

Mioklonijos

J. Rimšienė
S. Andruškevičius
R. Mameniškienė

*Vilniaus universitetas,
Medicinos fakultetas,
Neurologijos centras*

Santrauka. Mioklonijos – tai staigūs, trumpi, nevalingi pavieniai ar pasikartojantys raumenų trūkčiojimai. Mioklonijos dažniausiai klasifikuojamos pagal etiologiją ir fiziologinį išsivystymo mechanizmą. Jos gali būti fiziologinės ir pataloginės, paveldimos ar įgytos dėl įvairių struktūrinių smegenų pažeidimų ar sisteminių ligų. Straipsnyje pateikiamos mioklonijų klasifikacijos ir klinika, apžvelgiamos dažniausios ligos ir sindromai, kurių metu stebimos mioklonijos, ir aptariami mioklonijų ištyrimo bei gydymo aspektai.

Raktažodžiai: mioklonijos, nevalingi raumenų trūkčiojimai, epilepsija, hiperekpleksija, hemifacialinis spazmas, miokloninė distonija, elektroencefalografija, elektromiografija, mioklonijų medikamentinis gydymas.

Mioklonijos – tai staigūs, trumpi, nevalingi, pavieniai arba pasikartojantys raumens ar raumenų grupės trūkčiojimai, kurie pagal savo pasireiškimą gali būti teigiami (pozityvios mioklonijos) arba neigiami (negatyvios mioklonijos). Teigiamiems yra būdingas staigus raumens trūkstelėjimas (<100 ms), neigiamiems – trumpam (<500 ms) išnykstantis raumens tonusas, kai nutrūksta buvusi valinga raumens veikla ar prarandama buvusi galūnės padėtis [1–3]. Po trūkstelėjimo gali būti valingas kompensacinis judesys, siekiant sugrąžinti buvusią galūnės padėtį. Kai mioklonijos pasireiškia apatinėje galūnėje ar liemens srityje, pacientas, praradęs laikyseną, gali kristi [1, 4].

Dažnesnės yra pozityvios mioklonijos. Jos paprastai stebimos sergant genetinė, struktūrinė ar progresuojančia mioklonine epilepsija [3]. Negatyvios mioklonijos gali kilti žievėje ar požievėje, jos būna abipusės, ritmiškos ar iš dalies ritmiškos ir dažniausiai išsivysto dėl toksinių, metabolinių priežasčių. Atskira mioklonijų rūšis – ortostatinės mioklonijos, pasireiškiančios staigiai atsistojus iš gulimos pozicijos, palaipsniui trikdančios eiseną ir laikyseną [3].

Klasikinis požievių negatyvių mioklonijų pavyzdys – asteriksas, stebimas toksinių, metabolinių encefalopatijų metu [3]. Sergantiesiems progresuojančia miokloni-

ne epilepsija ir pacientams, patyrusiems smegenų hipoksiją, gali būti stebimos abi mioklonijų rūšys [1, 4, 5]. Pagal ryšį su padėtimi ar veiksmu jos skirstomos į ramybės, padėties (stebimos suteikus galūnei tam tikrą padėtį, pvz., ištiesus rankas) ir veiksmo (stebimos atliekant valingus judesius) [1, 5]. Gali būti spontaniškos, nepriklausomos nuo išorinio ar vidinio stimulo, ir refleksinės – kaip atsakas į dirgiklį [1, 5].

Pagal pasireiškimą kūne mioklonijos klasifikuojamos į židininės (apimama viena kūno sritis), segmentinės (apimamos gretutinės kūno dalys: galva ir kaklas, kaklas ir rankos), daugiažidininės (apimamos ne gretutinės kūno dalys: galva ir rankos, rankos ir kojos) ir generalizuotas (generalizuotas sinchroninis veido, kaklo, galūnių ir liemens judesys, susidedantis iš rankų atitraukimo ir kaklo, liemens, klubų ir kelių sąnarių staigaus sulenkimo).

Šiuo metu naudojamos dvi pagrindinės mioklonijų klasifikacijos: etiologinė ir fiziologinė [1, 3].

ETIOLOGINĖ KLASIFIKACIJA

Pagal etiologiją mioklonijos skirstomos į: 1) fiziologines, 2) esencialines, 3) epilepsines ir 4) simptomines (antrines). Atskirai išskiriamos 5) psichogeninės mioklonijos.

Fiziologines mioklonijas patiria sveiki asmenys. Tai trūkčiojimai užmiegant (hipnagoginės mioklonijos), žagsėjimas ir fiziologinė išgąščio reakcija [5]. Miokloniniai trūkčiojimai užmiegant ar miegant dažniausiai būna daugiažidininiai ir apima distalines galūnių dalis, jie neturi

Adresas:

*Justė Rimšienė
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų
Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas juste.rimsiene@gmail.com*

neigiamos įtakos asmens kasdieniam gyvenimui ir miegui [5]. Rečiau miego mioklonijos būna generalizuotos, apima liemens ir pilvo raumenis (angl. *massive myoclonic jerks*) [5].

Esencialinės mioklonijos pasireiškia kaip izoliuotas neurologinis simptomas arba būna kartu su tremoru, distonija. Gali būti sporadinės arba paveldimos. Pastarosios dažniausiai prasideda jaunesniems kaip 20 metų asmenims [4, 5]. Šios mioklonijos dažniausiai yra daugiažidininės, dominuojančios viršutinėje kūno dalyje. Nors matoma ir spontaniųjų trūkčiojimų, dažniausiai esencialines mioklonijas sukelia veiksmas. Eiga – gerybinė, progresuoja labai lėtai ir yra suderinama su aktyviu kasdieniu gyvenimu. Jos metu nebūna smegenėlių ataksijos, spastiškumo, demencijos ar kitų epilepsijos priepuolių, kas būdinga simptominėms ar epilepsinėms mioklonijoms [5, 6]. Esencialinėms mioklonijoms priskiriama miokloninė distonija. Šio susirgimo metu dominuoja distonija, bet stebimos ir mioklonijos. Liga yra paveldima autosominiu dominantiniu būdu [3, 6]. Simptomai dažniausiai prasideda prieš paauglystę (suserga jaunesni nei 20 metų žmonės) ir pasireiškia proksimalinėse rankų bei viršutinėje liemens dalyse [3, 6]. Būdinga, kad nevalingus judesius išskirtinai sėkmingai malšina alkoholis [3]. Židininė distonija pasireiškia kakle arba kaip rašymo spazmas [3], kartu gali pasireikšti įvairūs psichiatriniai simptomai (nuotaikos sutrikimai, obscesinis kompulsinis sutrikimas, piktnaudžiavimas psichoaktyviomis medžiagomis, nerimo, fobijų ir panikos atakų sutrikimai ar psichozė). Taip pat aprašomas ir kognityvinis deficitas. Eiga dažniausiai yra gerybinė. Šeimose, sergančiose šia liga, aprašomos įvairios 7 chromosomos sarkoglikano geno mutacijos [5, 6], taip pat torsino-A *DYT1* geno ir dopamino receptoriaus *D2* geno mutacijos. Randamas ryšys su 18p11 chromosomos mutacijomis (*DYT15* distonija) [6, 7].

Epilepsinės mioklonijos yra epilepsinio sindromo ar epilepsijos dalis [6]. Jos gali būti pozityvios ir negatyvios. Epilepsinių mioklonijų metu elektroencefalogramoje (EEG) registruojamos generalizuotos epilepsinės iškrovos (0,5–2 sekundžių trukmės generalizuotų polipikų pliūpsnis), tačiau pačios mioklonijos kliniškai gali būti židininės, segmentinės ar generalizuotos [8, 9]. Generalizuotos mioklonijos – dažniausias genetinių generalizuotų epilepsijų (pvz., juvenilinė miokloninė epilepsija, JME) arba antirinių (simptominių) generalizuotų epilepsijų (progresuojanti miokloninė epilepsija, PME) simptomas [5, 6]. Sergant JME, pacientai dažniausiai patiria trijų rūšių priepuolius: absansus, mioklonijas ir generalizuotus toninius kloninius traukulius (GTKT) [5, 8, 9]. GTKT patiria iki 100 % pacientų. Mioklonijų buvimas neretai išsiaiškinamas detaliau renkant anamnezę – pacientai nurodo rytinius nevalingus galūnių trūkčiojimus, pasireiškiančius per pirmąją valandą po pabudimo [4]. Juos dažnai sukelia nuovargis ir miego stoka. JME mioklonijos paprastai pasireiškia viršutinėse galūnėse ir gali apimti tik pirštus – būti beveik nepastebimos. Tokiems pacientams iš rankų iškrenta daiktai, todėl jie atrodo nerangūs [6]. Kartais mioklonijos būna labai ryškios, sukeliančios kritimus. Maždaug 20–30 % pa-

cientų patiria ir absansus [9, 10]. Absansai pasireiškia 5–16 metų amžiuje, o mioklonijos pasireiškia 1–9 metais vėliau, dažniausiai 14–15 metų amžiuje [9, 10]. GTKT priepuoliai atsiranda praėjus keliems mėnesiams po mioklonijų pradžios. JME yra būdingi pakitimai EEG – registruojamos 3–6 Hz generalizuotos polipikų ir bangos iškrovos, tačiau iki trečdaliao pacientų EEG gali būti registruojami pavieniai židininiai pikai, pikas-banga kompleksai arba lėtų bangų iškrovos. Liga tęsiasi visą gyvenimą, tačiau ryškiai pagerėja po 40 metų amžiaus ir labai priklauso nuo vaistų vartojimo (nesikartoja).

Progresuojanti miokloninė epilepsija (PME) – tai grupė retų genetinių metabolinių sutrikimų, kurių metu, be mioklonijų ir GTKT priepuolių, progresuoja ataksija ir demencija [1, 3, 6]. Šiai ligų grupei priklauso: Unverricht-Lundborg liga, miokloninė epilepsija su nelygiomis raudonosiomis skaidulomis (angl. *Myoclonic epilepsy with ragged red fibers*, MERRF), Lafora liga ir kitos [1, 6, 9].

Unverricht-Lundborg liga – dažniausias ir lengviausias PME tipas, paveldimas autosominiu recesyviniu būdu, kurį sukelia *CSTB* geno mutacijos [9]. Pirmasis ligos simptomas būna žievinės mioklonijos veide, kūne ir proksimalinėse galūnių dalyse. Daliai pacientų pasireiškia ir reti GTKT. Liga progresuoja per 3–8 metus nuo klinikinių simptomų atsiradimo [9]. Mioklonijos tampa nuolat besitęsiančios, panašios į pastovų mažos amplitudės drebinimą, pasireiškiantį visuose kūno raumenyse, įskaitant liežuvį ir burnos raumenis. Jo fone atsiranda ryškių, didelės amplitudės mioklonijų, sukeliančių kritimus. Kartu progresuoja ataksija, stebimas lengvas kognityvinis sutrikimas. Ligai būdingi remisijos epizodai, trunkantys iki kelių savaičių, kai simptomai palengvėja ar beveik išnyksta, tačiau, ligai progresuojant, remisijos epizodai darosi vis trumpesni [9]. Simptomus labai blogina (kartais) gydymui skiriamas fenitoinas. GTKT priepuoliai kontroliuojami lengvai, tačiau mioklonijų kontrolė yra sunki [9].

MERRF metu stebimos žievinės mioklonijos, GTKT, ataksija ir miopatija, raumens biopsijoje stebimi tipiniai radiniai – nelygios raudonosios skaidulos [6]. Liga, susijusi su mitochondrinės DNR mutacijomis, pasireiškia jau vaikystėje (3–10 metų amžiuje) progresuojančiomis žievinėmis mioklonijomis, dažnai refrakterinėmis gydymui [6]. Vėliau pasireiškia ir GTKT priepuoliai, ataksija bei kiti smegenėlių pažeidimo simptomai. Miopatija dažniausiai būna nedidelio laipsnio. Ligai progresuojant, atsiranda kognityvinių sutrikimų [9]. Prognozė yra labai įvairi, priklauso nuo to, kiek procentų mutotos mitochondrinės DNR individas paveldi ir kaip su šiuo paveldėjimu yra susiję pažeidimai, išplitę organizme. Atitinkamai kai kurie pacientai nugyvena vidutinės gyvenimo trukmės gyvenimą, o kiti miršta dar vaikystėje [9]. Genų mutacijų gydymo šią dieną nėra, todėl taikomas tik simptominis gydymas.

Lafora liga – vienas sunkiausių, bet gana dažnai pasitaikantis (iki 10 % visų PME) PME sindromas, pasireiškiantis progresuojančiomis mioklonijomis, fotostimuliacijai jautriais pakaušinės skilties židininiais priepuoliais ir demencija [6, 9]. Liga prasideda mioklonijomis arba židininiais pakaušinės skilties priepuoliais, bet gali prasidėti ir

elgesio pasikeitimu ar kognityviniais sutrikimais. Liga pasireiškia kliniškai 11–18 gyvenimo metais ir per 5–8 metus progresuoja iki ryškaus neįgalumo [6]. Odos, kepenų, raumenų ar smegenų biopsijoje randami būdingi ligai Lafora kūneliai. Liga yra paveldima autosominiu recesyviniu būdu ir susijusi su *EPM2A* ir *EPM2B/NHLRC2* genų mutacijomis [6]. Paskutinėse ligos stadijose stebima sunki demencija, spastinė kvadriparezė ir beveik nuolat besikartojančios mioklonijos [9]. Pacientai pasiekia galutinę ligos stadiją ir miršta per 1–10 metų nuo simptomų pasireiškimo pradžios (vidutiniškai po 5 metų). Vidutinis amžius mirštant – 20 metų [9].

Simptominės mioklonijos, dažniausia mioklonijų forma [3–6, 11–13], gali atsirasti dėl struktūrinių pakitimų galvos ar nugaros smegenyse sergant insultu, esant galvos smegenų traumai, navikui, demielinizaciniais židiniams, encefalitui, paraneoplastinio susirgimo metu, sergant neurodegeneracinėmis ligomis (multisistemine atrofija, kortikobazalinė degeneracija, Creutzfeldt-Jakob liga, dentatorubro-palidoluzinė atrofija (DRPLA), paveldimų metabolinių ligų metu, dėl ne neurologinių sisteminių priežasčių (posthipoksinės, vaistų sukeltos, toksinės, metabolinės kilmės mioklonijos), kaupimo ligų metu (neuroninė ceroidinė lipofuscinozė, sialidozė) [3–6, 11]. Simptominės mioklonijos dažniausiai būna žievinės [14, 15], židininės arba daugiažidininės ir jautrios išoriniam stimuliui. Tačiau gali pasireikšti ir asteriksai arba kamieno tinklinio darinio mioklonijos [11–13].

Toksines, metabolines mioklonijas paprastai lydi encefalopatija, ataksija, kitų rūšių priepuoliai [1, 11, 13]. Dažniausios metabolinės priežastys, galinčios sukelti mioklonijas, yra inkstų, kepenų, kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, gliukozės apykaitos sutrikimai, elektrolitų disbalansas, hipertiroidizmas, metabolinė alkalozė ar acidozė, vitamino E deficitas, Hašimoto encefalopatija, kvėpavimo nepakankamumas. Toksinių mioklonijų priežastys yra ilgalaikis pastovus alkoholio vartojimas ar jo nutraukimo sindromas, dializės sindromas dėl aliuminio toksiškumo, lėtinis tolueno vartojimas, metilbromido ar kitų medžiagų uostymas.

Mioklonijas gali sukelti ir kai kurių vaistų vartojimas, dažniau levodopa, benzodiazepinai, antidepresantai (SSRI, cikliniai antidepresantai, MAO inhibitoriai), litis, antibiotikai (cefalosporinai, kvinolonai), klozapinas, opioidai, VNE (gabapentinas, pregabalinas, lamotriginas, fenitoinas, fenobarbitalis), propofolis, kardiologiniai vaistai (kalcio kanalų blokatoriai, antiaritmikai), kontrastas, vaistai nuo viduriavimo (bismuto subsalicilatai) [2, 13].

Toksinės ar vaistų sukeltos mioklonijos diagnozuojamos atmetus kitas galimas priežastis, kai yra žinomas naujo ar galimai kenksmingo vaisto vartojimas. Dozės suvartojimas laike yra susijęs su mioklonijų atsiradimu. Dažniausiai šios mioklonijos yra daugiažidininės arba generalizuotos, jautrios stimuliui arba veiksmui, lydimos kitų neurologinių simptomų, ypač encefalopatijos. Pavyzdžiui, diklofenakas sukelia segmentines mioklonijas [2].

Išskiriamos veiksmo mioklonijos su inkstų funkcijos nepakankamumu – tai PME rūšis, susijusi su inkstų funk-

cijos sutrikimu [1, 11, 16]. 17–26 gyvenimo metais prasižada tremoras, vėliau – veiksmo mioklonijos, nedažni GTKT priepuoliai, smegenėlių pažeidimo simptomai, atsiranda proteinurija. Liga progresuoja iki inkstų funkcijos nepakankamumo [1, 16, 17]. Diagnozė patvirtinama genetiniu tyrimu – nustatoma *LIMP-2* geno mutacija, paveldima autosominiu recesyviniu būdu [1, 11, 17].

Suaugusiųjų opsoklonuso-mioklonuso sindromo metu taip pat pasireiškia ir mioklonijos. Opsoklonusas – tai pastovūs nevalingi pasikartojantys greitai, konjuguoti miokloniniai akių judesiai (sakados), visų kryptių, įvairios amplitudės ir dažnio, sustiprėjantys užsimerkus ir išliekantys miegant [11]. Opsoklonusas sukelia judančios aplinkos iliuziją [3]. Skiriasi nuo akių virpėjimo, kuris būna tik horizontalios krypties, ir nenormalių akių judesių periodas keičiasi su normalaus žvilgsnio periodu [11]. Mioklonijos yra kamieninės kilmės, pasireiškia galūnėse ir liemens ašiniuose raumenyse, jas sukelia veiksmas ir jos išlieka atliekant valingą judesį [11]. Vaikams šis sindromas pasireiškia neuroblastomos, ganglioneuroblastomos atveju [3]. Suaugusiesiems kartu gali būti stebima ataksija ir kiti smegenėlių pažeidimo simptomai [11, 18, 19]. Šie pacientai meniškai apibūdinami kaip turintys „šokančias akis ir kojas“ [11]. Suaugusiesiems šis sindromas dažniausiai būna idiopatinės arba paraneoplastinės kilmės (susijusi su krūties ar smulkiają plaučių karcinoma) [9], rečiau nustatoma kita etiologija: intrakranijinė hemoragija, poststreptokokinis faringitas, virusinė infekcija ar metaboliniai sutrikimai [11–13, 19].

Mioklonijos stebimos ir sergantiems neurodegeneracinėmis ligomis – žievines mioklonijas turi iki 15 % pacientų su Lewy kūnelių ar Parkinsono ligos demencija, tačiau jos retai pastebimos sergantiems Parkinsono liga be demencijos [1, 4, 11]. Pacientams su Lewy kūnelių demencija mioklonijos įprastai būna mažos amplitudės, abipusės ir daugiažidininės, dominuojančios distalinėse rankų dalyse. Dažniausiai jas sukelia valingas viršutinių galūnių veiksmas ar padėtis [11]. Multisistemine atrofija sergantys pacientai dažnai patiria nereguliarus, mažos amplitudės miokloninius trūkčiojimus (angl. *poliminimyooclonus*) rankose ar tik rankų pirštuose [1, 3], suteikiant jiems ištiestą padėtį (kitaip dar vadinamas trūkčiojantis posturalinis tremoras) [14]. Poliminimioklonijos yra jautrios stimulams, sustiprėja atliekant valingus judesius. Žievinę kilmę galima fiksuoti EEG (elektroencefalografijos) ir SSSP (somasensorinių sukeltųjų potencialų) tyrimais. Iki 50 % pacientų, sergančių kortikobazalinė degeneracija, patiria mioklonijas, kurios dažniausiai būna židininės, pasireiškia rankoje kartu su apraksija, rigidiškumu, distonija ir *alien-limb* fenomenu [1, 5, 14]. Ligos pradžioje mioklonijos būna ritmiškos, pasikartojančios, panašios į trūkčiojančių tremorą, paryškėja judinant ranką ar po somatosensorinės stimuliacijos (refleksinės mioklonijos). Jos yra žievinės, nors galima ir požievinė kilmė. Priešingai nei kortikobazalinės degeneracijos metu, sergant supranukleariniu paralyžiumi, mioklonijos yra retos. Rečiau mioklonijos stebimos sergantiems ankstyvos pradžios Hantingtono liga ir esant ilgam CAG kodo pasikartojimui [5, 16]. Miok-

lonijos gali pasireikšti vidutinėje ar vėlyvojoje Alzheimerio ligos stadijoje, dažniausiai būna daugiažidininės, bet gali būti ir segmentinės, židininės ar net generalizuotos, atsiranda ramybėje ar spontaniškai, gali būti refleksinės ar rečiau – veiksmo mioklonijos [5, 11]. Būdingos ortostatinės mioklonijos, sutrikdančios eiseną ir laikyseną [3, 14], taip pat poliminimioklonijos [11]. Ankstyvojoje stadijoje aptinkamos esant šeiminiams atvejams ar ankstyvosios pradžios Alzheimerio ligai [11].

Mioklonijos yra tipinis radinys, sergant tiek sporadine, tiek ir šeimine Creutzfeldt-Jacob liga. Ligos pradžioje mioklonijos būna pavienės, sporadinės, o ligai progresuojant tampa išplitusios, ritmiškos, ryškiausios galūnėse ar visame kūne, ypač liemens raumenyse (0,6–1,5 Hz) [11].

Progresuojančioms miokloninėms ataksijoms (PMA) (pvz., Rumsey-Hunt sindromas) yra būdingos išreikštos mioklonijos ir ataksijos, kurias rečiau lydi progresuojanti demencija [1]. PMA stebimos kai kurių mitochondrinių ligų, kai kuriais Unverricht-Lundborg ligos atvejais [1].

Psichogeninės mioklonijos gali prasidėti spontaniškai arba patyrus išorinę traumą. Jos gali būti židininės arba generalizuotos [1], trūkčiojimus galima išblaškyti ar nutraukti išoriniais stimulais. Būdingi mioklonijų pliūpsniai – staiga prasidedantys ir pasibaigiantys, nesusiję nei su atliekama veikla, nei su stimulais ar pan. [1]. Psichogeninės mioklonijos nepasireiškia miego metu. Reakcija į stimulus dažniausiai būna perdėta, gali vyrauti psichogeninės patologijos predispozicija, teigiamas atsakas į placebo. Kartais sunku atskirti nuo organinių mioklonijų. Diferencinei diagnostikai padeda EEG ir EMG tyrimai (aprašyti toliau).

FIZIOLOGINĖ KLASIFIKACIJA

Fiziologinė klasifikacija padeda parinkti efektyviausią gydymą. Pagal numanomą kilmę ir išsivystymo patogenezę smegenyse, mioklonijos skirstomos į: 1) žievines, 2) požievines, 3) spinalines (periferines) ir 4) fiziologines.

Žievinės mioklonijos yra dažniausia mioklonijų forma. Paprastai pasireiškia viršutinių galūnių distalinėse dalyse ir veide (reprezentuoja didžiausią žievės plotą) [1, 15, 20, 21]. Gali būti židininės arba daugiažidininės, vienpusės arba abipusės, generalizuotos (dėl impulso išplitimo žievėje ar į abu pusrutulius per didžiąją smegenų jungtį), teigiamos arba neigiamos [1, 14, 15, 20, 21]. Dažniausiai pasireiškia valingų judesių metu, kalbant (daugelis žievės zonų dalyvauja sukuriant valingą judesį), todėl gali trikdyti kalbą ar eiseną. Žievinės mioklonijos dažnai kyla kaip atsakas į išorinį stimulą (yra refleksinės) – prisilietimą, ar retai – į vizualinį stimulą [1, 21], tačiau ramybėje gali būti neišreikštos [14]. Žievinės mioklonijos, besitęsiančios valandas, dienas, savaites, vadinamos besitęsiančia židinine epilepsija (angl. *Epilepsia partialis continua*), tai yra reta židininės epilepsijos rūšis [14, 15, 20]. Jas dažniau sukelia sensomotorinės smegenų žievės pažeidimas (kraujagysli-

nės, uždegiminės, onkologinės ar kitos kilmės), kuris lemia padidėjusį smegenų ląstelių jaudrumą [14].

Daugiažidinių žievinių mioklonijų pavyzdžiai – Lance-Adams sindromas (posthipoksinės mioklonijos), progresuojančios miokloninės epilepsijos, progresuojančios miokloninės ataksijos ir neurodegeneracinės ligos (aprašytos anksčiau).

Posthipoksinės mioklonijos (PHM) (Lance-Adams sindromas) yra stebimos sveikstant po ūmios sunkios smegenų hipoksijos. Dažniausia hipoksijos priežastis – kvėpavimo funkcijos nepakankamumas astmos metu, širdies sustojimas ir po jo sekantis kvėpavimo nepakankamumas, gaivinimas, vaistų perdozavimas [1, 3, 4]. Pacientai būna ištikti komos nuo kelių dienų iki dviejų savaičių [5]. Mioklonijos ir kitų rūšių priepuoliai gali būti stebimi dar komos metu. Pabudus iš komos, mioklonijos tampa matomos, ypač atliekant valingus judesius – jie sukelia didelės amplitudės miokloninių trūkčiojimų laviną ir judesių pauzę galūnėse. Mioklonijos būna žievinės, daugiažidininės, būdingas teigiamų ir neigiamų mioklonijų derinys, kartais gali pasireikšti refleksinės tinklinio darinio mioklonijos arba perdėto išgaščio (hiperekpleksijos) mioklonijos [1, 4, 11]. Mioklonijų amplitudė yra tiesiogiai proporcinga veiksmų delikatumui / smulkumui, jos sukelia ryškų neįgalumą kasdienėje veikloje. Eisena sutrinka ne tik dėl teigiamų, bet ir dėl neigiamų mioklonijų, kurios lemia kritimus. Pagrindinis invalidizuojantis simptomas – veiksmo mioklonijos, tačiau kartu gali būti ir įvairaus laipsnio kognityvinis sutrikimas, kitų rūšių priepuolių ir kitų neurologinių simptomų [1, 4, 5]. Neigiamos mioklonijos proksimaliniuose kojų raumenyse yra ypač atsparios gydymui, todėl dažnai pasodina pacientą į neįgaliojo vežimėlį. Kai kuriems pacientams, praėjus šiek tiek laiko, gali pagerėti – jie gali vaikščioti be pagalbos ar net nutraukti gydymą VNE. Paskyrus gydymą, daliai pacientų, laikui bėgant, mioklonijų sumažėja, tačiau daugumai išlieka reikšmingas judesių sutrikimas ir neįgalumas.

Požievinės mioklonijos kyla tarp smegenų žievės ir nugaros smegenų. Jos skirstomos į segmentines, nesegmentines ir kamienines tinklinio darinio mioklonijas. Taip pat požievinėms mioklonijoms priskiriama miokloninė distonija ar vaistų sukeltos mioklonijos, kadangi raumens susitraukimai nekoreliuoja su pokyčiais EEG [1].

Vienas segmentinės požievinės mioklonijos pavyzdžių – gomurio mioklonijos. Tai kamieninės mioklonijos, kurioms būdingi ritmiški (1–2 Hz) minkštojo gomurio susitraukimai, kylantys dėl Guillain-Mollaret trikampyje (GMT) esančios disfunkcijos (esencialinės gomurio mioklonijos) arba struktūrinio pažeidimo (simptominės gomurio mioklonijos) [1, 2, 21]. GMT sudaro funkcinis ryšys tarp smegenėlių dantytojo branduolio (lot. *nucleus dentatus*), vidurinių smegenų raudonojo branduolio (lot. *nucleus ruber*) ir pailgųjų smegenų apatinio alyvos branduolio (lot. *nucleus olivarius inferior*) [1, 2, 21]. Kadangi trūkčiojimai yra daugiau pasikartojantys, ritmiški, o ne virpamieji susitraukimai, jie vadinami segmentinėmis mioklonijomis, o ne tremoru [1]. Esencialines gomurio mioklonijas sukelia ritmiški minkštojo gomurio tempiamojo rau-

mens (lot. *musculus tensor veli palatini*) susitraukimai. Šis raumuo inervuojamas vieno iš trišakio nervo branduolių. Raumuo įeina į Eustachijaus vamzdžio lateralinės sienos sandarą. Ritmiški raumens susitraukimai lemia kartotinį Eustachijaus vamzdžio atsidarymą ir užsidarymą, kas sukelia girdimuosius klikus (angl. *click*), kuriuos pacientas girdi, kai patiria gomurio mioklonijas [2, 15, 21]. Šios mioklonijos, taip pat ir specifinis garsas, išnyksta miegant. Esencialinės formos atvejai yra labai reti, o sergamumas tarp moterų ir vyrų pasiskirstęs vienodai. Simptominės gomurio mioklonijos dažnesnės nei esencialinės, vyrai yra pažeidžiami dažniau nei moterys. Esant simptominėms gomurio mioklonijoms, pagrindinis į patogenezę įtrauktas raumuo yra minkštojo gomurio keliamasis raumuo (lot. *musculus levator veli palatini*), inervuojamas veidinio nervo branduolio [15]. Simptomines gomurio mioklonijas taip pat lydi klikai, tačiau jie išlieka ir miegant [1, 2]. Simptomines mioklonijos atsiranda dėl kraujotakos sutrikimo, išsėtinės sklerozės demielinizuojančių židinių ar auglių smegenų kamieno ir smegenėlėse. Dėl persipinančios galvinių nervų inervacijos kai kuriems pacientams kartu būna oscilopsijos, nistagmas. Sergantiems simptomatinėmis gomurio mioklonijomis taip pat gali būti veido ir galūnių lėti ritmiški judesiai, vadinami mioritmija [2].

Klasikiniai nesegmentinės požievinės mioklonijos, kylančios iš smegenų kamieno, pavyzdžiai yra išgąščio sukeltas krūptelėjimas (angl. *startle*), hiperekpleksija (angl. *hyperekplexia*) ir refleksinės tinklinio darinio mioklonijos [1, 18, 21]. Kamieninės mioklonijos dažniausiai būna generalizuotos ir jautrios girdimiems (auditoriniams) stimulams [1]. Fiziologinis išgąstis (angl. *startle*) yra fiziologinio kamieninio reflekso pavyzdys, kai, išgirdus staigų, netikėtą garsą, kūnas nugrimzta į apsisaugojimo būseną (ištinka staigus kūno krūptelėjimas, labai trumpas sustingimas). Kartais stebimas ir atsakas į netikėtą prisilietimą ar regimąjį stimulą. Hiperekpleksija yra patologinė perdėta normalios išgąščio reakcijos forma, kai mioklonija nesilpnėja veikiant pakartotiniam (jau žinomam) stimului, o kūno sustingimas būna užsitęsęs [22, 23]. Tipinis klinikinis testas, atliekamas hiperekpleksijai diagnozuoti, – nesilpnėjantis galvos atitraukimo refleksas [23]. Kartotiniai liečiant ar švelniai tapšnojant trišakio nervo inervuojamas veido sritis (nosies viršūnę, lūpas, skruostus), apsauginis galvos atitraukimo judesys nesilpnėja. Fiziologinio išgąščio metu kartojant stimulą, galvos atitraukimas silpnėja ir išnyksta priprantant prie nekenksmingo stimulo [23]. Hiperekpleksija gali būti šeiminė dėl autosominiu dominantiniu būdu paveldimos glicino receptoriaus alfa1 (GLRA1) subvieneto mutacijos 5 chromosomoje [2, 3, 22, 23], idiospatinė arba simptominė (dėl uždegiminių, demielinizacijos židinių ar kraujagyslių pažeidimų smegenų kamieno). Šeiminė hiperekpleksija gali būti paveldima ir recesyviniu paveldėjimo būdu (dėl *SLC6A5* geno mutacijos) [2, 3, 23]. Sunkiais hiperekpleksijos atvejais jau vaikystėje stebimas pastovus raumenų sukaustymas ir stiprėjančios išgąščio atakos, pasibaigiančios kritimais. Kai kurie pacientai patiria kitų rūšių priepuolių ir yra žemo intelekto. Lengvesnės formos pacientai patiria tik perdėto išgąščio atsaką į stimu-

lą ir mioklonijas miego metu [2, 3]. Manoma, kad hiperekpleksija kyla smegenų kamieno tilte esančio tinklinio darinio medialinėje dalyje.

Kamieninės tinklinio darinio mioklonijos – kita požievinė nesegmentinių generalizuotų mioklonijų forma. Patologinis aktyvumas kyla apatinėje smegenų kamieno tinklinio darinio dalyje. Smegenų kamieno motoriniai centrai ir laidai yra glaudžiai susiję su požieviniais refleksiniais centrais ir liemens bei pilvo aksialinių raumenų veikla. Impulsas nuo patologinio aktyvumo židinio ekstrapiramidiniais ir piramidiniais laidais plinta aukštyn ir žemyn, sukeldamas abipuses, išplitusias, išoriniam stimuliui jautrias mioklonijas, labiausiai išreikštas liemens ir pilvo srityje [8, 18, 21, 22]. Šios mioklonijos yra simptominės ir stebimos esant posthipoksinei encefalopatijai, smegenų kamieno encefalitui, demielinizacijos židiniams, kraujotakos sutrikimams ar uremijai.

Retas simptominių kamieninių mioklonijų variantas – progresuojančios ataksijos ir gomurio tremoro sindromas (angl. *Progressive ataxia and palatal tremor syndrome*, PAPT) [14, 15]. PAPT gali būti sporadinis arba šeiminis [14, 15]. Kliniškai jam yra būdingi bulbariniai simptomai, gomurio mioklonijos ir smegenėlių ataksija, MRT stebima alyvos hipertrofija, kartais ir smegenėlių degeneracija [14, 15].

Spinalinės mioklonijos gali būti segmentinės, propriospinalinės arba periferinės [1, 2, 21]. Jos nesusijusios su „aukštąja“ nervine veikla, todėl gali pasireikšti ir miegant, ir ramybės metu, nepriklauso nuo išorinių stimulų, nors gali būti sukeltos taktilinių ar klausos stimulų [24]. Segmentinės spinalinės mioklonijas dažniausiai sukelia struktūrinis nugaros smegenų pažeidimas (siringomielija, mielitas, nugaros smegenų traumas, kraujotakos sutrikimai ar navikai) [1, 2, 12, 21, 24]. Dėl lokalaus pažeidimo sumažėja nugaros smegenų užpakalinių ragų interneuronų slopinamasis poveikis, prarandamas suprasegmentinis slopinimas, impulsais perduodamas nusileidžiančiaisiais laidais nugaros smegenyse. Tai sukelia lokalų patologišką nugaros smegenų priekinių ragų neuronų aktyvumo padidėjimą, vyksta spontaniški motoneuronų iškrūviai viename ar keliuose greta esančiuose nugaros smegenų segmentuose [24].

Propriospinalinės mioklonijos yra didesnę kūno plotą ar daugiau raumenų apimantis sutrikimas, dėl kurio mioklonijos išplinta aukštyn ir žemyn nuo centrinio generatoriaus nugaros smegenyse [1, 8, 21, 25]. Tai yra spinalinių mioklonijų rūšis, kai priepuolių generatorius nugaros smegenyse priverčia susitraukti aksialinius (ašinius) kūno raumenis į viršų ir apačią nuo pažeidimo per ilgus propriospinalinius, ekstrapiramidinius ir piramidinius laidus [1, 2, 8]. Tipiškai priepuolis pasireiškia aksialinių raumenų mioklonijomis, lenkiamaisiais judesiais kakle, liemens srityje, klubuose, keliuose, kurių dažnis – 1–6 Hz. EMG iškrūviai būna ilgi, tęsiasi kelis šimtus ms [1, 21, 25]. Propriospinalinių mioklonijų nebūna veide, jų nesukelia garsinis stimulus (kaip kamieninės mioklonijos) [1]. Jos atsiranda spontaniškai, gulimoje padėtyje, dažnai užmiegant, gali būti sukeltos plekšnojant per pilvą ar išgaunant sausgyslių reflek-

sus. Priešingai nei segmentinės mioklonijos, propriospinalinės mioklonijos neturi aiškios priežasties: jos retai būna simptominės (dėl kaklo traumos, auglio ar virusinio mielito) [2, 25]. Pastaruoju metu pastebima vis daugiau psichogeninės kilmės mioklonijų, kurios anksčiau buvo laikytos propriospinalinėmis [2].

Periferinės mioklonijos – tai ritmiški ar iš dalies ritmiški trūkčiojimai dėl nervinio rezginio, nervų, šaknelių pažeidimo ar, rečiau, – priekinių ragų pažeidimo. Dažniausias pavyzdys yra hemifacialinis spazmas (HS) [2, 13, 21] – veidinio nervo inervuojamų raumenų nevalingi trūkčiojimai ir spazmai. HS dažniausiai susergama 45–52 gyvenimo metais [2]. Trūkčiojimai pirmiausia prasideda periorbitaliniuose raumenyse (dažniausiai vienos pusės žiediniame akies raumenyje, *m. orbicularis oculi*), bet nuo kelių mėnesių iki vienerių metų išplinta į tos pačios veido pusės kitus veidinio nervo inervuojamus raumenis. Trūkčiojimai būna sinchroniški visuose pažeistuose raumenyse. Iki 5 % pacientų būna pažeidžiami ir kitos veido pusės raumenys, tačiau, esant abipusiam pažeidimui, trūkčiojimai abiejose veido pusėse niekada nebūna sinchroniški [2, 18]. Susirgimui būdingi spazmai, kloniniai ar toniniai trūkčiojimai, dažnai kloninių trūkčiojimų paroksizmas baigiasi ilgalaikiu toniniu raumenų spazmu [2, 18]. Trūkčiojimai atsiranda spontaniškai, tačiau juos gali sukelti arba pabloginti veido raumenų judesiai arba stresas, nerimas, nuovargis. Dažniausia ligos priežastis – neurovaskulinis konfliktas veidinio nervo išėjimo iš smegenų kamieno vietoje [18]. Į ligos patogenezę neretai įtraukiamos užpakalinė apatinė smegenėlių, priekinė apatinė smegenėlių ir stuburinė arterijos [2]. Retesniais atvejais ligą sukelia tūriniai procesai galvos smegenyse (švanomos, meningiomas) [18, 19]. Dėl nervo suspaudimo sukeltos demielinizacijos šaknelėje formuojasi dirbtinės sinapsės, mechaninis dirginimas sukelia ektopinius patologinio aktyvumo židinius, kurie ir sukelia inervuojamo raumens trūkčiojimus. Remiantis kita teorija, klaidingi patologiniai signalai kyla iš veidinio nervinio branduolio [2, 18, 19].

Fiziologinės mioklonijos aprašytos anksčiau.

DIAGNOSTIKA

Anatominė mioklonijų diferenciacija, atliekama taikant detalų klinikinį, laboratorinį ir instrumentinį ištyrimą, yra būtina simptomų etiologijai nustatyti ir ja paremtam gydymui pasirinkti [26]. Diagnostinis procesas gali būti skirstomas į keturias dalis: klinika paremtas sindromo nustatymas, pagalbiniai diagnostiniai tyrimai, neurofiziologinis ištyrimas ir retų mioklonijų priežasčių identifikacija [27].

Laboratoriniai ir radiologiniai tyrimai

Atsižvelgiant į tai, kad homeostazės disbalansas, organų nepakankamumas ar infekcija gali sukelti žievines ir požievines mioklonijas, etiologijos diagnostikoje laboratoriniai ir radiologiniai tyrimai turėtų užimti svarbų vaidmenį

1 lentelė. Rekomenduojami laboratoriniai ir radiologiniai tyrimai

<p>Rekomenduojami laboratoriniai tyrimai: Elektrolitai (K^+, Na^+, Cl^-, Ca^{2+}, Mg^{2+}) Gliukozės kiekis kraujyje Inkstų funkcijos rodikliai (šlapalas, kreatininas, GFG) Kepenų funkcijos rodikliai (HAV, HBV, HCV, bilirubinas, GGT, ALT, AST, bendras baltymas) Skydliaukės hormonai ir antikūnai (TSH, FT4, FT3) Narkotikų, toksinų ir vaistų ištyrimas (opiatai, acetaminofenas), esant įtarimui</p>
<p>Svarstyti papildomi laboratoriniai tyrimai: Likvoro tyrimas (citozė, baltymas, elektrolitai, gliukozė) Paraneoplastiniai antikūnai Autoimuniniai antikūnai Genetiniai tyrimai Laimo ligos IgM ir IgG antikūnai serume</p>
<p>Rekomenduojami radiologiniai tyrimai: Galvos smegenų KT ar MRT Stuburo KT ar MRT (įtariant spinalines mioklonijas)</p>

K^+ – kalis; Na^+ – natrijs; Cl^- – chloras; Ca^{2+} – kalcis; Mg^{2+} – magnis; GFG – glomerulų filtracijos greitis; HAV – hepatito A virusas; HBV – hepatito B virusas; HCV – hepatito C virusas; ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; TSH – tirotropinas; FT4 – laisvas tiroksinas; FT3 – laisvas trijodtironinas; IgM – imunoglobulinas M; IgG – imunoglobulinas G; KT – kompiuterinė tomografija; MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

papildant ligos anamnezę ir klinikinį ištyrimą, ypač kai jų nepakanka simptomatikos priežastčiai nustatyti [26–28]. Vienoms dažniausių mioklonijas sukeliančių metabolinių priežasčių priskiriama ūminis ar lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas, ūminis ar lėtinis kepenų funkcijos nepakankamumas, lėtinis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas su hiperkapnija, gliukozės apykaitos sutrikimai, hipertiroidizmas, metabolinė alkalozė ar acidozė [26–29]. Mінėtoms patologijoms atmesti rekomenduojami tyrimai pateikiami 1 lentelėje.

Diagnostinį procesą, ypač svarstant papildomus laboratorinius tyrimus, turėtų lemti bendras klinikinis vaizdas. Pavyzdžiui, esant mioklonijoms sisteminės ligos ar infekcinės simptomatikos fone, kitas žingsnis turėtų būti likvoro tyrimas dėl infekcinių ar autoimuninių pakitimų. Pastariesiems ypač svarbi yra ankstyva diagnostika simptomų atsiradimo pradžioje, kadangi laiku pradėtas tinkamas gydymas leidžia pasiekti geresnių rezultatų, slopinant autoimuninį atsaką [26].

Rekomenduojamas magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimas T1, T2, FLAIR ir DWI režimais su galdolinio kontrastavimu. Struktūriniai pakitimai galvos smegenyse padeda identifikuoti pohipoksinį, poišeminį ar trauminį pažeidimą, onkologinį procesą, demielinizuojančias ligas, spongiformines bei autoimunines encefalopatijas, neuroinfekcijas. Šis tyrimas yra naudingas ir tiriant ge-

2 lentelė. Neurofiziologinių tyrimų radinių apibendrinimas [3, 27, 40]

	Žievinės	Požievinės		Spinalinės	Periferinės	Psichogeninės
		Nesegmentinės	Segmentinės			
EEG	Generalizuotos polipikų, pikų, pikas-banga kompleksų iškrovos	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra	Priešjudesiniai („noro“) potencialai
EMG (potencialo trukmė)	<100 ms	Įvairi	>100 ms	>100–5000 ms	50–200 ms	>70 ms
SSSP	Padidintas žievinis atsakas	Norma	Norma	Norma	Norma	Norma
EEG-EMG poligrafija	EEG aktyvumą seka EMG iškrūviai	Asociacijos nėra	Asociacijos nėra	Asociacijos nėra	Asociacijos nėra	Priešjudesiniai („noro“) potencialai

netines mioklonijų priežastis, tokias kaip leukodistrofija ar mitochondrinės patologijos [26, 27].

Neurofiziologiniai tyrimai

Dažnai mioklonijos gali būti diagnozuojamos remiantis klinikišku ištyrimu, tačiau pasitaiko situacijų, kai sunku atskirti jas nuo kitų nevalingų judesių, tokių kaip tremoras, chorėja ar distonija. Minėtais atvejais, siekiant patvirtinti klinikinę diagnozę ir nustatyti fiziologinį mechanizmą (žievinis, požievinis, spinalinis, periferinis), pasitelkiami neurofiziologiniai tyrimai: elektroencefalografija (EEG), elektromiografija (EMG), sukeltieji somatosensoriniai potencialai (SSSP) ir EEG-EMG poligrafija [27, 30]. Mioklonijų fiziologinės klasės nustatymas šiais diagnostiniais tyrimais pasitarnauja keliais aspektais: bent iš dalies nustatoma tikėtina patologijos lokalizacija; remiantis fiziologine kilme, susiaurinamas galimų susirgimų, kuriems yra būdingos nustatyto tipo mioklonijos, ratas; remiantis fiziologine mioklonijų klasifikacija, pasirenkamas efektyviausias galimas gydymo būdas [8].

Kadangi SSSP tyrimas yra informatyvus tik esant žievinės kilmės mioklonijoms – stebimas padidintas žievinis atsakas, šio metodo naudojimo vertė nusikelia į antrą planą, užleisdama pirmenybę informatyvesniems ir specifiskesniems instrumentiniams tyrimams – EEG ir EMG.

Neurofiziologinių tyrimų rezultatų apibendrinimas, tiriant skirtingas mioklonijas, pateikiamas 2 lentelėje.

Elektroencefalografija (EEG)

EEG tyrimo metu galima fiksuoti tik žievinės mioklonijas, požievinė mioklonijų atvejais kliniškai stebimų raumenų trūkčiojimų atitinkančio EEG aktyvumo neregistruojama.

Žievinės mioklonijos EEG stebimos kaip generalizuotų polipikų pliūpsnis, generalizuoti pavieniai pikai ar generalizuotos pavienės lėtos bangos ar pikas-banga kompleksai. Šie potencialai laiko atžvilgiu yra susiję su kiek vėliau EMG stebimu aktyvumu. Kartu būdinga foninio aktyvumo supresija [31].

Žievinė mioklonijų rankoje metu EEG matomas miokloninis aktyvumas, registruojamas apie 20 ms anksčiau, nei kliniškai ir EMG pastebimas raumens susitraukimas, o esant blauzdos mioklonijoms – EEG atsakas stebimas 35 ms anksčiau nei aktyvumas EMG [3].

Elektromiografija (EMG)

Tinkamai EMG diagnostikai kritiškai svarbus yra teisingas raumenų pasirinkimas. Tyrimas visada turėtų būti atliekamas vertinant agonistą ir antagonistą, nes vienalaikis jų veiklos fiksavimas leidžia atskirti centrinio pobūdžio judesių sutrikimus nuo periferinio, kurio metu taip pat gali būti registruojami trumpos trukmės miokloniniai susitraukimai vienoje iš raumenų grupių [30, 32].

Vieningų diagnostinių EMG kriterijų, patvirtinančių fiziologinę mioklonijų kilmę, nėra [26]. Žievinė mioklonijų aktyvumas EMG pasižymi trumpa, neviršijančia 100 ms, trukme. Šio tyrimo metu kortikalinės mioklonijos gali būti registruojamos taikant išorinę (pvz., prisilietimas) ar vidinę (pvz., valinga raumens aktyvacija) stimuliaciją. Elektromiografinis aktyvumas dažniausiai būna neritmiškas, nereguliarus, rečiau pastebimas ramybės būsenoje. Žievinėms mioklonijoms yra būdinga keletu raumenų aktyvacija (nepriklausomai arba kartu), dažniausiai sinchroniškai paveikiamos agonistų ir antagonistų grupės. Išimtis – *Epilepsia Partialis Continua*, kurios metu yra būdingi užsitęsę vienos raumenų grupės miokloniniai trūkčiojimai [8, 26, 29, 30, 33].

Dėl daugelio požievinė sričių, kuriose hiperaktyvumas gali lemti nevalingus raumenų susitraukimus, subkortikalinės (požievinės) mioklonijos pasižymi didesniu klinikinės ir fiziologinės charakteristikos spektru nei žievinės kilmės – miokloninių iškrūvių trukmė EMG varijuoja nuo 100 iki 400 ms, jie gali būti registruojami ir ašiniuose bei proksimaliniuose galūnių raumenyse [34, 35].

Požeivinėms nesegmentinėms mioklonijoms yra būdingas impulso plitimas raumenimis žemyn, pavyzdžiui, išgąščio ar hiperekpleksijos atveju, EMG aktyvumas prasideda galvos sukamajame raumenyje, *m. sternocleidomastoideus*, pamažu plisdamas į veidą, juosmenį ir galūnes bilateraliai [1]. Jos dažniausiai pasireiškia spontaniškai, tačiau gali būti ir jaudrios stimuliacijai (pvz., auditoriniam). Ilgesni nei 100 ms iškrūviai fiksuojami ir sergant mioklonine distonija, tik šiuo atveju nevalingi judesiai pasireiškia multifokaliniu modeliu – juosmens ir viršutinių galūnių raumenyse nepriklausomai vienas nuo kito, be kryptingo impulso plitimo [28, 34].

Segmentinių požievinė gomurio mioklonijų atvejais EMG fiksuojamos ritmiškos iškrovos, siekiančios iki 400 ms, kurioms nebūdingas ryšys su trigeriu [1, 21, 28, 36].

Spinalinės mioklonijos EMG išsiskiria savo ilga trukme, siekiančia net iki 1000 ms. Priklausomai nuo pažeidimo lygio ir apimties, EMG aktyvumas dažniausiai stebimas viename raumenyje ar raumenų grupėje (pvz., tarpšonkauliniuose ar pilvo raumenyse). Spinalinių segmentinių mioklonijų atveju, EMG iškrūviai apsiriboja vienu ar keliomis gretimomis miotomis, yra nereguliarūs, dažnis vyrauja nuo 1–2 iki 100–200 kartų per minutę [1, 30, 34, 36].

Propriospinalinės mioklonijos taip pat trunka nuo kelių šimtų iki 5000 ms, pasireiškia spontaniškai, o plintančiu kaklo, juosmens ir klubų raumenų įtraukimu gali priminti požievines, tačiau, šiuo atveju, neveikiami veido raumenys ir nėra jaudrumo auditoriniam stimuliui [1, 30, 35].

Periferiferinio tipo mioklonijos nustatomos raumenyse, kuriuos įnervuoja vienas pažeistas periferinis nervas ar šaknelė. EMG fiksuojamos ritmiškos ar periodinės dažniau ramybėje pasireiškiančios iškrovos, kurių trukmė daugeliu atvejų varijuoja nuo 50 iki 200 ms [28, 37].

Psichogeninės kilmės mioklonijos pasižymi trifaziu agonistų ir antagonistų raumenų aktyvavimo modeliu, o EMG iškrūviai dažniausiai yra ilgesni nei 70 ms [38, 39]. Kadangi valingai sukelti trumpesni nei 50–75 ms raumens susitraukimą neįmanoma, tokios ir mažesnės trukmės veikla EMG traktuojama kaip organinių mioklonijų įrodymas. Visgi, siekiant patvirtinti psichogeninių mioklonijų diagnozę, minėtus nespecifinius EMG radinius būtina derinti su klinika [40].

EEG ir EMG poligrafija

EEG ir EMG poligrafija suteikia galimybę stebėti priklausomybę ar jos nebuvimą tarp miokloninių EMG iškrūvių ir EEG fiksuojamos smegenų žievės veiklos [8, 30, 40]. Šis metodas laikomas vienu naudingiausių tyrimų, todėl jį atlikti rekomenduojama prieš paskiriant kitus sudėtingesnius tyrimus [30].

Žievinų mioklonijų atvejais poligrafijos metu stebima EEG potencialų ir EMG veiklos koreliacija laike – generalizuotus polipikų pliūpsnį, pikus, pikas-banga kompleksus po 10–40 ms seka kliniškai pasireiškiantis miokloninis trūktelėjimas, registruojamas EMG [27, 40].

EEG ir EMG poligrafija gali padėti nustatyti psichogenines mioklonijas, kurioms yra būdingi priešjudesiniai, kitų autorių įvardijami kaip „noro“ ar „pasirengimo“ (vok. *Bereitschaftspotential*) potencialai. Tai generalizuota lėtai kylanti ir lėtai nusileidžianti banga EEG, registruojama 1–2,5 sekundės anksčiau už EMG fiksuojamą impulsą [3]. Ši banga įrodo sąmoningą ar iš dalies sąmoningą judesio planavimą.

Nepaisant savo informatyvumo, tiriant žievinės kilmės judesių sutrikimus, ši metodika turi ir trūkumų – dažnai būna sunku nustatyti kiekybinį laiko ir erdvės ryšį tarp mioklonijos ir EEG aktyvumo, kadangi pauzė po EEG matomos žievinės veiklos paprastai lydi staigus EMG iškrūvis, sudėtinga patvirtinti, ar aptiktas EEG pikas yra tiesiogiai susijęs su teigiamu ar neigiamu EMG veiklos komponentu [30].

GYDYMAS

Šiandien nekyla abejonių, kad medikamentinio gydymo pasirinkimas, remiantis fiziologine klasifikacija (žievinės, požievinės, spinalinės, periferinės), yra susijęs su geresniais terapiniais rezultatais. Šiame etape svarbų vaidmenį atlieka simptomatikos priežasčių paieška, o simptominis gydymas turėtų būti pradėtas, tik jei negalima etiologijos korekcija.

Svarbu nepamiršti, kad mioklonijoms gydyti skiriami vaistai gali bloginti pažintines funkcijas ar judesių koordinaciją, todėl tikslinga įvertinti terapinio efekto ir vaisto sukeltų nepageidaujamų reiškinių santykį, o, skiriant vaistus, papildomai rekomenduojama svarstyti ir fizinės terapijos ar ergoterapijos įtraukimą į gydymo planą [28, 29, 34].

Žievinės mioklonijas geriausiai slopina vaistai nuo epilepsijos (VNE), tačiau kartais vieno vaisto nepakanka ir reikia skirti VNE derinius [1, 29]. Šio tipo mioklonijų gydymo efektyvumas siejamas su GABA-erginės sistemos aktyvinimu, todėl valproinės rūgšties (VPA) preparatai yra negincijamai efektyvūs. VPA terapinis poveikis siejamas su GABA sintezės didinimu ir jos skaidymo mažinimu smegenyse. Vaistas pradamas skirti 500 mg doze, ją palaipsniui didinant iki klinikinio efekto arba šalutinių reiškinių atsiradimo. Dažniausiai skiriama 1000–2000 mg paros dozė, ją dalinant per du kartus [28, 34]. Valproinės rūgšties preparatai yra draudžiami mergaitėms ir vaisingo amžiaus moterims, todėl joms ir asmenims, turintiems kepenų funkcijos sutrikimų, skiriamas levetiracetamas, nors šis vaistas neveikia GABA ar gliutamato receptorių. Rekomenduojama levetiracetamo dozė – 1–3 g per dieną, išgeriant per du kartus. Dar vienas vaistas, skiriamas mioklonijoms gydyti, yra piracetamas, kurio skiriama 2,4–21,6 g per dieną [1, 28, 29, 34]. Žievinės mioklonijas gerai slopina klonazepamas, kuris gali būti skiriamas vienas arba kartu su kitais vaistais. Pagrindinis šio preparato veikimo mechanizmas – GABA-erginės neurotransmisijos sustiprinimas per benzodiazepinų receptorių. Klinikiniam efektui pasiekti gali prireikti iki 6 mg per dieną [28, 34].

Požievinų nesegmentinių mioklonijų gydymo rekomendacijos yra paremtos ribotu literatūros šaltinių skaičiumi, o VPA ir LEV, naudojami žievinėms mioklonijoms gydyti, yra neefektyvūs. Šio tipo mioklonijas geriausiai slopina klonazepamas, todėl jis akcentuojamas kaip pirmo pasirinkimo preparatas. Esant nepakankamam klonazepamo poveikiui, papildomai galėtų būti skiriama zonisamido 300–500 mg per dieną per 1–2 kartus. Kai medikamentinis gydymas yra neefektyvus, išreikštoms požievinėms mioklonijoms gydyti svarstyti gilioji branduolių stimuliacija [1, 21, 28, 29, 34].

Sergant gomurio mioklonijomis, gali būti taikomas gydymas botulino toksino injekcijomis į *musculus tensor veli palatini*, todėl kai kurie autoriai rekomenduoja rinktis šį gydymo metodą kaip pirmojo pasirinkimo gydymą. Nepasiekus efekto botulino toksinu, galimas ir mikrochirurginis gydymas [1, 21, 27, 28, 34].

Farmakologinis spinalinių mioklonijų gydymas taip pat nenuteikia optimistiškai. Pirmo pasirinkimo vaistu siū-

lomas klonazepamas, iki 6 mg per dieną, tačiau ne visada stebimas būklės palengvėjimas. Aprašyti pavieniai atvejai, kai teigiamas efektas buvo pasiektas skiriant gydymą LEV. Spinalinių segmentinių mioklonijų atvejais ligos simptomams palengvinti galėtų būti naudojamos botulino toksino injekcijos [1, 27, 29].

Periferinės mioklonijos sėkmingiau gydamos botulino toksinu nei peroraliniais vaistais – hemifacialinio spazmo atveju, atliekant injekcijas į periorbitalinius raumenis, pagerėjimas fiksuojamas iki 84 % pacientų. Jos kartojamos kas 3–6 mėnesius ir gydymo veiksmingumas išlieka ne mažiau kaip 15 metų [2, 18]. Kai gydymas botulino toksinu yra kontraindikuotinas, rekomenduojama gydymui skirti karbamazepiną arba gabapentiną. Taip pat šiai patologijai gydyti gali būti svarstomos mikrochirurginės intervencijos. Vienintelis etiologinis gydymo būdas – mikrovaskulinė veidinio nervo dekompresija [18] ar kiti chirurginiai gydymo būdai: veidinio nervo zonų selektyvinė destrukcija, veidinio nervo kanalo dekompresija, nervo termokoaguliacija [2, 21, 29, 41, 42].

Psichogeninių mioklonijų gydymas turėtų būti multidisciplininis, pradėtas nuo judesių sutrikimų priežasties paaiškinimo pacientui. Psichiatro konsultacijos metu rekomenduojama įvertinti psichiatrinę ligų, nerimo ar depresijos predispoziciją ir, atsižvelgus į diagnozę, paskirti medikamentinį gydymą. Psichoterapija galėtų pasitarnauti identifikuojant esamos simptomatikos psichologinę kilmę sukeliančius veiksnius. Papildomas kognityvinės terapijos taikymas taip pat siejamas su teigiamais gydymo rezultatais [29, 34]. Svarbu nepamiršti, kad kiekvienas psichogeninės kilmės mioklonijų atvejis turėtų būti traktuojamas kaip unikalus ir reikalaujantis diagnozės bei gydymo individualizavimo [29, 34].

APIBENDRINIMAS

Dėl didelės mioklonijų rūšių ir etiologijų įvairovės, ūmiai pasireiškusių simptomatikos tyrimų ir gydymo plano sudarymas gali pasirodyti sudėtingas [28]. Kaip ir visų nevalingų judesių, mioklonijų diagnostika turėtų prasidėti detaliu klinikiniu ištyrimu, ypač atkreipiant dėmesį į apimtus raumenis, judesių ritmiškumą, periodiškumą, sukeliančius faktorius ir gretutinius neurologinius ar psichiatrinius simptomus [30]. Atsakingas ir pragmatiškas simptomatikos vertinimas laikomas tinkamiausia prieiga etiologijai nustatyti, o papildomai įtraukiant neurofiziologinius tyrimus, padedančius mioklonijas išdiferencijuoti pagal fiziologinę klasifikaciją, reikšmingai sumažinama klaidingos diagnozės tikimybė [28].

Didžioji dalis nevalingų judesių gali būti sėkmingai iširti panaudojant EEG ir EMG. Derinant klinikinį ištyrimą su elektrofiziologiniais diagnostikos metodais, užtikrinamas detalus mioklonijų charakteristikos įvertinimas ir jų kilmės nustatymas, būtinas tinkamai parinkti tolesnį gydymą, pagerinti pacientų išėjimą ir sumažinti sveikatos priežiūros išlaidas [30, 32, 35].

Literatūra

1. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(1): 47–62. <https://doi.org/10.1177/1756285610395653>
2. Daroff RB. *Bradley's neurology in clinical practice*. 7th ed. London: Elsevier, 2016.
3. Espay AJ, Chen R. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19(5): 1264–86. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000436156.54532.1a>
4. Acharya JN. Post-hypoxic myoclonus: the good, the bad and the ugly. *Clin Neurophysiol Pract* 2017; 2: 105–6. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2017.04.002>
5. Caviness JN, Truong DD. Myoclonus. In: Weiner WJ, Tolosa E, eds. *Handbook of clinical neurology*. Springer 2011; 399–420. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52014-2.00031-8>
6. Patel A, Frucht S. Myoclonus: classification, clinical features and genetics. *Mov Disord* 2015; 2: 655–70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405195-9.00040-8>
7. Grimes DA, Han F, Lang AE, et al. A novel locus for inherited myoclonus – dystonia on 18p11. *Neurology* 2002; 59(8): 1183–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.8.1183>
8. Caviness JN. Clinical neurophysiology of myoclonus. In: Hallett M, ed. *Handbook of Clinical Neurophysiology*. Elsevier 2003; 521–48. [https://doi.org/10.1016/S1567-4231\(09\)70180-7](https://doi.org/10.1016/S1567-4231(09)70180-7)
9. Panayiotopoulos CP. *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. 2nd ed. Springer, 2010. <https://doi.org/10.1007/978-1-84628-644-5>
10. Jayalakshmi SS, Srinivasa R, Sailaja RS. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2010; 122(2): 115–23. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01270.x>
11. Borg M. Symptomatic myoclonus. *Neurophysiol Clin* 2006; 36: 309–18. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.12.006>
12. Caviness JN. Parkinsonism & related disorders. Myoclonus. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13(3): S375–84. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(08\)70033-6](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(08)70033-6)
13. Caviness JN. Pathophysiology and treatment of myoclonus. *Neurol Clin* 2009; 27(7): 757–77. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.04.002>
14. Hainline C, Neophytides A, Borja MJ, et al. Progressive ataxia and palatal tremor. *Neurol Clin Pract* 2017; 7(4): e37–8. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000298>
15. Samuel M, Torun N, Tuite PJ, et al. Progressive ataxia and palatal tremor (PAPT): clinical and MRI assessment with review of palatal tremors. *Brain* 2004; 127: 1252–68. <https://doi.org/10.1093/brain/awh137>
16. Badhwar AP, Berkovic SF, Dowling JP, et al. Action myoclonus-renal failure syndrome: characterization of a unique cerebro-renal disorder. *Brain* 2004; 127: 2173–82. <https://doi.org/10.1093/brain/awh263>
17. Blanz J, Groth J, Zachos C, et al. Disease-causing mutations within the lysosomal integral membrane protein type 2 (LIMP-2) reveal the nature of binding to its ligand beta-glucocerebrosidase. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 563–72. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp523>
18. Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J, et al. Hemifacial spasm – conservative and surgical treatment options. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(41): 667–73. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0667>

19. Digre KB. Opsoclonus in adults. Report of three cases and review of the literature. *Arch Neurol* 1986; 43(11): 1165–75. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520110055016>
20. Bien CG, Elger CE. Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. *Epileptic Disord* 2008; 10: 3–7.
21. Stahl CM, Frucht SJ. An update on myoclonus management. *Expert Rev Neurother* 2019; 19(4): 325–31. <https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1592676>
22. Levy A, Chen R. Myoclonus: pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol* 2016; 18(5): 1–21. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0404-7>
23. Saini AG, Pandey A. Hyperekplexia and other startle syndromes. *J Neurol Sci* 2020; 416: 117051. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117051>
24. Pande S, Ang K, Myat MW, et al. Spinal segmental myoclonus following spinal surgery. *Br J Neurosurg* 2020; 2020: 1–3. <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1777262>
25. van der Salm SMA, Erro R, Cordivari C, et al. Propriospinal myoclonus: clinical reappraisal and review of literature. *Neurology* 2014; 83(20): 1862–70. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000982>
26. Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, et al. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(12): 687–97. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.198>
27. Caviness JN. Classification and evaluation of myoclonus. UptoDate 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-evaluation-of-myoclonus>
28. Caviness JN. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25(4): 1055–80. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000750>
29. Mills K, Mari Z. An update and review of the treatment of myoclonus. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15(1): 512–23. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0512-2>
30. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve* 2005; 31(2): 157–74. <https://doi.org/10.1002/mus.20234>
31. Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, et al. Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2016; 80(2): 175–84. <https://doi.org/10.1002/ana.24697>
32. Merchant SHI, Vialundurraga F, Leodori G, et al. Myoclonus: an electrophysiological diagnosis. *Mov Disord Clin Pract* 2020; 7(5): 489–99. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12986>
33. Shibasaki H. Neurophysiological classification of myoclonus. *Neurophysiol Clin* 2006; 36(5): 267–9. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.11.004>
34. Caviness JN. Treatment of myoclonus. *Neurotherapeutics* 2014; 11(1): 188–200. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0216-3>
35. Eberhardt O, Topka H. Myoclonic disorders. *Brain Sci* 2017; 7(8): 103–29. <https://doi.org/10.3390/brainsci7080103>
36. Gregoire SM, Laloux P, Hanson P, et al. Segmental spinal myoclonus and syringomyelia: a case report. *Acta Neurol Belg* 2006; 106(1): 37–40.
37. Evidente VG, Caviness JN. Myoclonus of peripheral origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(1): 123–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.1.121b>
38. Monday K, Jankovic J. Psychogenic myoclonus. *Neurology* 1993; 43(2): 349–52. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.2.349>
39. Pal PK. Electrophysiologic evaluation of psychogenic movement disorders. *J Mov Disord* 2011; 4(1): 21–32. <https://doi.org/10.14802/jmd.11004>
40. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004; 3(10): 598–607. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00880-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00880-4)
41. Alexander GE, Moses H. Carbamazepine for hemifacial spasm. *Neurology* 1982; 32(3): 286–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.32.3.286>
42. Daniele O, Caravaglios G, Marchini C, et al. Gabapentin in the treatment of hemifacial spasm. *Acta Neurol Scand* 2001; 104(2): 110–2. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.104002110.x>

J. Rimšienė, S. Andruškevičius, R. Mameniškienė

MYOCLONUS

Summary

Myoclonus is a sudden, short, involuntary single or recurrent twitching of a muscle. Myoclonus is classified according to the etiology and physiological mechanism of development. They can be physiological and pathological, inherited or acquired due to various structural brain damage or systemic diseases. The article presents etiologies and classification of myoclonus. The most common diseases, syndromes, and structural changes of the brain that can cause myoclonus are reviewed. Myoclonus examination and treatment aspects are also discussed in the article.

Keywords: myoclonus, involuntary muscle twitching, epilepsy, hyperekplexia, hemifacial spasm, myoclonic dystonia, electroencephalography, electromyography, treatment of myoclonus.

Gauta:
2020 08 06

Primta spaudai:
2020 09 16