

Hemiballism ja diabeet

Anne Perli – Põhja-Eesti Regionaalhaigla neuroloogiakeskus

hemiballism, II tüüpi diabeet, suhkurtõve dekomptsatsioon

Hemiballism on hüperkinees, mida iseloomustavad ühe kehapoole heitlevad-visklevad liigutused. Kindlasti tuleb aga pidada unikaalseks sündroomiks diabeediga seonduvat hemiballismi. Kogu maailmas on praegu umbes 150 miljonit diabeetikut. Suhkruhaigete arv arenenud riikides kasvab epideemiliselt, ulatudes oletatavasti aastaks 2025 kuni 6%ni rahvastikust. 80–90% sellest moodustab omakorda II tüüpi diabeet (1). Dekompenseerunud suhkurtõvega seotud hemiballistlik sündroom on senini teenimatult vähe arstkonna tähelepanu pälvinud.

Hemiballism (HB) on ägeda või alaägeda algusega ühe kehapoole hüperkinees, mida iseloomustavad heitlevad-visklevad ebaregulaarsed laia amplituudiga ja korrapäratud vastutahtelised liigutused. Enamasti on haaratud käsi ja jalg korraga, rohkem proksimaalsed lihasegrupid, aga pooltel juhtudel on kaasatud ka nõomuskulatuur. Eriti intensiivsed ja suure amplituudiga vastutahtelised liigutused viivad patsiendi sügavasse kehalisse kurnatusse ja võimalikud on tõsised iseenda mehaanilised vigastamised (2). Mõnel haigel on liigutuste amplituud väiksem ja haaratud on rohkem perifeersemaid jäseseosad (hemikorea). Olemuslikult ei ole alati võimalik ja ka mitte otstarbekas eristada hemikoreat ja hemiballismi, millel on põhijoontes sarnane patofüsioloogia ja mida võiks käsitleda koos (2). Kliinilist kulgu jälgides võib täheldada hemiballismi ja hemikorea (HC) koosinemist ühel ja samal patsiendil või ägeda faasi tüüpilise ballismi asendumist haiguse vaibudes järk-järgult koreaatiliste liigutustega.

Hemiballismi-hemikorea põhjused

HB on suhteliselt ebatavaline hüperkinees ka neuroloogi argipraktikas. Selle sündroomi põhjusena tuleb arvesse lai valik erinevaid haigusseisundeid, ulatudes nn tüüpilistest neuroloogilistest haigustest kuni infektsioonide ja endokriinpatoloogiani. Nende seas seisab kindlalt esikohal vaskulaarne patoloogia: ajuinfarkt, hemoraagia, transitoorne ajuisheemia (2–4). Järgmise rühma moo-

dustavad patoloogilised protsessid fokaalse kahjustusega talamuses või sellega piirnevas alas (demüeliniseeriv kolle *sclerosis multiplex*'i puhul, tuberoosne sklerooos, tuberkuloos, vaskulaarne malformatsioon, primaarne ajukasvaja või metastaas, aju abstsess) (1, 3). Haruldasemad põhjused on süsteemne luupus (2), mil hüperkinees realiseerub sekundaarse antifosfolipiidsündroomi kaudu, ja muud vaskuliitilised haigusseisundid. Latrogeensetest võimalustest peab rõhutama ravimeist indutseeritud HB-HCd (Levopa, mõned antiepileptikumid ja teatud predispositsiooni puhul isegi oraalsed kontratseptiivid) (2, 5, 6). Arenenud riikides on viimastel aastakümnetel hakanud olulist kaalu omandama uued, varasemal aastakümnetel vähe arvestatavad põhjused: HIViga seotud tokso-plasmoos ja fungaalsed granuloomid (2, 3, 7, 8) ning üllatuseks ka II tüüpi diabeet (2, 3, 9–11).

Näide kliinilisest praktikast

15.10.2003 hospitaliseeriti regionaalhaigla neuroloogiaosakonda 59aastane naine. Alates eelneva kuu lõpust oli ta märganud oma parema käe raskesti juhitavust, mis häiris oluliselt tema tegevust arvutiga töötamisel. Vastutahtelised väänlevad liigutused süvenesid järk-järgult ja progresseerusid energiliste visklevate-heitvate hüperkineesideni, mis haarasid enam kätt kui jalga. Objektivsel vaatlusel ilmses, et tahtelised liigutused on sügavalt häiritud. Parem kehapool viskles ootamatute laiaamplituudiliste parok-

süsmidena, patsient üritas oma vasaku käega sõnakuulmatut jäset ohjeldada. Kõne oli ilmselt puterdav-düsartriline ja raskesti mõistetav. Sõnade väljütlemine oli raskendatud, ehkki kõne põhistruktuur ja arusaamine oli säilinud heal tasemel.

Patsiendi sõnul on ta ca 15 aastat põdenud kõrgvererõhktõbe, tarvitades latsipiini 4 mg ja fosinopriili (doosi ei tea). 1996. a oli ta läbi teinud kerge insuldi, kuid paranenud täielikult ilma halvatuseta. Kehakaal oli tema sõnul viimase kuu jooksul oluliselt langenud (põhjuseks üldine kurnatus?).

Esmased uuringud

15.10: leukotsüüte $7,5 \times 10^9/l$; hemoglobiin 162 g/l; hematokrit 52,3%; ALT 45 U/l; AST 37 U/l; urea 10,1 mmol/l; S-crea 117 $\mu\text{mol/l}$.

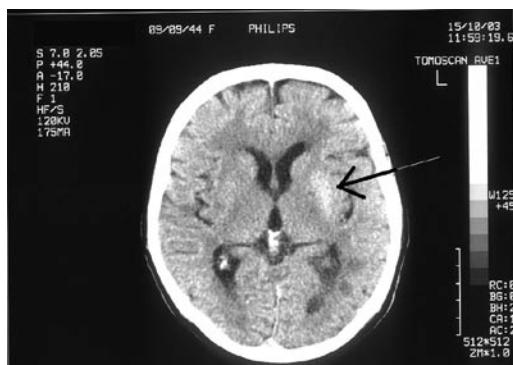
Veresuhkur 38,4(!) mmol/l. Patsient ise eitab energiliselt diabeedi varasemat diagnoosi, kuid glükohemoglobiin 16,1% kinnitab vastupidist.

Kompuutertomograafia (KT) peaaugust vastuvõtuosakonnas (vt jn 1): vasakul pool *putamen* ja *globus pallidus* kergelt hüperdenssed. Lisaks sellele on paraventrikulaarses koes mitmesed erineva suuruse ja vanusega, kohati hägusa piiriga hüpodenssed kolded, millel ilmselt vaskulaarne päritolu. Basaalganglionide tiheduse suurenemise põhjus jääb ebaselgeks. Võimalik ladestushaiguse esinemine. Diagnoosi täpsustamiseks soovitatakse teostada magnetresonantsomograafia (MRT).

Järgnevad uuringud

CK 216 U/l (tagasihoidlik tõus on seletatav intensiivse lihastõega), CK-MB 27 U/l. Üldkolesterool 6,56 mmol/l; sellest HDL-C 0,92; LDL-C 5,00 ja triglütseriidid 2,66 mmol/l. Uriin: valk +++ (1,02 g/l); glu +++++ (355,14 mmol/l); ket +++; erütr. +++++.

EKG: siinusrütm, vasaku vatsakese hüpertroofia tunnused. T-saki inversioon I ja avF lülituses võiks olla isheemilist päritolu.



Joonis 1. Kompuutertomograafia peaaugust: vasakul *putamen*'i ja *globus pallidus*'e kerge hüperdenssus.

Sonograafia kõhuorganeist spetsiifilise leiuta.

Sellele lisaks teostatud uuringud, et välistada muud hormonaalsed HB põhjused. Parathormoon 3,07 pmol/l; TSH (türeoid-stimuleeriv hormoon) 1,70 mIU/l; FT4 (vaba türosiin) 20,28 pmol/l; tseruloplasmiin (mõeldud Wilsoni tõvele) 0,47 g/l. Need kõik on normi piires.

Okulist: od +1,25, korrekts. 1,0; os +1,25, korrekts. 1,0. Rõhk normi piires. Vasaku silma diskil on väikesi hemorraagiaid, reetinal petehhiaalseid verdumisi. Kaiser-Fleischeri rõngast ei ilmne. Diabeetiline angioretinopaatia. Vajab regulaarset dünaamilist jälgimist.

MRT peaaugust: vasakul pool ilmneb T1-signaali hüperintensiivsus piiratud alal (vt jn 2 ja 3), T2-signaali samas piirkonnas aga isointensiivne (vt jn 4). Nähtavad mitmed väikesed, ilmselt isheemilise geneesiga kolded ja suhteliselt sümmeetriline difuusne valgeaine kahjustus. Kuna KT-s ilmneb hüperdenssus ainult vasakul pool *putamen*'is ja *globus pallidus*'es, jääb pigem väikese basaalganglionide hemorraagia, kuid mitte ladestushaiguse kahtlus. Intrakraniaalset mahulist protsessi ei esine.

Haiguse kulg. Patsient allutati kohe insuliinravile Humulin R-iga 3 korda päevas 8–12 TüD ja Humulin N-iga 10–12 TüD. Veresuhkru näitajad hakkasid kiiresti langema, ulatudes 6–9 mmol/l (kõik näitajad alla 10 mmol/l). Korrigeeriti ja tõhustati vererõhu ravi, lisades fosinopriili beeta-



Joonis 2. Magnetresonantstomograafia peajaust: T1-hüper-intensiivsus vasemal *putamen*'is piiratud alal.



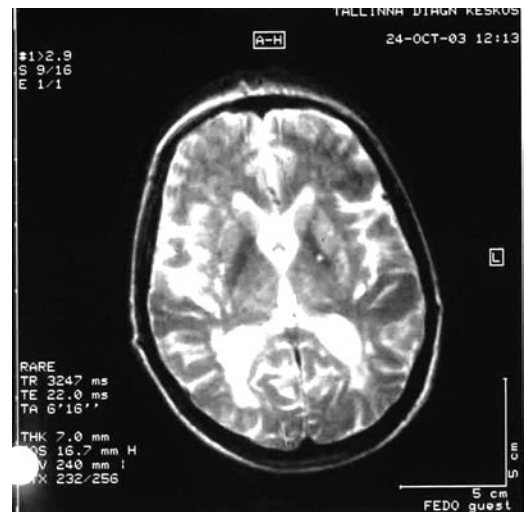
Joonis 3. Magnetresonantstomograafia peajaust: T1-hüper-intensiivsus vasemal *putamen*'is piiratud alal.

blokaatoreid ja diureetikume. 3ndal haiglas viibimise päeval olid sedastatavad tagasihoidlikud koreaatilised liigutused paremas käes, kõne vaid minimaalse takistusega. 20.10 (haiglas viibimise 5. päev) tundis patsient end neuroloogiliselt täiesti tervena: hüperkinees vaibunud, pareese ei olnud, kõne ilma vähimagi takistusega. Neuroleptikume ravis ei rakendatud.

Seega taandus HB-HC sündroom ilma spetsiifilise ravita kiiresti ja täielikult. Ehkki patsiendil esines mitmeid kardiovaskulaarseid riskitegureid (kõrgeenenud vererõhk, hüper-/düskolesteroleemia, varasemad lakunaarsed ajuinfarktid paraventrikulaarses valgeaines), tekib siiski arvamus, et dekompenpeeritud diabeet mängis hüperkineesi tekkes juhtivat rolli.

Arutelu

Hemiballismi-hemikorea tüüpi hüperkinees tuleb arvesse patsientidel pikaajase halvasti kontrollitud diabeedi korral. Mitte harvad pole juhtumid, nagu ka eespool toodud näites, mil hüperkinees saab suhkurtõve esmaseks kliiniliseks avalduseks (2, 8). Kui aga diabeet on varem diagnoositud, kuid ravi on olnud ebaadekvaatne, siis hüperkineesi teke viitab veresuhkruisalduse lubamatule suureni-



Joonis 4. Magnetresonantstomograafia peajaust: sama piirkond T2-režiimis isointensiivne.

sele, s.o diabeedi dekompenpeerumisele. Üldjuhul on tegemist II tüüpi ilma ketoatsidoosita diabeediga ja dekompenpeeritud seisundiga kaasneb ka märgatav hüperosmolaarsus. Tüüpilisel juhul on patsiendiks keskealine naine vanuses 43–80 aastat (2, 8–11), kellel on anamneesis üle ühe erineva vaskulaarse riskiteguri (3, 12). Mitmed autorid on rõhutanud, et ülekaalus on Aasia

päritolu inimesed, kel oletatakse selleks geneetilist dispositsiooni (2). Maailmas on kirjeldatud ca 60 sellist juhtumit, suuremat osa neist on tutvustanud Korea, Jaapani ja Hiina arstid, kuid diabeediga seonduvat HB-HCd tuleb ette erinevatel rahvastel ja rassidel kogu maailmas.

Anatoomia ja füsioloogia

Klassikalises neuroloogias on peetud aksioomiks, et hemiballism tekib kontralateraalse *nucleus subthalamicus*'e (NST) kahjustuse/irritatsiooni puhul. Füsioloogilistes tingimustes kujutatakse basaalganglionide ja NST vahelist funktsioneerimist ette järgmiselt. *Striatum* võtab vastu aferentset stimulatsiooni motoorselt korteksilt, mis indutseerib ja võimendab liikumistahet. Eferentne juhtete *striatum*'ilt kulgeb basaalganglionidele, *globus pallidus*'ele (GP) ja *substantia nigra pars reticulata*'le. Eksisteerib hulk kaudseid ja otseseid, pidurdavaid ja stimuleerivaid juhteteid subkortikaalsete tuumade ja NST vahel. Seega moduleerivad lihtsustatud skeemi kohaselt motoorset aktivatsiooni n-ö allpool asetsevad struktuurid, eriti aga NST ja blokeerivad tarbetuid liigutusi (2).

Siiski on hulk asjaolusid, mis sunnivad kahtlema selle lihtsa ja loogilise mudeli igakülgset tõepärasuses. Inimesel piltidiagnostiliselt diagnoositud patoloogilised seisundid viitavad sellele, et enamikul juhtudest tekib hemiballism protsesside korral, mis anatoomiliselt näivad asuvat NSTst kaugel. On dokumenteeritud sarnaseid hüperkineetilisi sündroomi erineva anatoomilise lokaliseerimisega (talamus, ajukooreni ulatuv infarkt *a. cerebri media* varustusala, kontralateraalse unearteri kiire sulgus) (2, 12). Hemiballismi klassikaline mudel lubab oletada, et GP kahjustus halvendab, s.o süvendab hemiballismi, kuid kliinilises praktikas kasutatakse GPs lesiooni tekitamist (pallidotoomiat) hemiballismi raviks medikamentoossele ravile allutatud juhtudel (13).

Seega on praeguseeni veel palju ebaselget HB-HC realiseerumises ja ahela korteks – subkortikaalsed tuumad – NST omavahelises funktsioneerimises.

Ilmselt esineb nende struktuuride vahel hulk keerukaid vaheühendusi, mis alles ootavad teaduslikku lahtimõtestamist (2).

Piltidiagnostiline leid

Hüperglükeemiast põhjustatud HB on unikaalne sündroom, millel on kindlad piltidiagnostilised kriteeriumid. Seda iseloomustab hüperdenssus KTs ja MRTs signaali intensiivistumine T1-režiimis *putamen*'is ja/või sabatuumas, kuid puudub massiefekt (10, 11). T2-režiimis on kolle enamasti hüpointensiivse, harva hüperintensiivse signaaliga, kolle ei kontrasteeru gadoliiniga (2).

Selle sündroomi piltidiagnostiline leid tekitab üha uusi küsimusi selle kohta, millised on seda tüüpi hemiballismi realiseerumise tegelikud patofüsioloogilised ja biokeemilised mehhanismid. Hüperintensiivsus KTs *putamen*'is/*globus pallidus*'es on tüüpilisel juhul hüperkineesi suhtes kontralateraalne, harva ka sama- või hoopiski kahepoolne, ehkki asümmeetriline. Vaid üksikjuhtudel on tõestatud protsessi ulatuvus kuni NSTni (2, 11). Märkimisväärne on aga, et hüperglükeemilise seisundiga seotud hemiballism on beniigse kuluga haigusseisund, mis taandareneb kiiresti päevade või isegi tundide jooksul pärast glükoosisisalduse normaliseerimist (2, 9, 10). Sellest tuleneb aga järgmine seletust nõudev asjaolu. Kuigi hüperkinees lakkab kiiresti, jäävad ulatuslikud anatoomilised muutused KT/MRT alusel oletatavasti püsima pikemaks ajaks. Selle kohta tehtud uuringud kinnitavad, et hüperdensne kolle KTs taandareneb ca 4 kuu jooksul, aga T1-signaali hüperintensiivsus (ja T2-hüpointensiivsus?) MRTs taanduvad täielikult alles kuni 18 kuu jooksul (14). Seega ei korreleeru lihtsustatud arusaam, et radioloogiline leid on seletatav petehhiaalsete verdumustega *putamen*'is ja/või lihtsalt astrotsüütide tursega analoogselt isheemilis-hemorraagilise insuldiga, erilisel kiire kliinilise paranemisega. Samuti puudub hüperkineesi taandumise järel motoorne defitsiit. Niisiis peavad olema tegevuses muud biokeemilised mehhanismid kas seoses vere

viskoossuse tõusuga või GABA-ergiliste neuro- nite selektiivse kahjustusega/irritatsiooniga *striatum*'is (14).

Hemiballismi kulg ja prognoos

Varasemal ajal on peetud hemiballismi müsti- liseks, hirmsaks, sügavalt invaliidistavaks ja sageli fataalse lõppega haigusseisundiks. Traagilise lahenduseni viisid siis ikka traumad, üldine kurnatus, dehüdratsioon ja rabdomüolüüs. Suremus vaskulaarse geneesiga hemiballismi on paari järgneva aasta jooksul pärast haigestumist statistiliselt tõepoolest suur, kuid põhjustatud mitte hemiballismist enesest, vaid korduvast vaskulaarsest katastroofist (2). Siiski on olemas hulk märgatavalt healoomulisema kuluga hemi- ballistlike sündroomide, mis võivad ka täiesti iseeneslikult, ilma medikamentoosse ravita mõne kuu jooksul vaibuda. Ravi tulemust hinnates tuleb alati kaaluda, kas kliiniline efekt oli kindlalt arstliku tegevuse või spontaanse paranemise tulemus.

Kui aga planeeritakse meditsiinilist vahele- sekkumist protsessi kulgu, siis tuleb esmalt püüda välistada spetsiifilised etioloogilised tegurid: infektsioon, kasvaja ja **hüperglü- keemia** (2). HB-HC prognoos on märgatavalt paranenud antidopaminergiliste preparaatide kasutusele võtmisega. Enamik juhtumeid allub ravile neuroleptikumidega (haloperidool, kloor- promasiin jt), lisaks uuema põlvkonna atüüpilised antipsühhootikumid (olansapiin, risperidoon). Üksikuil juhtumel esineb komplikatsioonina hemi-

parkinsonistliku sündroomi kujunemine vastas- poolsetes, n-ö tervetes jäsemetes. *Botulinum A* kasutamine tuleb arvesse vaid piirdunud kehaosa (monoballism) ballistlike liigutuste blokeerimiseks. Kui aga medikamentoosne ravi sellel või teisel põhjusel siiski ebaõnnestub, kasutatakse funktsionaalse neurokirurgia võimalusi – streo- taktilist talamotoomiat või talamuse stimulatsiooni süvaelektroodidega.

Kõigi hemiballistlike sündroomide seas on kõige healoomulisem ning seejuures lihtsalt ja edukalt ravitav hüperglükeemiast põhjustatud hemiballism. Veresuhkru ja vedelikubilansi korri- geerimisel lakkab hüperkinees iseeneslikult päe- vade või isegi tundide jooksul (2, 8–11).

Kokkuvõte

Hemiballism on sündroom, mille põhjusena tuleb arvesse hulk erinevaid tegureid, nende seas on juhtival kohal aju vaskulaarsed haigused. Hüperglükeemiast põhjustatud hemiballism on unikaalne sündroom, mida iseloomustavad KTs hüperdenssed ja MRTs T1-režiimis hüperintensiivse signaaliga kolded ning kiire kliiniline paranemine vastavalt veresuhkru sisalduse ja vedelikubilansi korrigeerimisele. Nimetatud neuroloogiline sündroom on senini teenimatult vähe arstkonna tähelepanu pälvinud, arvestades II tüüpi diabeedi üha kasvavat osakaalu ühiskonnas. Sageli võib hüperglükeemiast põhjustatud hemiballism olla seni diagnoosimata dekompenseerunud suhkurtõve esmassüptomiks.

Kirjandus

1. Vinogradova T. Ülemaailmne diabeedi pandeemia. *Moodne Meditsiin* 2004;3:14–6.
2. Postuma RB, Lang AE. Hemiballism: revisiting a classic disorder. *Lancet Neurol* 2003;2(11):661–7.
3. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice*. 3rd ed. Vol 1. US: Butterworth Heinemann; 2000. p. 330–1.
4. Chu K, Kang DW, Kim DE, Park SH, Roh JK. Diffusion-weighted and gradient echo magnetic resonance findings of hemichorea-hemiballismus associated with diabetic hyperglycemia: a hyperviscosity syndrome? *Arch Neurol* 2002;59(3):448–52.
5. Tolosa E, Koller WC, Gershanik OS. Differential diagnosis and treatment of movement disorders. US: Butterworth Heinemann; 1998. p. 77–8.
6. Hamel W. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: evaluation of active electrode contacts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1036–46.
7. Mattos JP, Rosso AL, Correa RB, Novis SA. Movement disorders in 28 HIV-infected patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60(3A):525–30.
8. Coral P, Telve HA, Werneck LC. Hemiballism: report of eight cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58(3A):698–703.

9. Ifergane G, Masalha R, Herishanu YO. Transient hemichorea/hemiballism associated with new onset hyperglycemia. *Can J Neurol Sci* 2001;28(4):366-8.
10. Lee BC, Hwang SH, Chang GY. Hemiballismus-hemichorea in older diabetic woman: a clinical syndrome with MRI correlation. *Neurology* 1999;52(3):646-8.
11. Lee EJ, Choi JY, Song SY, Lee YS. Hemichorea-hemiballism in primary diabetic patients: MR correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26(6):905-11.
12. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice*. 3rd ed. Vol 2. US: Butterworth Heinemann; 2000. p. 1916-7.
13. Trošt M. Dystonia update. *Curr Opin Neurol* 2003; 16:495-500.
14. Hashimoto T, Hanyu N, Yahikozawa H, Yanagisawa N. Persistent hemiballism with strial hyperintensity on T1-weighted MRI in a diabetic patient; a 6-year follow-up study. *J Neurol Sci* 1999;165(2):178-81.

Summary

Hemiballism and diabetes

A 59-year-old woman with no previous history of diabetes mellitus was admitted because of hemiballism in the right-side limbs and dysarthria. On admission, markedly elevated serum glucose was diagnosed. Computerized tomography of the brain revealed hyperdensity in the contralateral thalamus. A high-signal focal lesion was evident on the T1-weighted images. Movement disorder resolved within 3-4 days as hyperglucaemia was corrected.

Transient hemiballismus associated with hyperglucaemia is a unique syndrome in middle-aged

patients, characterized by specific radiographic findings – hyperdensity on CT and high signal intensity on T1-weighted MRI scans. Patients are mostly middle-aged women. The syndrome has usually benign outcome as hyperkinetic movements resolve after the elevated serum glucose is corrected. Hemiballistic syndrome associated with nonketotic hyperglucaemia is often the first symptom of long-term undiagnosed diabetes mellitus.

annepe@hotmail.com