

Glasba za izboljšanje motnje gibljivosti?

Center za ekstrapiramidne bolezni na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana je dosegel nov raziskovalni uspeh. Najpomembnejša svetovna strokovna revija s področja motenj gibanja Movement Disorders (s faktorjem vpliva 10,338) je prispevek nevrologov izr. prof. dr. Maje Kojović in doc. dr. Roka Berlota izbrala za prispevek leta. Raziskovalca sta proučevala, kako različni notranji in zunanji dejavniki neodvisno od zdravil vplivajo na nihanja v klinični izraženosti motenj gibanja. Eden od bolj znanih je glasba, ki pri nekaterih bolnikih izzove skorajda neverjetne, čeprav trenutne spremembe.



Vodilna avtorica dr. Maja Kojović nam je pripovedovala o bolniku z genetsko obliko generalizirane distonije, ki se kaže z nenehnim zvijanjem trupa in okončin, pri katerem v eni od raziskav niso mogli izvesti transkraniialne magnetne stimulacije, ker se je nenehno premikal. Nato je pokazal, kaj mu omogoči, da lahko vendarle vzravna trup. Kar sredi laboratorija se je ulegel na tla. V stiku s trdo površino se je njegov položaj popravil. Še ena dejavnost, ki mu je pomagala, pa je bilo igranje klavirja. »Med igranjem je bil videti popolnoma zdrav človek, v nekaj sekundah po koncu igranja pa so se spet začele težave.«

Prav ta in še nekateri drugi primeri so spodbudili delo, ki sta ga pozneje začela z dr. Rokom Berlotom kot prvim avtorjem in še dvema svetovnim eminentama s tega področja iz bolnišnice Queen Square v Londonu. V članku »Variability of Movement Disorders: The Influence of Sensation, Action, Cognition, and Emotions« so razdelali različne dejavnike, ki neodvisno od zdravil vplivajo na nihanje v kliničnem izražanju simptomov v nekem kratkem časovnem obdobju, iz minute v minuto, ure v uro. Poudarili so različne patofiziološke mehanizme, s katerimi lahko razložimo nihanja, in načine, kako ta nihanja izkoristiti v diagnostične in terapevtske namene.

Prof. dr. Zvezdan Pirtošek, vodja raziskovalne enote na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, nam je povedal, da je v nevrologiji revija Movement Disorders ena izmed »strokovnih biblij«, ki temeljno oblikuje razumevanje, diagnostiko in zdravljenje motenj gibanja. »In prav to je in bo usoda članka Roka Berlota, Maje Kojović in njenih londonskih sodelavcev. Za vsako področje znanosti namreč velja, da se obdobje dedukcije, analize ciklično umika času indukcije, sinteze in razumevanja na višjem nivoju. Ta odmevni članek je znanilec takega novega, celostnega pogleda na dinamiko nihanj motenj gibanja. Izhaja iz bogatega, a v veliki meri nepovezanega znanja o nihanjih, ki so

Prispevek nevrologov izr. prof. dr. MAJE KOJOVIĆ in doc. dr. ROKA BERLOTA je bil v ugledni strokovni publikaciji Movement Disorders izbran za prispevek leta.



Vodja centra izr. prof. dr. MAJA TROŠT meni, da raziskovalno delo v glavnem univerzitetnem kliničnem centru v državi ne bi smelo biti prepuščeno osebnemu entuziazmu (čeprav ga imajo veliko) in bi moralo biti bolje podprto.

Kar univerzitetno ustanovo postavlja na evropski in svetovni zemljevid, so prav raziskovalni dosežki in inovacije.

lahko posledica samega bolezenskega procesa, zdravljenja, a tudi zunanjih, od okolja odvisnih (vidni, slušni, somatosenzorični dražljaji) in notranjih (čustva, motivacija, pozornost) dejavnikov. Članek ponuja celostno razlago mehanizmov in je tako nevrofiziologu kot kliniku čudovito berljiv in preprost. Prvemu, ker razkriva raznotere, a vendar logično povezane fiziološke mehanizme, drugemu, ker potrjuje njegova 'intuitivna' opažanja in ga opozarja na cel niz – dostikrat neodkritih ali zane-marjenih – možnih diagnostičnih in terapevtskih intervencij.«

Vpliv zaznav in dejavnosti

Kot sta povedala avtorja, dejavnike v temelju delimo na zunanje in notranje. Med zunanje dejavnike sodijo tisti, ki na motnje gibanja vplivajo prek čutil. To so dotik, temperatura, vibracije, zapiranje oči, zvoki ali poslušanje glasbe ... Dotik denimo lahko vpliva na izboljšanje distonije, bolezni, kjer pride do nenormalnega položaja, najpogosteje glave (obračanje vratu v eno ali drugo smer). Pogosto uspe bolniku z lahnim dotikom obračanje ustaviti. Vibracije pri nekaterih bolnikih z opravilno distonijo povzročijo krč roke. Zapiranje oči lahko pogosto razkrije ob pregledu sicer klinično neme zgbike, kar lahko pomaga pri postavitvi diagnoze. Glasba in včasih zgolj ritmični dražljaji pa pogosto vodijo v izboljšanje gibljivosti pri Parkinsonovi bolezni ali izboljšanje tikov pri Tourettovem sindromu.

Druga skupina so notranji dejavniki, kamor uvrščamo hoteno aktivacijo. Nehoteni zgbiki se okrepijo ob hotenih gibih. Parkinsonski tremor se denimo poslabša ob hotenih gibih nasprotno okončine, distonija se velikokrat bolj

izrazi med hojo. Notranji dejavnik je tudi hotena inhibicija nehotenih zgbikov, ki je lahko bolj ali manj uspešna. Tu je še vpliv motivacije, čustvenega stanja, pozornosti in drugih kognitivnih procesov. »Gre za širok preplet raznolikih dejavnikov, ki nam kažejo, na koliko različnih ravneh se različni živčni sistemi vpletajo v gibanje,« pojasnjuje dr. Berlot.

Pomembno je poslušati

O vplivu različnih dejavnikov bolniki v klinični praksi dostikrat poročajo, ni pa nujno, da so opazni v danem trenutku med pregledom. »O tem nam bolniki velikokrat povedo, a je včasih nekatere opise kar težko razumeti in razložiti, zato se morda temu kot kliniki ne posvetimo dovolj,« je dr. Kojovićeva razkrila še en razlog za izbiro raziskovalne teme.

»Motnje gibanja so velika in heterogena skupina bolezni. S tega vidika so tudi motorična nihanja zelo raznolika in se včasih kažejo zgolj v specifičnih situacijah. Tako morda pacient, ko pride v ambulanto, že skoraj opravičujejoče reče, da takrat pa te težave nima,« razlaga dr. Berlot. Kot primer navaja bolnike s Tourettovim sindromom, ki ob pregledu v ambulanti tikov najpogosteje sploh nimajo. Bolniki tudi pogosto poročajo o zelo izrazitih nihanjih pri boleznih, ki jih dojemamo kot počasi napredujoče in kronične, denimo pri Parkinsonovi bolezni. »Kot kliniki moramo bolniku prislusniti in poskusiti razvozlati, kaj so težave, kaj jih povzročajo, ter ugotoviti, ali lahko z medikamentoznimi ali nemedikamentoznimi intervencijami stanje izboljšamo,« dodaja dr. Berlot.

»Ob samem pregledu lahko nekatere pojave izzovemo v ambulanti, kar

Natančnejša diagnostika s slikanjem možganske presnove

Eno od raziskovalnih področij so funkcijska slikanja možganov. Izr. prof. dr. Maja Trošt je s kolegi nedavno objavila raziskavo, s katero so proučili napovedno diagnostično vrednost avtomatizirane analize FDG-PET-slik možganov. Ugotovili so visoko stopnjo občutljivosti in specifičnosti te povsem avtomatizirane metode za postavljanje diagnoze parkinsonizmov. »Tak algoritem lahko pomaga kliniku pri diagnozi. Klinična diagnoza parkinsonizmov je namreč pogosto (do četrte primerev) napačna. Še posebej je taka analiza uporabna, ko bolnike z določeno diagnozo vključujemo v raziskave, recimo za ugotavljanje učinkov zdravil, kjer je zelo pomembno, da vključimo bolnike s točno tisto diagnozo, ki jo želimo raziskovati,« je pojasnila.

Personalizirana globoka možganska stimulacija

Doc. dr. Dejan Georgiev se med drugim ukvarja z raziskavami mehanizma delovanja globoke možganske stimulacije pri različnih frekvencah in drugih parametrih ne le pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ampak tudi z distonijo. Pri tem vključuje različne elektrofiziološke pristope, EEG, potence lokalnega polja pa tudi slikovno diagnostiko s funkcijsko magnetno resonanco. V raziskavah so s kolegi opazili, da običajne nastavitve magnetne stimulacije pomagajo pri nekaterih simptomih, pri drugih pa ne. Recimo pri distoniji se z visoko frekvenco stimulacije distonija izboljša, a se pojavijo simptomi bradhipokinije (upočasnenosti). »V študijah bomo skušali ugotoviti, ali nizka frekvenca stimulacije izboljšuje določene simptome, ki se z visoko frekvenco stimulacije bodisi ne izboljšajo ali pa se celo poslabšajo. Imamo klinična opažanja, da je to tako. Predvsem imamo podatke pri Parkinsonovi bolezni, malo pa jih je pri distoniji, ki je redkejša in se pri njej tudi redkeje odločamo za globoko možgansko stimulacijo. Čeprav vemo, da se z nizko frekvenco stimulacije določeni simptomi izboljšajo, ne poznamo mehanizmov, še posebej pa ne vemo, zakaj pri nekaterih bolnikih pride do izboljšanja simptomov, pri drugih pa ne. Naša hipoteza je, da z različnimi frekvencami stimulacije aktiviramo različna možganska omrežja.« V raziskavi bodo to skušali pojasniti s slikanjem ter poskati elektrofiziološke in klinične označevalce, ki bi pomagali napovedati boljši učinek nizkofrekvenčne stimulacije.

Elektrofiziološki pristopi k proučevanju Parkinsonove bolezni

Izr. prof. dr. Maja Kojović uporablja elektrofiziološke metode, med drugim transkraniialno magnetno stimulacijo (TMS), za proučevanje patofiziologije Parkinsonove bolezni (PB) in drugih motenj gibanja. Kot enega od pomembnejših dosežkov svoje skupine navaja raziskavo s področja patofiziologije spolnih razlik pri Parkinsonovi bolezni. Proučevali so tudi nevrofiziološke spremembe, ki pri bolnikih s PB nastanejo ob prehodu na zdravljenje s črpalke za kontinuirano sproščanje levodope. Trenutno med drugim raziskujejo vpliv neinvazivne vagusne stimulacije na izboljšanje hoje pri napredovali PB.

pomaga pri diagnozi. Primer je tremor pri Parkinsonovi bolezni, ki se okrepi, če je bolnik kognitivno obremenjen. Ali pa z določenimi testi distrakcije razkrijemo simptome, ki jih zna bolnik skriti, ker se osredotoči in jih nadzoruje,« razlaga dr. Kojovićeva.



Strokovni tim Centra za ekstrapiramidne bolezni: doc. dr. MILICA GREGORIČ KRAMBERGER, nevrologinja, izr. prof. MAJA TROŠT, nevrologinja, izr. prof. MAJA KOJIVIĆ, nevrologinja, LIDIJA OCEPEK, DMS, specializirana parkinsonska sestra, doc. dr. DEJAN GEORGIEV, nevrolog, MATEJA STRBAD, psihiatrinja, ALENKA TURK, specializantka nevrologije na izobraževanju v CEB, doc. dr. ROK BERLOT, nevrolog, dr. ANA ŠUBIĆ, nevrologinja, ŽIVA DRAKULIĆ, mlada raziskovalka, LIDIJA KAMBIČ, dipl. fizioterapevtka, NINA ZUPANČIČ KRIŽNAR, nevrologinja, SABINA POSAR, dipl. fizioterapevtka, ROK KORITNIK, dipl. del. terapevt in glasbenik, DAMJANA SREDNIK, specializantka nevrologije na izobraževanju v CEB.

V družbi velikih

Zakaj to področje še ni bilo predmet raziskav? Dr. Kojovića odgovarja: »Res je, da so zadnja desetletja v znamenju raziskav vpliva zdravljenih nihanje motoričnih simptomov, predvsem ker te vplive lažje prepoznamo, objektivno ovrednotimo in na njih vplivamo s spremembo terapije. Ampak tudi vplivi dejavnikov, o katerih smo govorili v našem prispevku, so že bili predmet raziskovanja, predvsem pri starostah nevrologije, ki so prepoznali določene fenomene, a je to s spremembo raziskovalnega fokusa res nekoliko utonilo v pozabo. Mi smo želeli nekako znova opozoriti na moč kliničnega opazovanja, ki v času na dokazih temelječe medicine nekoliko izgublja vrednost.«

Dr. Berlot dodaja, da je ena od težav pri raziskovanju motoričnih nihanj tudi dejstvo, da raziskovalni laboratorij ali nevrološka ambulanta nista neko značilno okolje za pacienta, zaradi česar se motorično stanje v tem okolju pogosto razlikuje od stanja doma. Ker pa v zadnjem času obstaja vse več senzorjev, ki jih lahko pacienti nosijo na sebi in tako kontinuirano merijo določene spremenljivke, si lahko z razvojem teh tehnologij obetamo tudi več raziskav, ki bodo potekale v domačem okolju bolnikov. »Seveda pa se moramo zavedati, da do

variabilnosti pride iz določenega vzroka. Smiselna je kombinacija uporabe senzorjev in klasičnega dnevnika, v katerem bi bolnik zapisal, kaj v tem trenutku počne,« meni dr. Kojovića.

Poti do izboljšanja

»Spremljanje motoričnih nihanj je med drugim pomembno, ker lahko tako vsa nihanja objektiviziramo in s tem recimo dokažemo, da imajo bolniki možnost vsaj prehodnega bistvenega izboljšanja kliničnega stanja. To nakazuje vsaj teoretično možnost, da bi lahko z usmerjenimi intervencijami izboljšanje dosegli tudi bolj dolgoročno,« pa še poudarja dr. Berlot.

Oba ugotavljata, da je kljub sodobni tehnologiji, ki že ponuja različne možnosti spremljanja dogajanja pri bolniku tudi takrat, ko ta ni na pregledu, najpomembnejši »senzor« še vedno bolnik sam. Bolniku zato moramo prisluhiti tudi, ko govori o nenavadnem nihanju simptomov, mu pomagati poiskati dejavnosti, ki so zanj ugodne, in se izogniti tistim, ki na njegovo bolezen vplivajo slabo. Bolnike tudi spodbudimo, da nihanja v domačem okolju posnamejo, kar je zaradi splošne uporabe pametnih telefonov zlahka izvedljivo. Priporočila, ki mu jih potem dajo, izhajajo iz težave, ki jo ima. »V grobem nas ob pregledu pri bolniku z motnjno gibanja zanima,

kakšno je stanje, kadar je povsem sproščen, kako se odzove na nekatere vplive, ki odvrtajo pozornost, kakšen je vpliv hotene aktivnosti, vpliv različnih senzornih sistemov, recimo taktilnih dražljajev ali zaprtja oči,« pojasnjuje dr. Berlot.

Med bolj pogostimi intervencijami, ki jih svetujejo, dr. Kojovića omenja različne trike za hojo pri Parkinsonovi bolezni (recimo zvočni dražljaji, ko si bolnik lahko samo ponavlja besede ali šteje, da lažje koraka, metronomi, ki mu dajejo ritem, črte na tleh, ki jih prestopi). Sicer pa obstajajo tudi nekateri posebni pripomočki na tem področju, kot so laserski čevlji.

Bogato (a slabo podprto) raziskovalno delo

Nagrada za najboljši članek, ki jo podeljujejo na letnem kongresu združenja za motnje gibanja Movement Disorder Society, je še večji dosežek, če pomislimo, da raziskovalca skupaj s kolegi v Centru za ekstrapiramidne bolezni delujeta v delovnem okolju in sistemu, ki raziskovalnemu delu nista najbolj naklonjena.

Raziskovalci so mi tu vsi po vrsti povedali, da je raziskovalno delo nekaj, kar opravljajo poleg svojega kliničnega in pedagoškega dela in tako rekoč v prostem času. Primanjkuje jim osebja, ki bi jim



Ta odmevni članek je znanilec takega novega, celostnega pogleda na dinamiko nihanj motenj gibanja. Izhaja iz bogatega, a v veliki meri nepovezanega znanja o nihanjih, ki so lahko posledica samega bolezenskega procesa, zdravljenja, a tudi zunanjih, od okolja odvisnih (vidni, slušni, somatosenzorični dražljaji) in notranjih (čustva, motivacija, pozornost) dejavnikov.

Prof. dr. ZVEZDAN PIRTOŠEK, vodja raziskovalne enote Nevrološke klinike UKC Ljubljana

moralo pomagati (raziskovalni koordinatorji, raziskovalne medicinske sestre, raziskovalni asistenti ...). Ena od ovir raziskovalnemu delu pa je tudi neživljenjsko pravilo Javne agencije za raziskovalno dejavnost Republike Slovenije (ARRS), po katerem raziskovalec še deset let po končanem doktoratu (ko je torej na svojem raziskovalnem vrhuncu) ne more kandidirati na razpisu za pridobitev statusa mladega raziskovalca.

Kljub temu imajo za sabo že kar nekaj pomembnih raziskav in objav z zelo raznolikega področja motenj gibanja in kljub slabšim pogojem v primerjavi s kolegi iz tujine ostajajo konkurenčni in uspešni. Vodja centra izr. prof. dr. Maja Trošt meni, da raziskovalno delo v glavnem univerzitetnem kliničnem centru v državi ne bi smelo biti prepuščeno osebnemu entuziazmu (čeprav ga imajo veliko) in bi moralo biti bolj podprto. »Kar univerzitetno ustanovo postavlja na evropski in svetovni zemljevid, so prav raziskovalni dosežki in inovacije.« Kar bi potrebovali, pa ni le finančna podpora, ampak predvsem podpora ustanove in organizacija dela, da bi imeli na voljo čas, ki bi ga lahko namenili raziskovanju, saj ga zaradi vpetosti v klinično in pedagoško delo zdaj nimajo.

Kljub temu so raziskovalna področja, s katerimi se ukvarjajo, zelo raznolika, pri tem pa utrjujejo tudi povezave s kolegi iz tujine – Evrope in ZDA. Sodelujejo pa tudi s številnimi slovenskimi raziskovalci oziroma ustanovami, kot so Klinika za nuklearno medicino, Laboratorij za farmakogenetiko in Inštitut za patologijo na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, pa s člani programske skupine Medicinska fizika pri ARRS, Fakulteto za računalništvo in informatiko, Oddelkom za primerjalno in splošno jezikoslovje na Filozofski fakulteti ter drugimi. »Klinični nevrologi smo del velikega področja nevroznanosti in za učinkovito delo je ključno so-

Slikovni kazalniki poteka neurodegenerativnih bolezni

Doc. dr. Rok Berlot s pomočjo slikovnih metod proučuje potek neurodegenerativnih bolezni, predvsem Parkinsonove in Alzheimerjeve. Pri tem uporablja naprednejše metode analize strukturnih in funkcijskih magnetnoresonančnih posnetkov. To na primer omogoča oceno atrofije posameznih struktur, ki so ključne za kognicijo ali gibanje, kot tudi proučevanje vplivov na preostale dele možganov, recimo s spremembo vzorca povezav ali aktivnosti v možganskih omrežjih. Med nedavnimi dosežki v ospredje postavi raziskavi, v katerih so pri bolnikih z blago kognitivno motnjo in Parkinsonovo boleznijo pokazali, kako patološki vplivi na različne strukture prispevajo h klinični sliki, ter ocenili, kako se v možganih teh bolnikov hkrati prepletata vpliva patoloških in kompenzatornih procesov. Tovrstni izsledki lahko izboljšajo napoved poteka bolezni pri posameznem bolniku in tudi nakazujejo nove terapevtske možnosti.

Dolgoročni učinek globoke možganske stimulacije

Pomembno novo pot si utirajo tudi raziskave o globoki možganski stimulaciji. Izr. prof. dr. Maja Trošt je vodila raziskavo, v kateri so spremljali dolgoročen učinek globoke možganske stimulacije (GMS) ne le na gibanje (o tem je že veliko znanega), ampak na negibalne značilnosti Parkinsonove bolezni, in tu so bili med prvimi, ki so dolgoročno spremljali te bolnike. V nadaljevanju bodo s skupino medicinske fizike s pomočjo magnetnoresonančnih slik spremljali in napovedovali učinke zdravljenja z GMS.

4 mušketirji

Čeprav gre za majhno raziskovalno ekipo, jo odlikujejo posebna znanja, ki jih znajo povezati, predvsem pa ljubezen do raziskovanja kljub neugodnim razmeram (mačehovskemu odnosu institucije). Vodja Centra za ekstrapiramidne bolezni izr. prof. dr. Maja Trošt je strokovnjakinja za sodobne metode funkcijskega slikanja, izr. prof. dr. Maja Kojović je avtoriteta na področju elektrofizilogije, predvsem transkranične magnetne stimulacije, doc. dr. Dejan Georgiev se prav tako ukvarja z elektrofizilogijo, med drugim tudi z elektroencefalografijo, doc. dr. Rok Berlot pa z analizo magnetnoresonančnih posnetkov.

Zakaj kljub uspehu ne moremo biti zadovoljni

Prof. dr. Zvezdan Pirtošek, vodja raziskovalne enote na Nevrološki kliniki UKC Ljubljana, je ob velikem veselju, da slovenska nevrologija z delom doc. dr. Roka Berlota in izr. prof. dr. Maje Kojović znova potrjuje svoje mesto med najboljšimi, izraža tudi žalost, ker je raziskovalno delo v Sloveniji obrobno in postaja vse bolj in bolj podcenjeno. »To se na svojevrsten način posebej kaže na področju medicine in posebej v ustanovah, kot so univerzitetni klinični centri. Zdravniki, kot sta Rok in Maja, sicer 'lahko' raziskujejo, a praktično le v prostem času, ob polnih kliničnih obremenitvah. Če razmišljajo o evropskih projektih, nimajo praktično nobene pomoči – ni projektne pisarne, ki bi motiviranemu zdravniku, željnemu raziskovanja, a nevesčemu pisanja projektov, bila v pomoč. Administrativne poti in pisarne so mu prej v breme kot v pomoč; vse pogosteje mi sodelavci resignirano sporočajo, da nimajo časa raziskovati in se ne bodo več prijavljali na razpise. Tudi habilitirali se ne bodo. Ni jasne poti, ki bi predstojnikom omogočila, da tak raziskovalni (ali pa morda pedagoški!) zanos in čas zdravniku zagotovijo, kaj šele, da ga nagradijo. Sam sem delal v kar nekaj primerljivih tujih ustanovah – in nikjer raziskovalno in pedagoško delo ni bilo tako podcenjeno, psihološko in objektivno, kot v našem okolju. Nasprotno, v univerzitetnih ustanovah srednje in zahodne Evrope je raziskovalna dejavnost tudi pomemben vir prihodka (klinične študije, patenti, sodelovanje s startupi in gospodarstvom). A bolj kot to – če bomo tako hitro teptali raziskovalni ali pedagoški eros mladih zdravnikov, bomo čez nekaj let le še deželna bolnišnica, tisti bolj motivirani zdravniki bodo po raziskovalnih centrih v tujini, tisti manj vztrajni pa čisto solidni, a nekoliko zagrenjeni kliniki.«

delovanje z raziskovalci drugih področij in specialnosti. Tako lahko z različnih zornih kotov osvetlimo naša raziskovalna vprašanja, kar odseva v izboljšanje našega kliničnega dela. Sodelovanje in

povezovanje je ključno za naše uspešno delo,« je povedala dr. Troštova.

Urša Blejc
urka.blejc@medicina-danes.si