
- Shy, G.M., Drager, G.A., 1960. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 2, 511–527. <https://doi.org/10.1001/archneur.1960.03840110025004>
- Siegal, M., Varley, R., 2002. Neural systems involved in “theory of mind.” *Nat Rev Neurosci* 3, 463–471. <https://doi.org/10.1038/nrn844>
- Silveri, M.C., 2021. Contribution of the Cerebellum and the Basal Ganglia to Language Production: Speech, Word Fluency, and Sentence Construction-Evidence from Pathology. *Cerebellum* 20, 282–294. <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01207-6>
- Singer, T., Seymour, B., O’Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., Frith, C.D., 2004. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303, 1157–1162. <https://doi.org/10.1126/science.1093535>
- Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., Mackay, C.E., Watkins, K.E., Ciccarelli, O., Cader, M.Z., Matthews, P.M., Behrens, T.E.J., 2006. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31, 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Snider, R.S., Maiti, A., 1976. Cerebellar contributions to the Papez circuit. *J Neurosci Res* 2, 133–146. <https://doi.org/10.1002/jnr.490020204>
- Sokolov, A.A., Gharabaghi, A., Tatagiba, M.S., Pavlova, M., 2010. Cerebellar engagement in an action observation network. *Cereb Cortex* 20, 486–491. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp117>
- Sonni, A., Kurdziel, L.B.F., Baran, B., Spencer, R.M.C., 2014. The effects of sleep dysfunction on cognition, affect, and quality of life in individuals with cerebellar ataxia. *J Clin Sleep Med* 10, 535–543. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3706>
- Specht, K., Minnerop, M., Abele, M., Reul, J., Wüllner, U., Klockgether, T., 2003. In vivo voxel-based morphometry in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Arch Neurol* 60, 1431–1435. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.10.1431>

- Specht, K., Minnerop, M., Müller-Hübenthal, J., Klockgether, T., 2005. Voxel-based analysis of multiple-system atrophy of cerebellar type: complementary results by combining voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry. *Neuroimage* 25, 287–293. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.022>
- Stankovic, I., Krismer, F., Jesic, A., Antonini, A., Benke, T., Brown, R.G., Burn, D.J., Holton, J.L., Kaufmann, H., Kostic, V.S., Ling, H., Meissner, W.G., Poewe, W., Semnic, M., Seppi, K., Takeda, A., Weintraub, D., Wenning, G.K., Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group, 2014. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord* 29, 857–867. <https://doi.org/10.1002/mds.25880>
- Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., Robinson, R.G., 1992. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4, 134–139. <https://doi.org/10.1176/jnp.4.2.134>
- Stefanescu, M.R., Dohnalek, M., Maderwald, S., Thürling, M., Minnerop, M., Beck, A., Schlamann, M., Diedrichsen, J., Ladd, M.E., Timmann, D., 2015. Structural and functional MRI abnormalities of cerebellar cortex and nuclei in SCA3, SCA6 and Friedreich's ataxia. *Brain* 138, 1182–1197. <https://doi.org/10.1093/brain/awv064>
- Stoodley, C.J., 2012. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum* 11, 352–365. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0260-7>
- Stoodley, C.J., Limperopoulos, C., 2016. Structure-function relationships in the developing cerebellum: Evidence from early-life cerebellar injury and neurodevelopmental disorders. *Semin Fetal Neonatal Med* 21, 356–364. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.010>
- Stoodley, C.J., MacMore, J.P., Makris, N., Sherman, J.C., Schmahmann, J.D., 2016. Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *Neuroimage Clin* 12, 765–775. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.10.013>
- Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D., 2010. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* 46, 831–844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>
- Stoodley, C.J., Schmahmann, J.D., 2009. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroimage* 44, 489–501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.08.039>
- Stoodley, C.J., Valera, E.M., Schmahmann, J.D., 2012. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage* 59, 1560–1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
- Subramony, S.H., Filla, A., 2001. Autosomal dominant spinocerebellar ataxias ad infinitum? *Neurology* 56, 287–289. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.3.287>
- Sullivan, R., Yau, W.Y., O'Connor, E., Houlden, H., 2019. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol* 266, 533–544. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
- Synofzik, M., Beetz, C., Bauer, C., Bonin, M., Sanchez-Ferrero, E., Schmitz-Hübsch, T., Wüllner, U., Nägele, T., Riess, O., Schöls, L., Bauer, P., 2011. Spinocerebellar ataxia type 15: diagnostic assessment, frequency, and phenotypic features. *J Med Genet* 48, 407–412. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.087023>

- Synofzik, M., Németh, A.H., 2018. Recessive ataxias. *Handb Clin Neurol* 155, 73–89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00005-6>
- Synofzik, M., Puccio, H., Mochel, F., Schöls, L., 2019. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias: Paving the Way toward Targeted Molecular Therapies. *Neuron* 101, 560–583. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.049>
- Szmulewicz, D.J., McLean, C.A., MacDougall, H.G., Roberts, L., Storey, E., Halmagyi, G.M., 2014. CANVAS an update: clinical presentation, investigation and management. *J Vestib Res* 24, 465–474. <https://doi.org/10.3233/VES-140536>
- Tamaš, O., Kostić, M., Kačar, A., Stefanova, E., Đokić, B.S., Stanisavljević, D., Milovanović, A., Đorđević, M., Glumbić, N., Dragašević-Mišković, N., 2021. Social Cognition in Patients With Cerebellar Neurodegenerative Disorders. *Front Syst Neurosci* 15, 664223. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.664223>
- Tamaš, O., Marić, G., Kostić, M., Milovanović, A., Đurđević, K., Salak Đokić, B., Stefanova, E., Pekmezović, T., Dragašević-Mišković, N., 2023. The Impact of Demographic and Clinical Factors on the Quality of Life in Patients with Neurodegenerative Cerebellar Ataxias. *Brain Sci* 14, 1. <https://doi.org/10.3390/brainsci14010001>
- Tavano, A., Grasso, R., Gagliardi, C., Triulzi, F., Bresolin, N., Fabbro, F., Borgatti, R., 2007. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain* 130, 2646–2660. <https://doi.org/10.1093/brain/awm201>
- 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., Durr, A., 2012. Factors influencing disease progression in autosomal dominant cerebellar ataxia and spastic paraplegia. *Arch Neurol* 69, 500–508. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.2713>
- Tison, F., Wenning, G.K., Volonte, M.A., Poewe, W.R., Henry, P., Quinn, N.P., 1996. Pain in multiple system atrophy. *J Neurol* 243, 153–156. <https://doi.org/10.1007/BF02444007>
- Tohgi, H., Takahashi, S., Chiba, K., Hirata, Y., 1993. Cerebellar infarction. Clinical and neuroimaging analysis in 293 patients. The Tohoku Cerebellar Infarction Study Group. *Stroke* 24, 1697–1701. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.11.1697>
- Torrens, L., Burns, E., Stone, J., Graham, C., Wright, H., Summers, D., Sellar, R., Porteous, M., Warner, J., Zeman, A., 2008. Spinocerebellar ataxia type 8 in Scotland: frequency, neurological, neuropsychological and neuropsychiatric findings. *Acta Neurol Scand* 117, 41–48. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00904.x>
- Traschütz, A., Adarmes-Gomez, A.D., Anheim, M., Baets, J., Falkenburger, B.H., Gburek-Augustat, J., Doss, S., Kamm, C., Klivenyi, P., Grobe-Einsler, M., Klopstock, T., Minnerop, M., Münchau, A., Pane, C., Renaud, M., Santorelli, F.M., Schöls, L., Timmann, D., Vielhaber, S., Haack, T.B., van de Warrenburg, B.P., Zanni, G., Synofzik, M., 2023. Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias in Europe: Frequency, Onset, and Severity in 677 Patients. *Mov Disord* 38, 1109–1112. <https://doi.org/10.1002/mds.29397>
- Trikamji, B., Singh, P., Mishra, S., 2015. Spinocerebellar ataxia-10 with paranoid schizophrenia. *Ann Indian Acad Neurol* 18, 93–95. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.144285>

- Tsuji, S., 2012. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Handb Clin Neurol* 103, 587–594. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00041-3>
- Tsuji, S., Onodera, O., Goto, J., Nishizawa, M., Study Group on Ataxic Diseases, 2008. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 7, 189–197. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0028-x>
- Turner, B.M., Paradiso, S., Marvel, C.L., Pierson, R., Boles Ponto, L.L., Hichwa, R.D., Robinson, R.G., 2007. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia* 45, 1331–1341. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.023>
- Unverdi, M., Alsayouri, K., 2024. Neuroanatomy, Cerebellar Dysfunction, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- van de Warrenburg, B.P.C., Hendriks, H., Dürr, A., van Zuijlen, M.C.A., Stevanin, G., Camuzat, A., Sinke, R.J., Brice, A., Kremer, B.P.H., 2005. Age at onset variance analysis in spinocerebellar ataxias: a study in a Dutch-French cohort. *Ann Neurol* 57, 505–512. <https://doi.org/10.1002/ana.20424>
- van Gaalen, J., de Swart, B.J.M., Oostveen, J., Knuijt, S., van de Warrenburg, B.P.C., Kremer, B.H.P.H., 2014. Language impairment in cerebellar ataxia. *Mov Disord* 29, 1307–1312. <https://doi.org/10.1002/mds.25854>
- Van Overwalle, F., Baetens, K., Mariën, P., Vandekerckhove, M., 2014. Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies. *Neuroimage* 86, 554–572. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.033>
- Van Overwalle, F., D’aes, T., Mariën, P., 2015. Social cognition and the cerebellum: A meta-analytic connectivity analysis. *Hum Brain Mapp* 36, 5137–5154. <https://doi.org/10.1002/hbm.23002>
- Velázquez-Pérez, L., Seifried, C., Santos-Falcón, N., Abele, M., Ziemann, U., Almaguer, L.E., Martínez-Góngora, E., Sánchez-Cruz, G., Canales, N., Pérez-González, R., Velázquez-Manresa, M., Viebahn, B., von Stuckrad-Barre, S., Fetter, M., Klockgether, T., Auburger, G., 2004. Saccade velocity is controlled by polyglutamine size in spinocerebellar ataxia 2. *Ann Neurol* 56, 444–447. <https://doi.org/10.1002/ana.20220>
- Velly, A.M., Mohit, S., 2018. Epidemiology of pain and relation to psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 87, 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.05.012>
- Vermeer, S., Hoischen, A., Meijer, R.P.P., Gilissen, C., Neveling, K., Wieskamp, N., de Brouwer, A., Koenig, M., Anheim, M., Assoum, M., Drouot, N., Todorovic, S., Milic-Rasic, V., Lochmüller, H., Stevanin, G., Goizet, C., David, A., Durr, A., Brice, A., Kremer, B., van de Warrenburg, B.P.C., Schijvenaars, M.M.V.A.P., Heister, A., Kwint, M., Arts, P., van der Wijst, J., Veltman, J., Kamsteeg, E.-J., Scheffer, H., Knoers, N., 2010. Targeted next-generation sequencing of a 12.5 Mb homozygous region reveals *ANO10* mutations in patients with autosomal-recessive cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 87, 813–819. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.10.015>
- Vieira Karuta, S.C., Raskin, S., de Carvalho Neto, A., Gasparetto, E.L., Doring, T., Teive, H.A.G., 2015. Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics analysis in Friedreich’s ataxia patients. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 504–508. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.02.021>
- Villanueva-Haba, V., Garcés-Sánchez, M., Bataller, L., Palau, F., Vilchez, J., 2001. [Neuroimaging study with morphometric analysis of hereditary and idiopathic ataxia]. *Neurologia* 16, 105–111.

- Visser, M., Marinus, J., Stiggelbout, A.M., Van Hilten, J.J., 2004. Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson's disease: the SCOPA-AUT. *Mov Disord* 19, 1306–1312. <https://doi.org/10.1002/mds.20153>
- Völlm, B.A., Taylor, A.N.W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J.F.W., Elliott, R., 2006. Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage* 29, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.022>
- Voogd, J., Koehler, P.J., 2018. Historic notes on anatomic, physiologic, and clinical research on the cerebellum. *Handb Clin Neurol* 154, 3–26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63956-1.00001-1>
- Wallesch, C.W., Horn, A., 1990. Long-term effects of cerebellar pathology on cognitive functions. *Brain Cogn* 14, 19–25. [https://doi.org/10.1016/0278-2626\(90\)90057-u](https://doi.org/10.1016/0278-2626(90)90057-u)
- Wang, P.-S., Wu, H.-M., Lin, C.-P., Soong, B.-W., 2011. Use of diffusion tensor imaging to identify similarities and differences between cerebellar and Parkinsonism forms of multiple system atrophy. *Neuroradiology* 53, 471–481. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0757-7>
- Wang, S.S.-H., Kloth, A.D., Badura, A., 2014. The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron* 83, 518–532. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.07.016>
- Watanabe, H., Fukatsu, H., Katsuno, M., Sugiura, M., Hamada, K., Okada, Y., Hirayama, M., Ishigaki, T., Sobue, G., 2004. Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy: NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 103–109.
- Watanabe, H., Saito, Y., Terao, S., Ando, T., Kachi, T., Mukai, E., Aiba, I., Abe, Y., Tamakoshi, A., Doyu, M., Hirayama, M., Sobue, G., 2002. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 125, 1070–1083. <https://doi.org/10.1093/brain/awf117>
- Waters, M.F., Pulst, S.M., 2008. Sca13. *Cerebellum* 7, 165–169. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0039-7>
- Watson, T.C., Becker, N., Apps, R., Jones, M.W., 2014. Back to front: cerebellar connections and interactions with the prefrontal cortex. *Front Syst Neurosci* 8, 4. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00004>
- Weber, N., Buchholz, M., Rädke, A., Faber, J., Schmitz-Hübsch, T., Jacobi, H., Klockgether, T., Hoffmann, W., Michalowsky, B., EUROSCA study group, ESMI study group, 2024. Factors Influencing Health-Related Quality of Life of Patients with Spinocerebellar Ataxia. *Cerebellum*. <https://doi.org/10.1007/s12311-024-01657-2>
- Wechsler, D., 1987. Wechsler Memory Scale-revised Manual.
- Weiss, D., Mielke, C., Wächter, T., Bender, B., Liscic, R.M., Scholten, M., Naros, G., Plewnia, C., Gharabaghi, A., Krüger, R., 2015. Long-term outcome of deep brain stimulation in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 21, 310–313. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.12.015>
- Wenning, G.K., Ben Shlomo, Y., Magalhães, M., Daniel, S.E., Quinn, N.P., 1994. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 117 ( Pt 4), 835–845. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.835>

Wenning, G.K., Geser, F., Krismer, F., Seppi, K., Duerr, S., Boesch, S., Köllensperger, M., Goebel, G., Pfeiffer, K.P., Barone, P., Pellecchia, M.T., Quinn, N.P., Koukouni, V., Fowler, C.J., Schrag, A., Mathias, C.J., Giladi, N., Gurevich, T., Dupont, E., Ostergaard, K., Nilsson, C.F., Widner, H., Oertel, W., Eggert, K.M., Albanese, A., del Sorbo, F., Tolosa, E., Cardozo, A., Deuschl, G., Hellriegel, H., Klockgether, T., Dodel, R., Sampaio, C., Coelho, M., Djaldetti, R., Melamed, E., Gasser, T., Kamm, C., Meco, G., Colosimo, C., Rascol, O., Meissner, W.G., Tison, F., Poewe, W., European Multiple System Atrophy Study Group, 2013. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 12, 264–274. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70327-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70327-7)

Wenning, G.K., Scherfler, C., Granata, R., Bösch, S., Verny, M., Chaudhuri, K.R., Jellinger, K., Poewe, W., Litvan, I., 1999. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 620–623. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.5.620>

Wexler, E., Fogel, B.L., 2011. New-onset psychosis in a patient with spinocerebellar ataxia type 10. *Am J Psychiatry* 168, 1339–1340. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11050737>

Wilson, C.L., Fahey, M.C., Corben, L.A., Collins, V.R., Churchyard, A.J., Lamont, P.J., Delatycki, M.B., 2007. Quality of life in Friedreich ataxia: what clinical, social and demographic factors are important? *Eur J Neurol* 14, 1040–1047. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01881.x>

Wolfson, D., Reitan, R.M., 1995. Cross-validation of the General Neuropsychological Deficit Scale (GNDS). *Arch Clin Neuropsychol* 10, 125–131.

Yang, H., Wang, N., Luo, X., Lv, H., Liu, H., Li, Y., Fan, G., 2019. Cerebellar atrophy and its contribution to motor and cognitive performance in multiple system atrophy. *Neuroimage Clin* 23, 101891. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101891>

Zanigni, S., Evangelisti, S., Testa, C., Manners, D.N., Calandra-Buonaura, G., Guarino, M., Gabellini, A., Gramegna, L.L., Giannini, G., Sambati, L., Cortelli, P., Lodi, R., Tonon, C., 2017. White matter and cortical changes in atypical parkinsonisms: A multimodal quantitative MR study. *Parkinsonism Relat Disord* 39, 44–51. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.03.001>

Zanni, G., Bertini, E., 2018. X-linked ataxias. *Handb Clin Neurol* 155, 175–189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64189-2.00011-1>

Zhang, L., McFarland, K.N., Subramony, S.H., Heilman, K.M., Ashizawa, T., 2017. SPG7 and Impaired Emotional Communication. *Cerebellum* 16, 595–598. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0818-5>

Zhang, L.-Y., Cao, B., Zou, Y.-T., Wei, Q.-Q., Ou, R.-W., Zhao, B., Wu, Y., Shang, H.-F., 2018. Depression and anxiety in multiple system atrophy. *Acta Neurol Scand* 137, 33–37. <https://doi.org/10.1111/ane.12804>

Zhuchenko, O., Bailey, J., Bonnen, P., Ashizawa, T., Stockton, D.W., Amos, C., Dobyns, W.B., Subramony, S.H., Zoghbi, H.Y., Lee, C.C., 1997. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 15, 62–69. <https://doi.org/10.1038/ng0197-62>



## Lista skraćenica

- ACE-R – revidirana verzija Adenbrooks-ovog testa
- AD – autozomno dominantno
- ADHD – hiperkinetski poremećaji
- AICA – prednja inferiorna cerebelarna arterija
- ALD – adrenoleukodistrofija
- ALS – amiotrofična lateralna skleroza
- ANA – anti-nuklearna antitela
- ANCA – anti-neutrofilna citoplazmatska antitela
- ANCOVA – analiza kovarijanse
- ANOVA – analiza varijanse
- ANO10 – ANO10 mutacija
- AOA – ataksija sa okulomotornom apraksijom
- AOA1 – ataksija sa okulomotnom apraksijom tip 1
- AOA2 – ataksija sa okulomotornom apraksijom tip 2
- APA – antiparijetalna antitela
- AR – autozomno recesivno
- ARCA – autozomno recesivna cerebelarna ataksija
- ARSACS – autozomno recesivna spastična ataksija – Šarlevoa-Sagne (Charlevoix-Saguenay)
- AS – Modifikovana skala za procenu apatije (*Apathy Scale*)
- ASA – ataksija sa sideroblastnom anemijom
- ASD – poremećaj iz spektra autizma
- ASO – antisens oligonukleotidi
- AT i ATX ATM – ataksija teleangiektazija
- Av – prosek
- AVED – ataksija sa nedostatkom vitamina E
- axD – aksijalna difuzivnost
- BM – bela masa
- BMI – indeks telesne mase
- BNT – Bostonski testa imenovanja (*Boston Naming Test*)
- BP – telesni bol
- CAG – citozina, adenin, guanin
- CAMRQ – cerebelarna ataksija, mentalna retardacija i disekvilibrirani sindrom
- CANVAS – cerebelarna ataksija sa neuropatijom i sindromom vestibularne arefleksije
- CBT – kognitivna bihevioralna terapija
- CCA – kortiko-cerebelarna atrofija
- CCAS – cerebelarni kognitivni afektivni sindrom
- CCD – *charge-coupled device*
- CCFS – Kompozitni skor za procenu težine ataksija (*Composite Cerebellar Functional Severity Score*)
- CD cerebelarna oboljenja (*cerebellar disorders*)
- CDG – kongenitalni poremećaj glikozilacije
- CMS – cerebelarni motorni sindrom
- CMV – Citomegalovirus
- CNS – centralni nervni sistem

- CNV – varijacija broja kopija
- CRP – C-reaktivni protein
- CT – kompjuterizovana tomografija (*computed tomography*)
- CTX – cerebrotendinozna ksantomatoza
- CVS – cerebelovestibularni sindrom
- DaT scan – *Dopamine Transporter Scan*
- DBS – duboka moždana stimulacija (*Deep Brain Stimulation*)
- DCA – degenerativne cerebelarne ataksije
- DNK – dezoksiribonukleinska kiselina
- DOT – Test ređanja brojeva
- DRPLA – dentatorubropalidoluzijska atrofija
- DSM-V – Dijagnostički statistički priručnik za duševne poremećaje
- DT – difuzioni tenzor (*diffusion tensor*)
- DWI – *Diffusion Weighted Imaging*
- EA – epizodična ataksija
- EBV – Epštajn Barov virus
- EDTA – etilendiamintetraoctena kiselina
- EEG – elektroencefalografija
- EKG – elektrokardiografija
- EMNG – elektromioneurografija
- FA – frakciona anizotropija
- FC – funkcionalna povezanost (*functional connectivity*)
- FCSRT – test spontanog i potpomognutnog verbalnog prisećanja
- FF – fonemske fluentnost
- FLAIR – *fluid-attenuated inversion recovery*
- fMR – funkcionalna magnetna rezonanca
- FMRI – (*fMRI Diffusion Toolbox*)
- FRDA i FXN – Fridrajhova ataksija
- FSL – zapremina moždanog stabla pomnožena je sa faktorom normalizacije izvedenim iz SIENAx
- FXTAS – fragilni X tremor ataksija sindrom
- GAD – dekarboksilaza glutaminske kiseline
- GAF – skala za globalnu procenu funkcionalnosti
- GCI – glijalna citoplazmatska inkluzija
- GCP – gornji cerebelarni pedunkul
- GH – opšte zdravlje
- GRE – *gradient recalled echo*
- GWAS – studija asocijacije čitavog genoma
- HARS – Hamiltonova skala za procenu anksioznosti
- HgbA1c – glikolizirani hemoglobin
- HDL – HDL holesterol
- HDRS – Hamiltonova skala za procenu depresije
- HIV – Virus humane imunodeficijencije
- HIT – *Head Impuls Test*
- HRQoL – kvalitet života povezan sa zdravljem
- HSV – Herpes simpleks virus
- HTLV-1 – Humani T-limfotropni virus tip 1
- HTLV-2 – Humani T-limfotropni virus tip 2
- HVOT – Huperov test složene vizuelne organizacije

- ICD – implantabilni kardioverter defibrilator
- IgA, IgE, IgG, IgM – imunoglobulini -A, -E, -G, -M
- ILOCA – idiopatska cerebelarna ataksija kasnog početka (*Idiopathic Late Onset Cerebellar Ataxia*)
- INAS – Inventar znakova koji ne procenjuje ataksiju (*Inventory of Non-Ataxia Signs*)
- IOSCA – infantilna spinocerebelarna ataksija sa početkom u ranom detinjstvu
- ISC – intermitentna samokateterizacija
- IUT – infekcija urinarnog trakta
- Iv – interval varijacija, minimum – maksimum
- KF – Kajzer-Flajšer i kategorijalna fluentnost
- KG – kontrolna grupa
- KKS – kompletna krvna slika
- LDL – LDL holesterol
- M.I.N.I. – internacionalni neuropsihijatrijski upitnik
- MCS – mentalni kompozitni skor
- MD – srednja difuzivnost (*mean diffusivity*)
- Mdn – medijana
- mFARS – modifikovana skala za ocenjivanje FRDA (*Modified Friedreich Ataxia Rating Scale*)
- MIRAS – mitohondrijska recesivna ataksija sindrom
- MLPA – *Multiplex Ligand Probe dependent Amplification*
- MMSE – Mini Mental test (*Mini Mental State Examination*)
- MoCA – *Montreal Cognitive Assessment*
- MR – magnetna rezonancija
- MRS – magnetno rezonantna spektroskopija
- MRXSCH – *X-linked syndromic intellectual developmental disorder*
- MSA – multipla sistemska atrofija
- MSAc – cerebelarna forma multiple sistemske atrofije
- MSAp – parkinsona forma multiple sistemske atrofije
- MSS – Marinesco-Sjögren sindrom
- nc – nucleus, jedro
- NfL – neurofilament laki lanac
- NGS – sekvenciranje panela ciljanih gena
- NMDA – N-metil-D-aspartat
- NPC – Niman Pikova (*Niemann-Pick*) bolest tip C
- NPI – neuropsihijatrijski upitnik
- OH – ortostatska hipotenzija
- OPCA – olivopontocerebelarna atrofija
- P/M – odnos površine ponsa i površine srednjeg mozga
- PCR – lančana polimerizacija (Polymerase Chain Reaction)
- PCS – fizički kompozitni skor
- PEG – perkutana endoskopska gastrostoma
- PET – pozitron emisiona tomografija
- PHARC – polineuropatija, gubitak sluha, ataksija, retinitis pigmentoza i katarakta
- PCS – fizički kompozitni skor
- PF – fizičko funkcionisanje
- PICA – zadnja inferiorna cerebelarna arterije
- raD – radijalna difuzivnost
- RBD – *REM sleep Behaviour Disorder*

- RE – emocionalno funkcionisanje i obavljanje dužnosti
- REM – *Rapid Eye Movement*
- RIG – radiološki insertovana gastrostoma
- RMET – Test čitanja misli iz očiju (*Reading the Mind in the Eyes*)
- RNK – ribonukleinska kiselina
- RP – fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti
- RPR – brzi plazma *regain* test
- RS – *resting state*
- RTG – radiografija
- rTMS – transkranijalne magnetne stimulacije
- SA – spinalna atrofija
- SAOA – sporadična ataksija kasnog početka (*Sporadic adult-onset ataxia*)
- SANDO – senzorna ataksična neuropatija sa dizartrijom i oftalmoparezom
- SARA – Skala za kliničku procenu i ocenjivanje ataksija (*Scale for Assessment and Rating of Ataxia*)
- SBRT – *Stroop* boja i reč testa
- SCA – spinocerebelarna ataksija
- SCAFI – funkcionalni indeks za SCA (*Spinocerebellar Ataxia Functional Index*)
- SCAN – spinocerebelarna ataksija sa aksonalnom neuropatijom
- SCAR – autozomno recesivna spinocerebelarna ataksija
- SCOPA-AUT – Upitnik za ispitivanje autonomnih simptoma
- SCP – srednji cerebelarni pedunkul
- SCWT (Stroop) – *The Stroop Color and Word Test*
- SD – standardna devijacija
- SE – sedimentacija eritrocita
- SF – socijalno funkcionisanje
- SF-36 – generički upitnik za procenu kvaliteta života
- SLE – sistemski eritemski lupus
- SM – siva masa
- SND – strijatonigralna degeneracija
- SNVs – *Single Nucleotide Variants*
- SPAX – Autozomno recesivna spastična ataksija
- SPECT – *Single-photon Emission Computed Tomography*
- SPG7 – spastična paraplegija tip 7
- SSA, SSB – anti – Ro SSA i SSB antitela
- STN – subtalamično jedro (nucleus subthalamicus)
- SUI – *Spatially Unbiased Infratentorial Template*
- SWJ – *square-wave jerks*
- TBSS – *Tract-based spatial statistics*
- tDCS – transkranijalne stimulacije jednosmernom strujom
- TG – transglutaminaza
- TMT – test trasiranja puta
- TMT-A – test trasiranja puta A (*Trail Making Test A*)
- ToM – teorija uma
- TSH – tireostimulirajući hormon
- UKCS – Univerzitetski klinički centra Srbije
- VBM – volumetrija zasnovana na vokselima (*Voxel Based Morphometry*)
- VCS – vestibulocerebelni sindrom
- VD – Vilsonovoj bolesti

- VITI – Vekslerovo individualni test za merenje inteligencije kod odraslih
- VOR – okulovestibularni refleks
- VT – vitalnost
- $\bar{x}$  – aritmetička sredina
- WAIS – Wechslerov individualni test inteligencije
- WES – sekvenciranje celog egzoma
- WGS – sekvenciranje celog genoma
- WMS – Wechslerova skala pamćenja
- 9HPT – test sa 9 rupa i klinova (*The nine hole Peg Test*)

Prilog

## BIOGRAFIJA KANDIDATA

Olivera Tamaš rođena je u Subotici. Medicinski fakultet i master iz oblasti cerebrovaskularnih bolesti pod nazivom „Karakteristike TIA koje prethode ishemijskom moždanom udaru” završila je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu.

Svoje prvo kliničko iskustvo stekla je radeći na Odeljenju neurologije u Opštoj bolnici “Subotica”. Specijalizaciju iz neurologije završila je na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu 2014. godine, a od novembra 2017. godine zaposlena je na Klinici za neurologiju, UKCS radeći na Odeljenju za multiplu skleroza i imunski posredovane bolesti centralnog nervnog sistema (V kliničko odeljenje).

Od septembra 2020. god. angažovana je kao klinički asistent pri Katedri za neurologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Učesnik je dva IPA naučnoistraživačka projekta – RISAIND 2011. iz oblasti neuromišićnih bolesti i MULTSCLER 2013. iz oblasti multiple skleroze. U okviru ova dva projekta tokom šest meseci usavršavala se na Klinici za neurologiju Univerziteta u Segedinu i Naučnoistraživačkom centru u Segedinu (Mađarska).

Autor je i koautor većeg broja radova objavljenih u naučnim časopisima koji se citiraju na *PubMed-u*. Prezentovala je usmene i poster prezentacije na domaćim i stranim kongresima, imala je predavanja po pozivu, kao i predavanja u okviru programa kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Član je Evropskog udruženja neurologa (EAN), Društva neurologa Srbije (DNS), kao i Srpskog lekarskog društva (SLD).

Osnivač je Društva mladih neurologa Srbije, u okviru kojeg je pokrenula mnoge edukativne aktivnosti. Udata je, majka jednog deteta.

Spisak radova proisteklih iz ove doktorske disertacije:

1. Tamaš O, Kostić M, Kačar A, Stefanova E, Đokić BS, Stanisavljević D, Milovanović A, Đorđević M, Glumbić N, Dragašević-Mišković N. Social Cognition in Patients With Cerebellar Neurodegenerative Disorders. *Front Syst Neurosci* 2021; 15:664223. doi: 10.3390/fnsys.2021.664223 (M22 IF: 3.785, 2021)
2. Tamaš O, Marić G, Kostić M, Milovanović A, Đurđević K, Salak Đokić B, Stefanova E, Pekmezović T, Dragašević-Mišković N. The Impact of Demographic and Clinical Factors on the Quality of Life in Patients with Neurodegenerative Cerebellar Ataxias. *Brain Sci* 2023;14(1):1. doi: 10.3390/brainsci14010001 (M22 IF: 3.3, 2023)
3. Tamaš O, Mijajlović M, Švabić T, Kostić M, Marić G, Milovanović A, Jeremić M, Dragašević-Mišković N. Transcranial Sonography Characteristics of Cerebellar Neurodegenerative Ataxias. *Brain Sci* 2024; 14: 340. doi.org/10.3390/ brainsci14040340 (M22 IF: 3.3, 2024)
4. Tamaš O, Kostić V. Magnetic resonance in the diagnosis of the most common forms of spinocerebellar ataxia. *MedPodml* 2023; 74(2):44-48. doi: 10.5937/mp74-42355

## Izjava o autorstvu

Ime i prezime autora: Olivera Tamaš

Broj indeksa NE - 02/2014

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

### **Morfološko – kliničke, neuropsihološke i genetske korelacije degenerativnih cerebelarnih ataksija**

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za sticanje druge diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova;
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

### Potpis autora

*Olivera Tamaš*

---

U Beogradu, 22.03.2024.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora: Olivera Tamaš

Broj indeksa: NE - 02/2014

Studijski program: Neurologija

**Naslov rada: Morfološko – kliničke, neuropsihološke i genetske korelacije degenerativnih cerebelarnih ataksija**

Mentor: akademik Vladimir Kostić



---

Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la radi pohranjivanja u **Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog naziva doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

### Potpis autora



---

U Beogradu, 22.03.2024.



## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

### **Morfološko – kliničke, neuropsihološke i genetske korelacije degenerativnih cerebelarnih ataksija**

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Beogradu i dostupnu u otvorenom pristupu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

- ① Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada (CC BY-NC-ND)
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerada (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

#### **Potpis autora**

*Olivera Tamoš*

---

U Beogradu, 22.03.2024.

1. **Autorstvo.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. **Autorstvo – nekomercijalno.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. **Autorstvo – nekomercijalno – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. **Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. **Autorstvo – bez prerada.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. **Autorstvo – deliti pod istim uslovima.** Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.