

Extrapyramidové ochorenia CNS

MUDr. Matej Škorvánek PhD
Neurologická klinika LF UPJŠ

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Great St. Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.
1817.

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

CHAPTER I.
DEFINITION—HISTORY—ILLUSTRATIVE CASES.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace; the senses and intellects being uninjured.

Delenie parkinsonských syndrémov

Idiopatická Parkinsonova choroba (80%)

Symptomatický sekundárny parkinsonizmus (10%)

- Poliekový
 - Toxický – M.Wilson, Mn, CO, MPTP
 - Traumatický
 - Vaskulárny
 - Parkinsonský syndróm pri normotenznom hydrocefale
-

Parkinsonský syndróm pri neurodegeneratívnych ochoreniach (10%)

- Multisystémová atrofia
 - Progresívna supranukleárna obrna
 - Kortikobazálna degenerácia
 - Demencia s Lewyho telieskami
-

Patologické rozdelenie

Synukleinopatie	Tauopatie
<ul style="list-style-type: none">• Parkinsonova choroba• Parkinsonova choroba s demenciou• Demencia s Lewyho telieskami• Multisystémová atrofia	<ul style="list-style-type: none">• Progresívna supranukleárna obrna• Kortikobazálna degenerácia• Frontotemporálna lobárna degenerácia

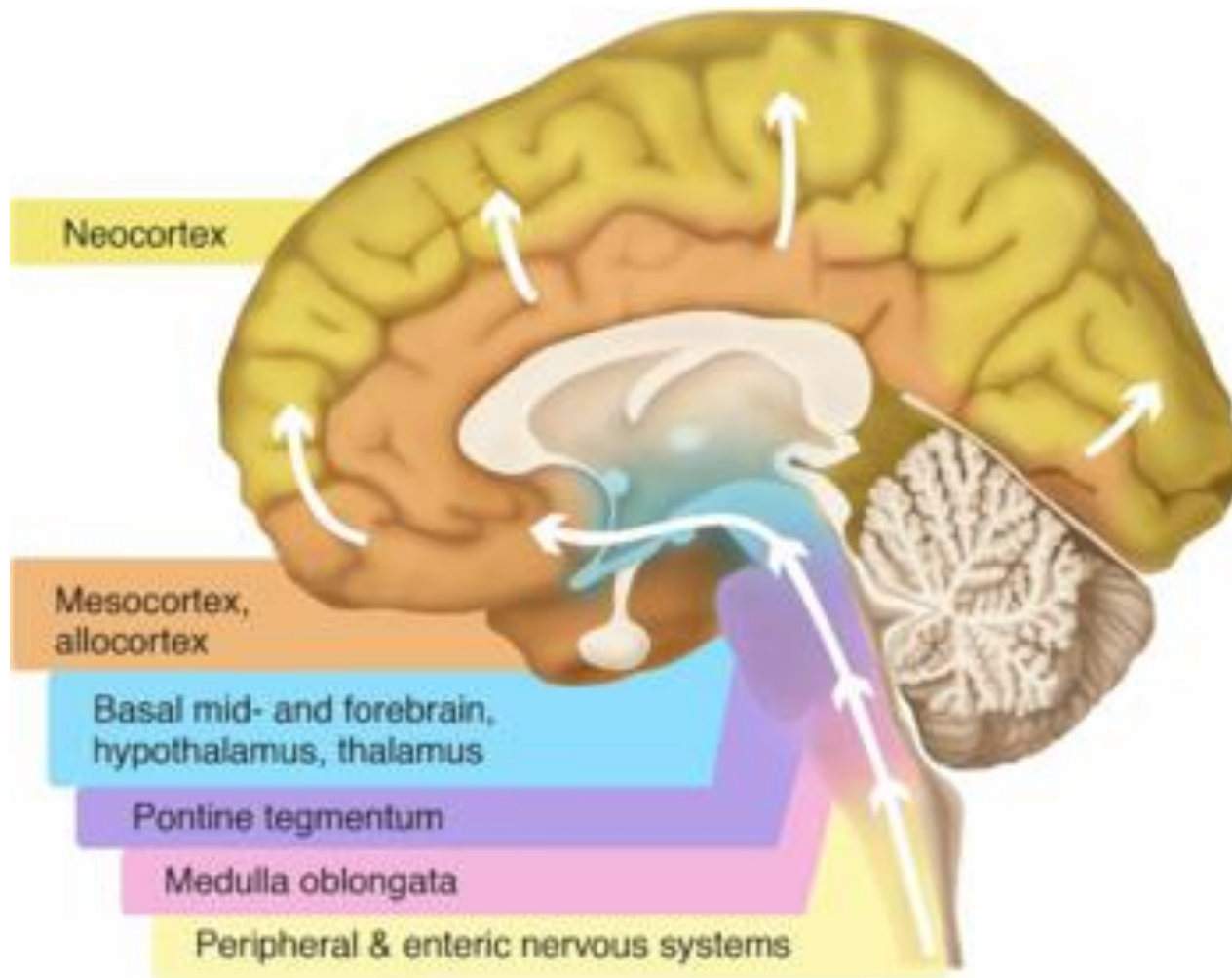
Parkinsonova choroba - definícia

- Chronické progresívne neurodegeneratívne ochorenie postihujúce centrálny aj periférny nervový systém
- Strata nigrostriálnych neurónov a prítomnosť intracelulárnych inklúzií obsahujúcich α -synukleín - Lewyho telieska a Lewyho neurity

Epidemiológia

- Prevalencia 100-300/100 000
- Vo veku 60 rokov 1%
- Vo veku 85 rokov 3-5%
- Incidencia 8-19/100 000
- Klinická manifestácia typicky 45-75 rokov
- 5-10% prípadov vo veku menej ako 40 rokov
- Európa ♂:♀=1,5:1
- Hispánci > nehispánsky belosi > aziati > černosi

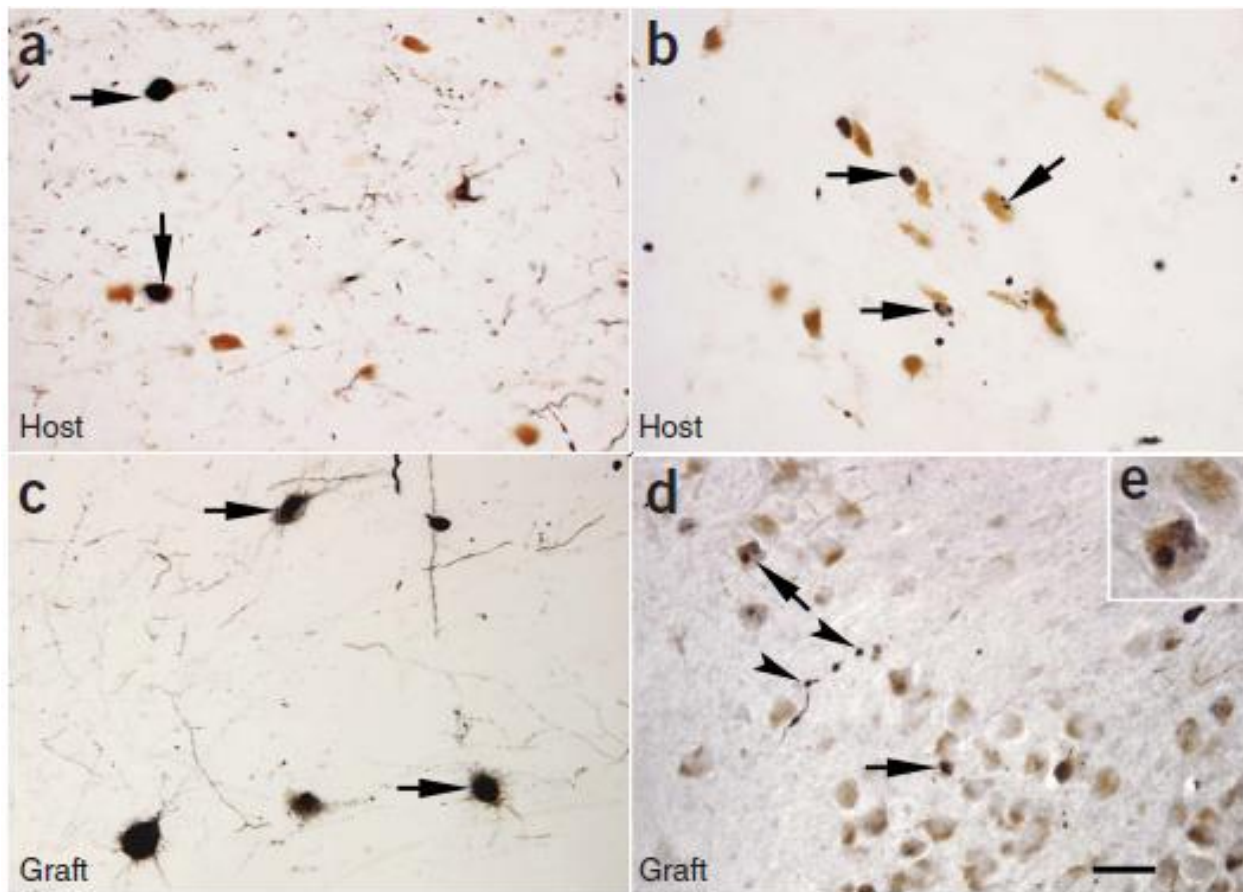
Patológia – Braakova hypotéza



Eiopatogenéza

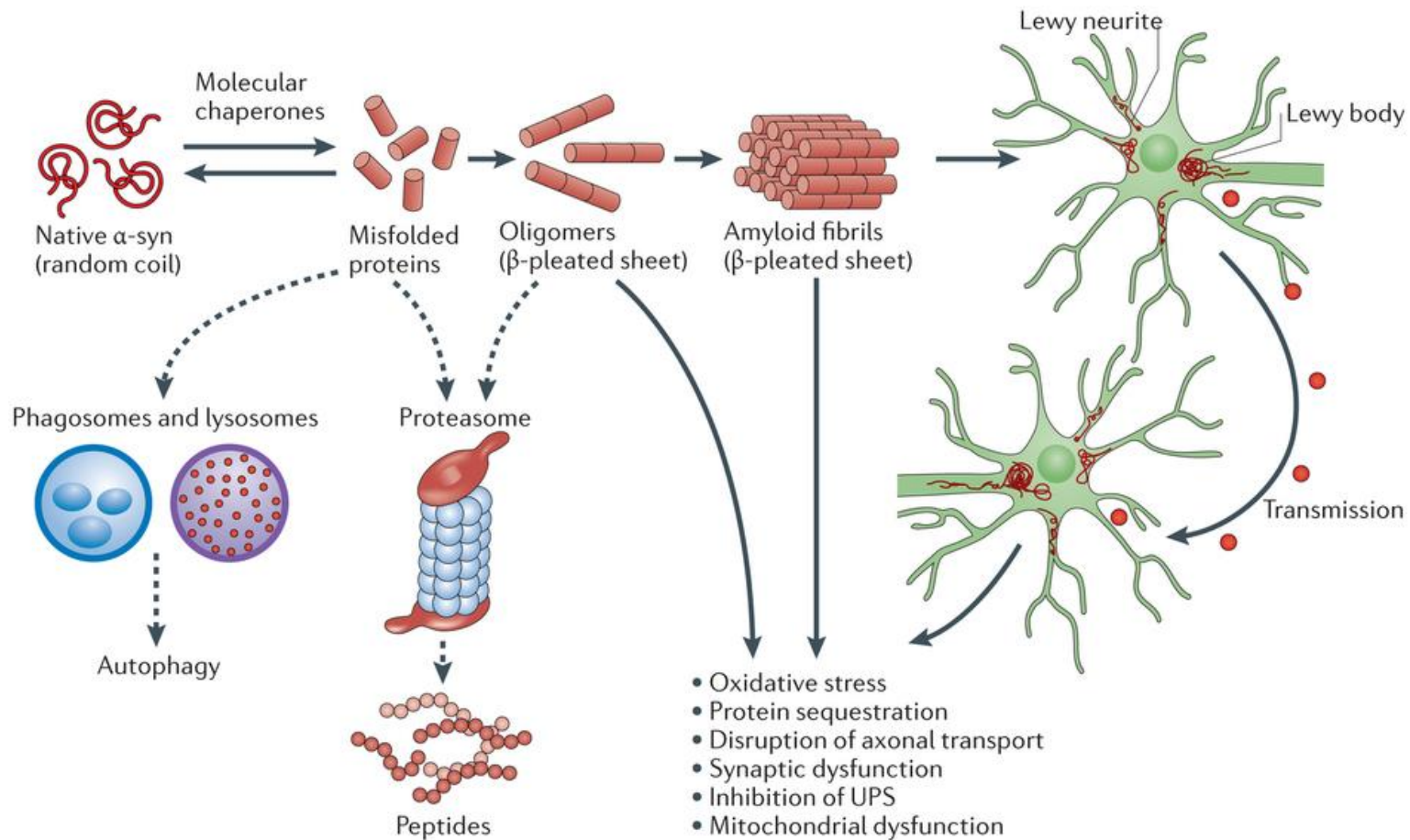
- Multifaktoriálna
- Monogénne formy PCH 10-15% (AR - parkin, AD – LRRK2, GBA)
- Idiopatická PCH 85-90%
 - Mitochondriálna dysfunkcia
 - Dysregulácia homeostázy kalcia
 - Lyzozomálna dysfunkcia, porucha autofágov

Prion-like mechanism of α -synuclein spread in PCH?



Korodower, Nat Med 2008

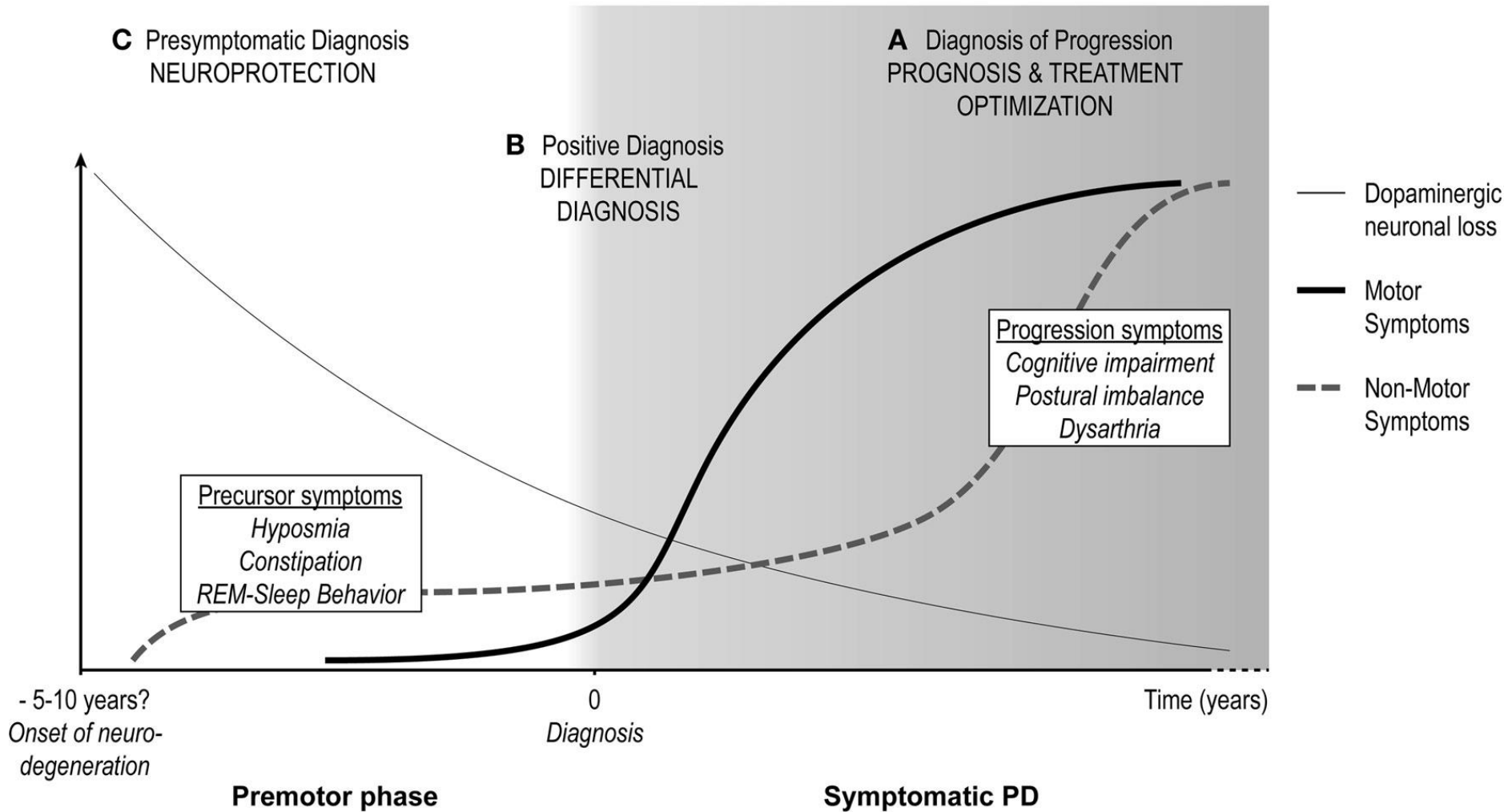
Mechanismus šírenia a-synukleínu?



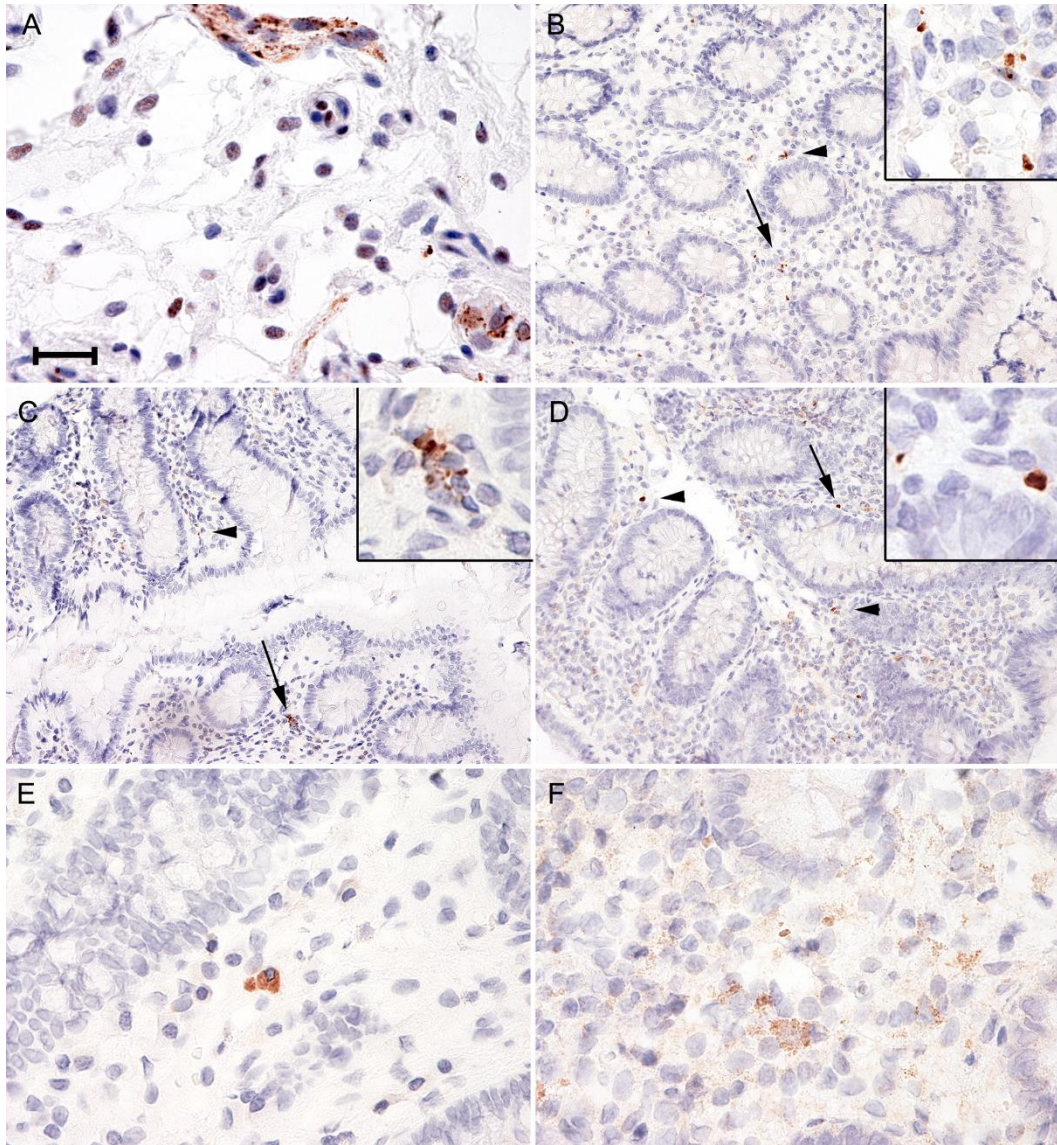
Šírenie a-synukleínu

- Dokázané šírenie
 - V bunkových kultúrach
 - Po injekcii patologických oligomérov do striáta
 - Po injekcii patologických oligomérov do n. vagus
 - Šírenie z čreva pri rotenónovom modeli Parkinsonovej choroby u myší

Biomarkers in Parkinson's Disease: What For?



Dôkaz prítomnosti a-syn v črevnom nervovom systéme



MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease

Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{1†*} Daniela Berg, MD,^{2†*} Matthew Stern, MD,³ Werner Poewe, MD,⁴

C. Warren Olanow, MD, FRCPC,⁵ Wolfgang Oertel, MD,⁶ José Obeso, MD, PhD,⁷ Kenneth Marek, MD,⁸ Irene Litvan, MD,⁹

Anthony E. Lang, OC, MD, FRCPC,¹⁰ Glenda Halliday, PhD,¹² Christopher G. Goetz, MD,¹³ Thomas Gasser, MD,²

Bruno Dubois, MD, PhD,¹⁴ Piu Chan, MD, PhD,¹⁵ Bastiaan R. Bloem, MD, PhD,¹⁶ Charles H. Adler, MD, PhD,¹⁷

and Günther Deuschl, MD¹⁸

- Prvým a najdôležitejším kritériom je parkinsonizmus, ktorý je definovaný ako prítomnosť bradykinézy v kombinácii s aspoň jedným z nasledovných prejavov: a) rigidity alebo b) kľudového trasu. Vyšetrenie motorických prejavov by malo byť realizované tak ako to je opísané v MDS-Unified Parkinson's disease rating scale.

- **Absolútne exklúzne kritériá (prítomnosť ktoréhokoľvek z týchto prejavov vylučuje diagnózu PCH)**
- jednoznačné cerebellárne prejavy
- obrna vertikálneho pohľadu nadol alebo selektívne spomalenie vertikálnych očných sakád nadol
- diagnóza pravdepodobného behaviorálneho variantu frontotemporálnej demencie alebo primárnej progresívnej afázie podľa konsensus kritérií v priebehu prvých piatich rokov ochorenia
- parkinsonizmus obmedzený na dolné končatiny počas prvých troch rokov ochorenia
- liečba blokátormi dopamínových receptorov alebo depletormi dopamínu v dávke a období súhlasiacom s liekmi-indukovaným parkinsonizmom
- neprítomnosť detekovateľného zlepšenia hybnosti napriek vysokým dávkam levodopy a aspoň strednej závažnosti prejavov
- jednoznačná kortikálna poruchy citlivosti, jasná končatinová ideomotorická apraxia alebo progresívna afázia
- normálne funkčné neurozobrazovacie vyšetrenie presynaptického dopamínového systému (napr. DaT scan)
- prítomnosť iného ochorenia, ktoré môže navodiť parkinsonizmus a prijateľne vysvetľuje ťažkosti pacienta alebo expert vyšetrujúci pacienta má pocit na základe kompletne realizovaných vyšetrení, že iné ochorenie je pravdepodobnejšie ako PCh

Podporné kritériá

- **jednoznačné a dramatické zlepšenie po dopaminergnej liečbe.**
- prítomnosť levodopou-indukovaných dyskinéz
- kľudový tras končatín dokumentovaný počas objektívneho vyšetrenia (aktuálne alebo v dokumentácii)
- prítomnosť hyposmie alebo kardiálnej sympatickej denervácie pri vyšetrení MIBG SPECT

- **Varovné príznaky („red flags“)**
- rýchla progresia porúch chôdze s nutnosťou používania invalidného vozíka počas prvých 5 rokov ochorenia
- úplná absencia progresie prejavov ochorenia počas 5 alebo viac rokov napriek stabilnej liečbe
- skorá bulbárna dysfunkcia
- inspiračná respiračná dysfunkcia
- ťažká autonómna dysfunkcia v priebehu prvých 5 rokov ochorenia
- opakované (>1/rok) pády alebo porucha rovnováhy v priebehu prvých 3 rokov ochorenia
- disproporčný antecollis (dystonický) alebo kontraktúry rúk alebo nôh v priebehu prvých 10 rokov ochorenia
- absencia bežných nemotorických prejavov ochorenia napriek 5-ročnému priebehu
- inak nevysvetliteľná pyramídová lézia
- obojstranný symetrický parkinsonizmus. Pacient alebo jeho opatrovatel' udávajú symetrický začiatok ťažkostí a symetrické postihnutie je prítomné aj pri objektívnom vyšetrení

Nové klinické diagnostické kritériá pre Parkinsonovu chorobu podľa Movement Disorder Society (MDS)

V prípade ak je parkinsonizmus prítomný:

Pre diagnózu klinicky stanovenej PCh je potrebné nasledovné:

1. neprítomnosť žiadneho z absolútnych exklúzných kritérií
 2. prítomnosť aspoň dvoch podporných kritérií a zároveň
 3. žiadne varovné príznaky („red flags“)
-

Pre diagnózu klinicky pravdepodobnej PCH je potrebné nasledovné:

1. neprítomnosť žiadneho z absolútnych exklúzných kritérií
 2. prítomnosť varovných príznakov („red flags“) vyvážená podpornými kritériami
 - a. ak je prítomný jeden varovný príznak, tak musí byť prítomné aspoň jedno podporné kritérium
 - b. ak sú prítomné 2 varovné príznaky, tak musia byť prítomné aspoň 2 podporné kritériá
 - c. viac ako 2 varovné príznaky nesmú byť prítomné
-

Motorické príznaky

Ovplyvniteľné

- Bradykinéza
- Rigidita
- Tremor
- Off freezing
- Off dystónia

Zle ovplyvniteľné

- Posturálna instabilita
- Poruchy reči
- Dysfágia
- On freezing
- On dystónia

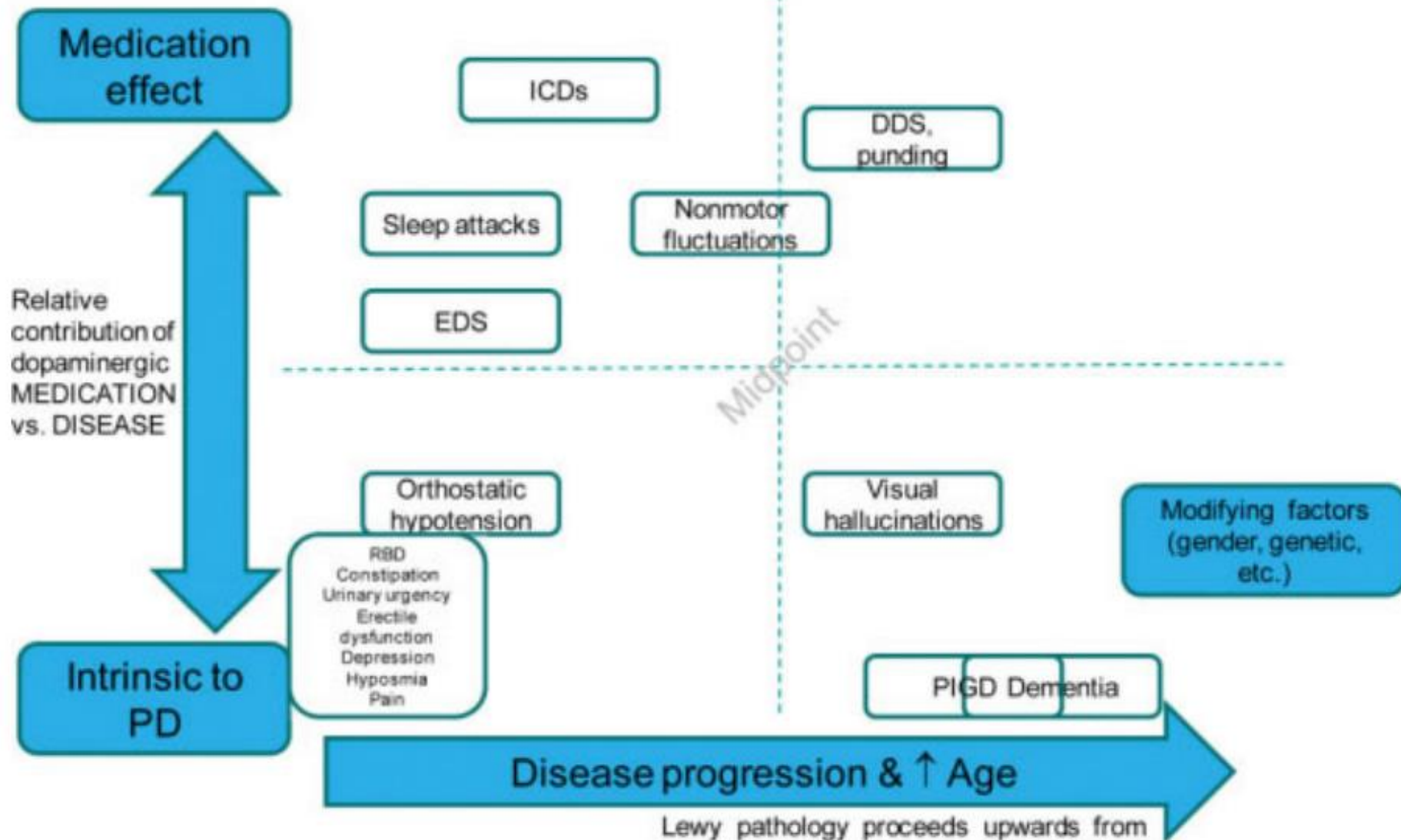
Delenie nemotorických symptómov (NMS)

Neuropsychiatrické symptómy	Poruchy viažuce sa na spánok
Depresia Úzkosť Apatia Halucinácie, ilúzie, delírium Kognitívny deficit (Demencia, MCI) Syndróm dopamínovej dysregulácie (zvyčajne v súvislosti s levodopou) Porucha kontroly impulzov (súvisiace s dopaminergnou liečbou) Panické ataky	Porucha správania v REM spánku Nadmerná denná spavosť, “spánkové ataky” Syndróm nepokojných nôh, periodické pohyby DK v spánku Insomnia Poruchy dýchania v spánku Non-REM parasomnie
Únava	Senzorické prejavy
Centrálna únava (môže súvisieť s dysautóniou) Periférna únava	Bolesť Poruchy čuchu Hyposmia Funkčná anosmia Poruchy zraku (zahmlené videnie, diplopia)

Autonómna dysfunkcia	Gastrointestinálne symptómy
Inkontinencia moču, časté močenie, nyktúria Sexuálna dysfunkcia (môžu byť liekmi navodené) Nadmerné potenie (Hyperhidróza) Ortostatická hypotenzia	Nadmerný slinotok Dysfágia Ageusia Obstipácia Nauzea Zvracanie Reflux Inkontinencie stolice
Liekmi indukované behaviorálne NMS	Liekmi indukované „iné“ NMS
Halucinácie, ilúzie Syndróm dopamínovej dysregulácie Porucha kontroly impulzov (ICD), (napr. gambling, hypersexualita, prejedanie)	Opuchy predkolení Dyspnoe (môže súvisieť s ergotovými DA) Kožné reakcie Subkutánne noduly (Apomorfín)

Iné symptómy	Nemotorické fluktuácie
Strata váhy Nárast váhy (môže byť spojené s ICD)	Dysautonómne Kognitívne/psychiatrické Senzorické/bolesť Zahmlenie zraku

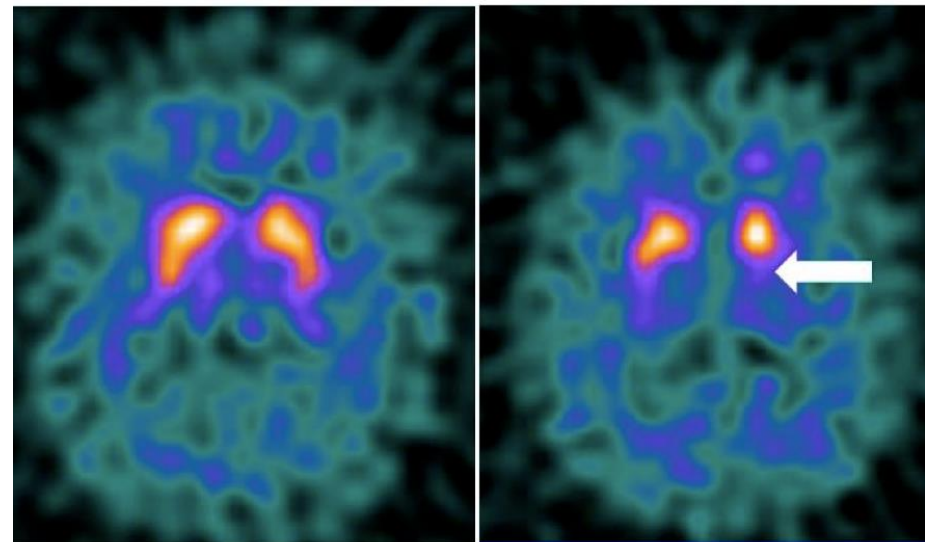
Evolution of NMS



Lewy pathology proceeds upwards from lower brainstem to neocortex. Olfactory and peripheral autonomic neurons are also affected early.

Zobrazovacie vyšetrenia

- CT / MRI mozgu – pri štandardnom vyšetrení nález v norme – realizuje sa z dif.dg. dôvodov
- DaT scan – znížené vychytávanie radiofarmaka (ioflupánu) v presynaptickej časti nigro-striatálnej štrbiny
 - Odlíši degeneratívny pôvod parkinsonizmu od nedegeneratívneho
 - PCH od atypického parkinsonizmu neodlíši!



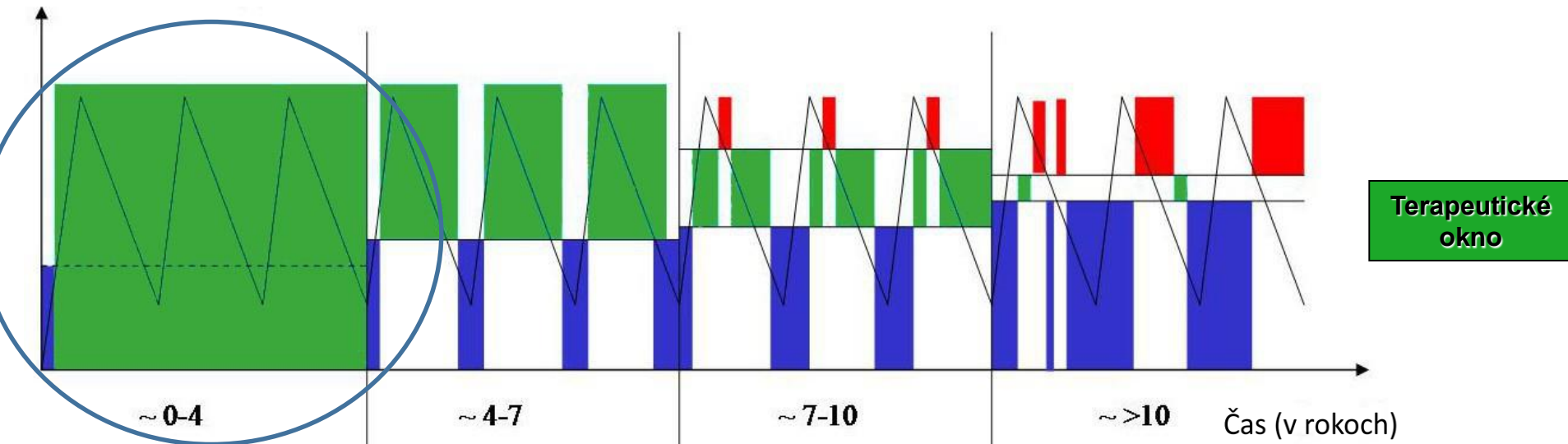
Priebeh ochorenia

- Preklinické štádium (DaT SPECT, PET, transkraniálny USG, 7T MRI, genetika, biomarker???, biopsia???)
- Premotorické štádium (hyposmia, obstipácia, RBD, depresia)
- Motorické štádium – „včasné štádium“
- Štádium neskorých motorických a nemotorických fluktuácií – „neskoré štádium“

Liečba

- Levodopa + karbidopa/benserazid
- Agonisti dopamínových receptorov (non-ergotoví) – pramipexol, rasagilín, ropinirol
- Inhibítory catechol-O-metyltransferázy (COMT) – entacapone / tolcapone
- Amantadín
- Inhibítory monoaminoxidázy – Rasagilín/selegilín
- Anticholinergiká
- Domperidon (pri nežiadúcich účinkoch dopaminergnej liečby)

Priebeh PCH pri liečbe



Terapeutické okno

Skoré štádium

Wearing-off

Wearing –off s
dyskinézami

On-off fluktuácie

Dobrá odpoveď
na dopaminergnú
stimuláciu

Krátke off periódy

Predpovedateľné
dyskinézy s peak-
of-dose
dyskinézami

Nepredvídateľné
fluktuácie

Veľmi úzke
terapeutické okno

- Normálna hybnosť
- Parkinsonizmus
- Dyskinézy

Racionálna farmakologická liečba motorických prejavov vo včasnom štádiu

Motorické prejavy

Funkčne neobmedzujú

Selegilín
Rasagilín

Funkčne obmedzujú

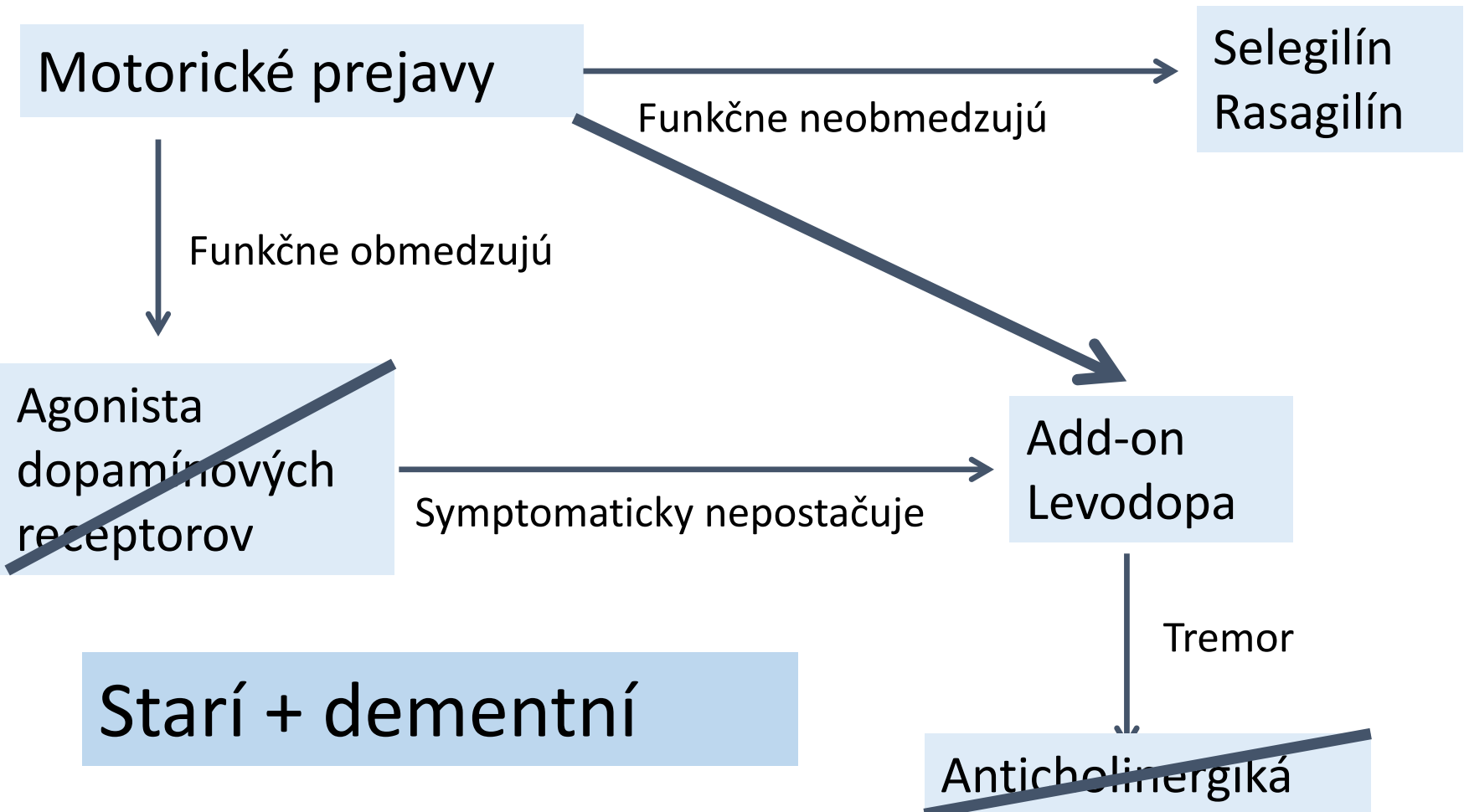
Agonista
dopamínových
receptorov

Symptomaticky nepostačuje

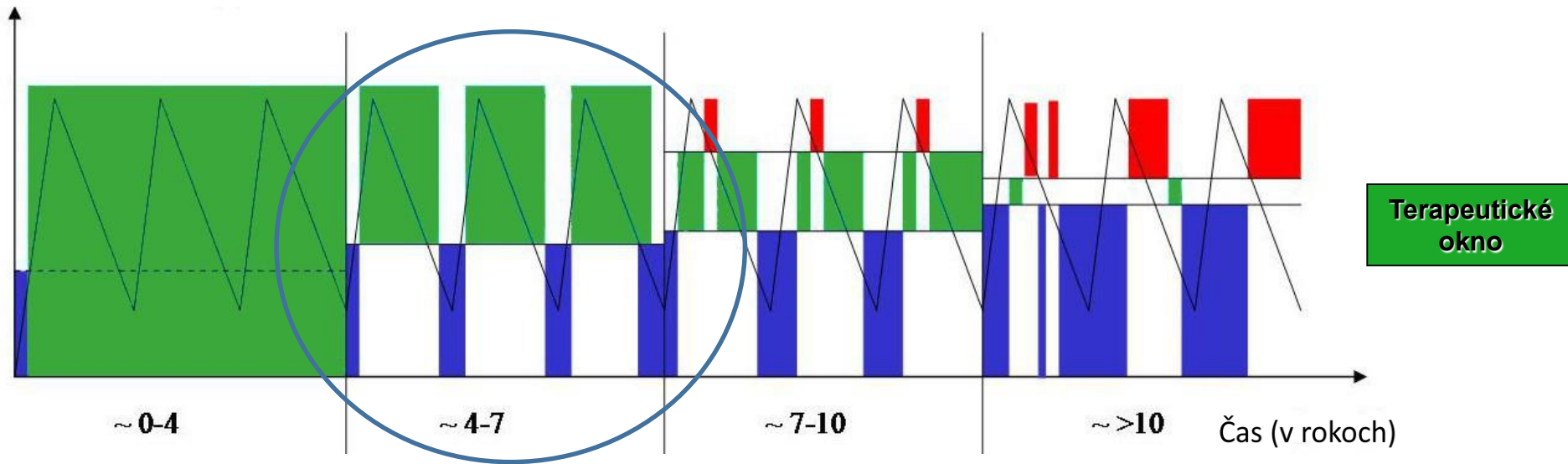
Add-on
Levodopa

Amantadín
Inhibítory COMT

Racionálna farmakologická liečba motorických prejavov vo včasnom štádiu



Priebeh PCH pri liečbe



Skoré štádium

Wearing-off

Wearing –off s
dyskinézami

On-off fluktuácie

Dobrá odpoveď
na dopaminergnú
stimuláciu

Krátke off periódy

Predpovedateľné
dyskinézy s peak-
of-dose
dyskinézami

Nepredvídateľné
fluktuácie

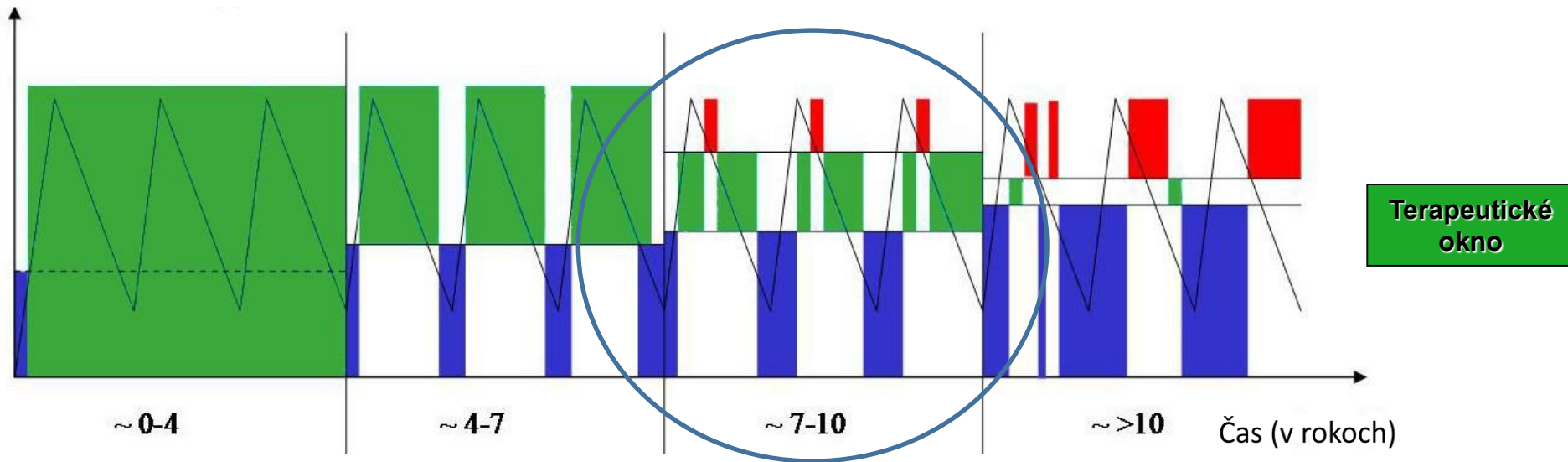
Veľmi úzke
terapeutické okno

- Normálna hybnosť
- Parkinsonizmus
- Dyskinézy

Wearing off - stratégia

1. Zvýšiť dávku agonistu dopamínových receptorov
2. Zvýšiť frekvenciu podávania levodopy
3. Pridať inhibítor COMT
4. Pridať inhibítor MAO-B

Priebeh PCH pri liečbe



Terapeutické okno

Skoré štádium

Wearing-off

Wearing –off s dyskinezami

On-off fluktuácie

Dobrá odpoveď na dopaminergnú stimuláciu

Krátke off periódy

Predpovedateľné dyskinezy s peak-of-dose dyskinezami

Nepredvídateľné fluktuácie

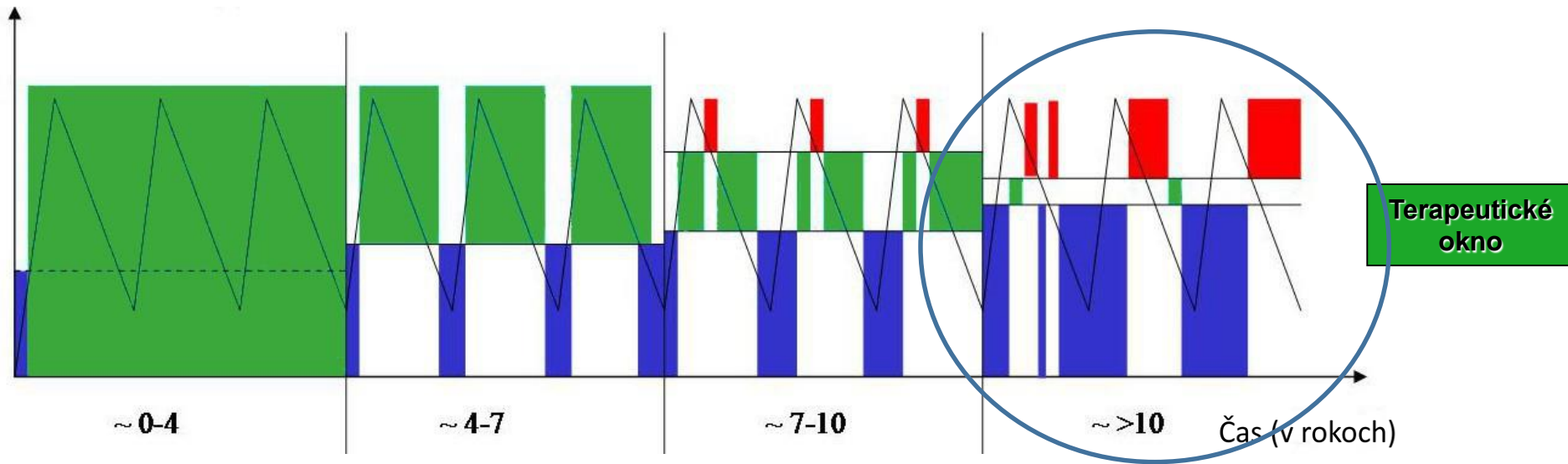
Veľmi úzke terapeutické okno

- Normálna hybnosť
- Parkinsonizmus
- Dyskinezy

Peak-of-dose dyskinezy - stratégia

1. Levodopu podávať v nižšej dávke a častejšie
2. Pridať amantadín

Priebeh PCH pri liečbe



Skoré štádium

Wearing-off

Wearing –off s
dyskinézami

On-off fluktuácie

Dobrá odpoveď
na dopaminergnú
stimuláciu

Krátke off periódy

Predpovedateľné
dyskinézy s peak-
of-dose
dyskinézami

Nepredvídateľné
fluktuácie

Veľmi úzke
terapeutické okno

- Normálna hybnosť
- Parkinsonizmus
- Dyskinézy

- Apomorfín – pero / pumpa
- Duodopa – kontinuálna intrajejunálna aplikácia levodopy pumpou cez PEG
- Hlboká mozgová stimulácia

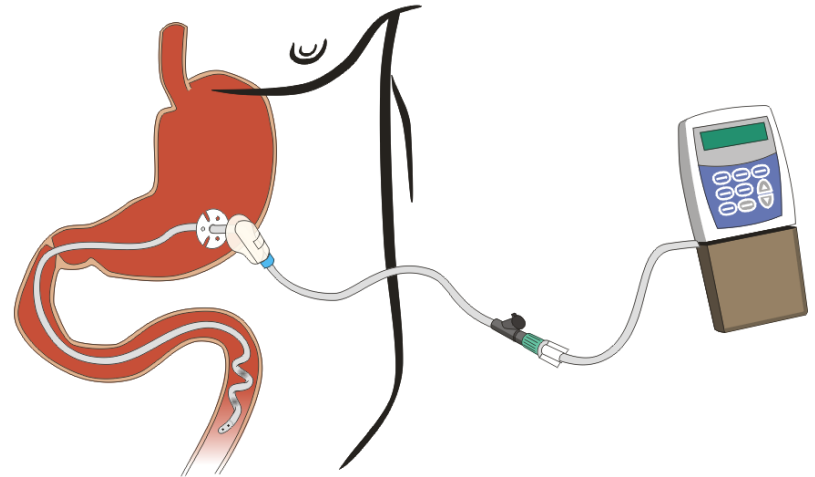
Apomorfín

- Agonista dopamínových receptorov
- Veľmi krátky plazmatický polčas
- Rýchly nástup účinku
- Pero / pumpa
- Nauzea, vomitus
- Ortostatická hypotenzia
- Psychotické stavy
- Poruchy správania, ICD
- Tvorba podkožných nodulov



Čo je to Duodopa?

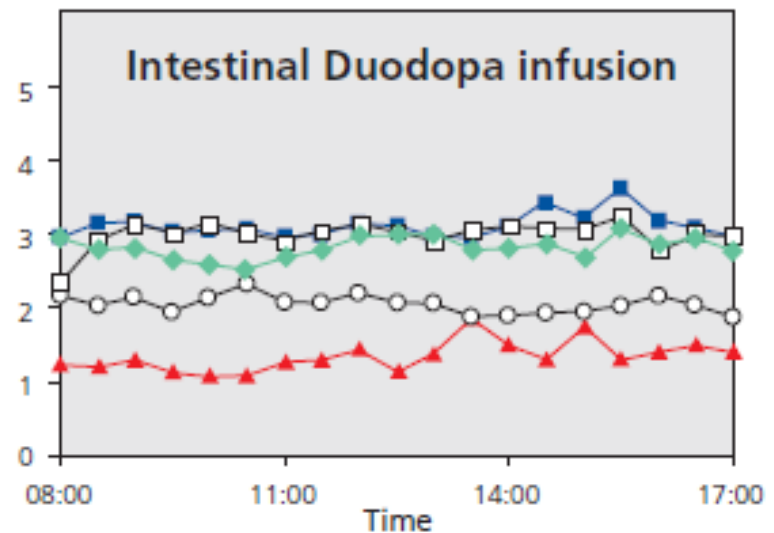
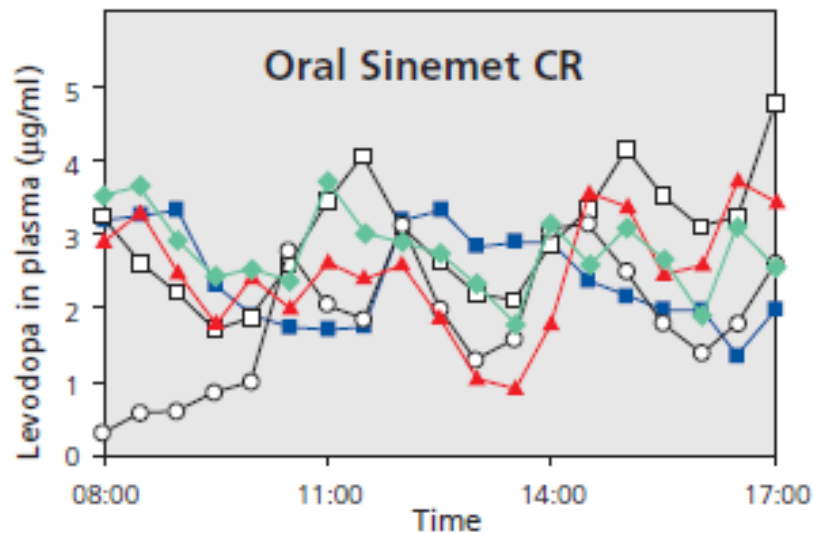
- Kontinuálne podávanie levodopy vo forme intestinálneho gélu
- Aplikácia prenosnou pumpou CADD[®] LEGACY priamo do duodena/proximálneho jejuná



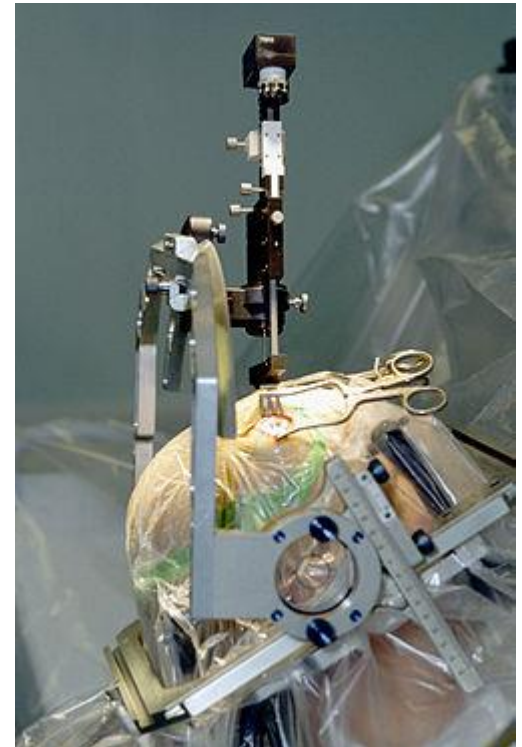
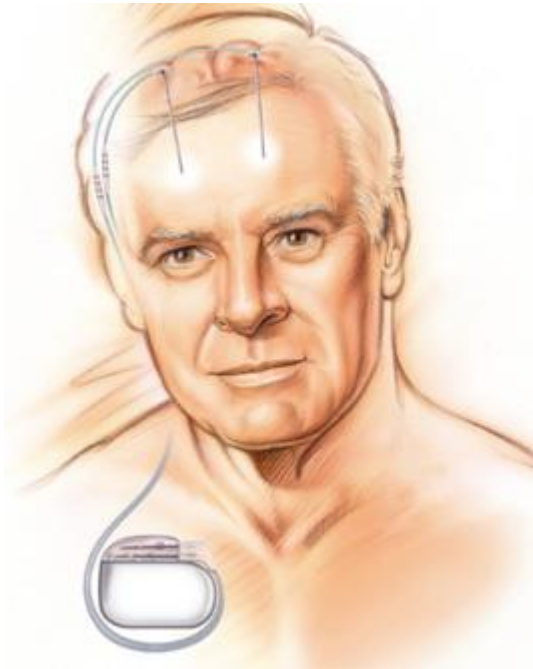
Optimizing Levodopa Pharmacokinetics: Intestinal Infusion Versus Oral Sustained-Release Tablets

*Dag Nyholm, *Håkan Askmark, *Cecilia Gomes-Trolin, †Tina Knutson, ‡Hans Lennernäs,
‡Christer Nyström, and *Sten-Magnus Aquilonius

*Departments of *Neuroscience, Neurology, †Surgery, and ‡Pharmacy, Uppsala University, Sweden*



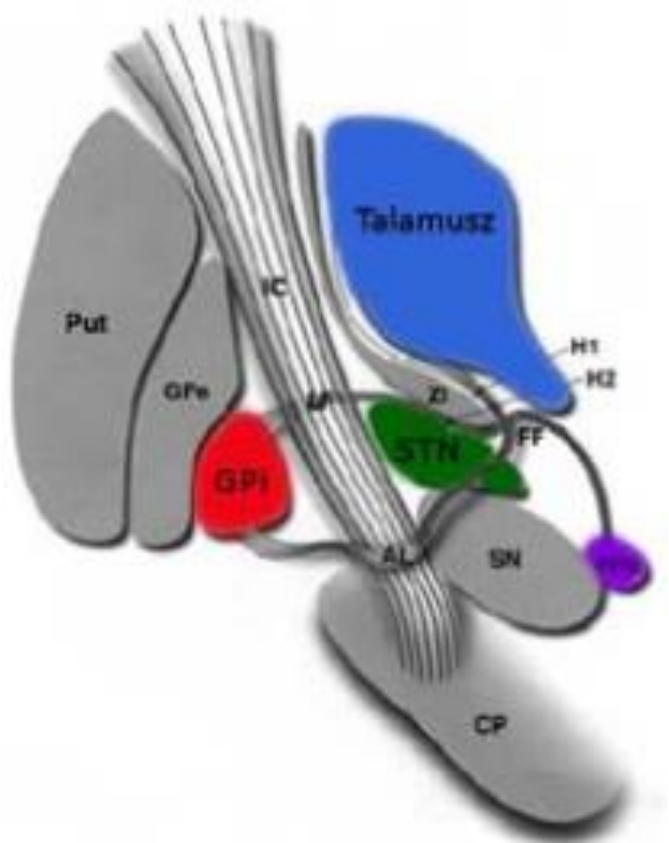
Hlboká mozgová stimulácia - DBS



Chirurgické ciele DBS

- Ncl. ventralis intermedialis thalami - VIM
 - tremor
- Zona incerta – ZI
 - tremor
- Globus pallidus internus - GPi
 - Dystónia
 - Parkinsonova choroba
 - Gilles de la Tourette syndróm, chorea
- Nucleus subthalamicus - STN
 - Parkinsonova choroba

Chirurgické ciele pre PCH



VIM thalamus

- Redukcia tremoru
- Minimálny efekt na bradykinézu a rigiditu

Globus pallidus internus - GPi

- Fluktuácie, dyskinézy
- Rigidita +/-
- Tremor len mierne

Subtalamicke jadro - STN

- Rigidita
- Bradykinéza
- Tremor
- Nepriamo dyskinézy

Predikčné faktory

- Mladší vek
- Kratšie trvanie ochorenia
- Vynikajúca odpoveď pri L-dopa teste
- Dobré rodinné/sociálne zázemie

- Prítomnosť levodopa rezistentných symptómov
- Kognitívny deficit predoperačne
- Komorbidity (DM, kardiálne zlyhávanie, CMP)
- Syndróm dopamínovej dysregulácie
- Porucha rovnováhy, dysartria

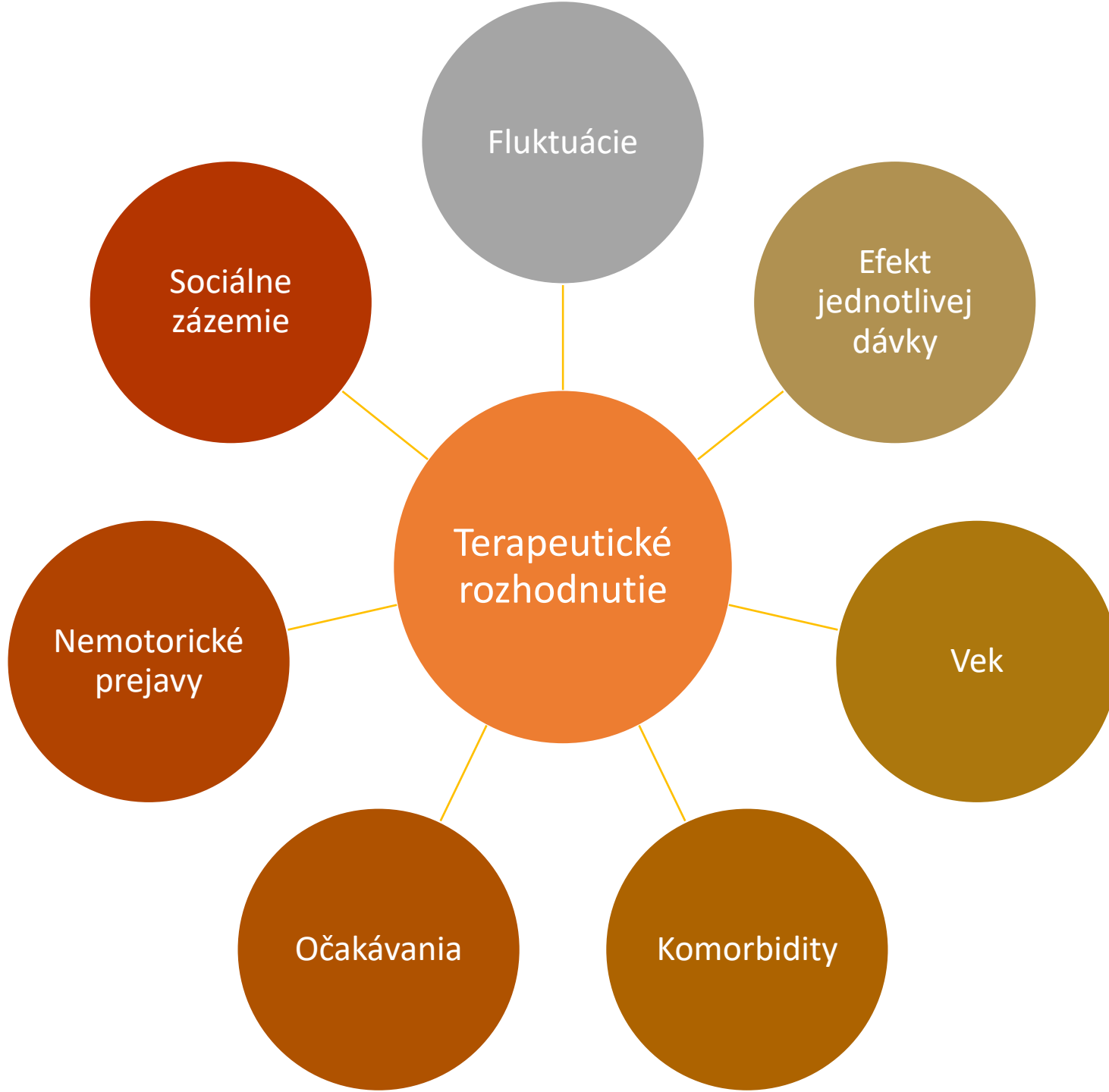
Akútne komplikácie

- Hemoragia
- Infekcia

Chronické komplikácie

- Zhoršenie kognitívneho deficitu (exekutívna dysfunkcia)
- Psychotické komplikácie
- Depresia + apatia pri rýchlom znížení dopaminergnej medikácie pri STN DBS

- Zhoršenie reči
- Zhoršenie chôdze / rovnováhy



Fluktuácie

Efekt
jednotlivej
dávky

Vek

Komorbidity

Očakávania

Nemotorické
prejavy

Sociálne
zázemie

Terapeutické
rozhodnutie

Esenciálny tremor

- v klinickom náleze len tras (najmä akčný)
- často pozitívna rodinná anamnéza
- zväčša výborná terapeutická odpoveď na alkohol
- 3x častejšie ochorenie ako PCH

- Th: B-blokátory (propranolol), primidon, clonazepam, gabapentin, hlboká mozgová stimulácia VIM jadra thalamu

Atypický parkinsonizmus

- Rýchla progresia ochorenia
- Väčšinou neuspokojivá odpoveď na dopaminergnú liečbu
- Atypické prejavy
 - Skorá a ťažká demencia frontálneho typu
 - Iné prejavy kortikálnej poruchy – apraxia, kortikálna porucha citlivosti
 - Skorá dysfágia a dysartria
 - Autonómna dysfunkcia
 - Cerebellárne prejavy
 - Vertikálna obrna pohľadu
 - Skorá instabilita s pádmi
- Z terapeutického hľadiska podľa tolerancie pokus s levodopou do 1000mg/deň po dobu 1 mesiaca

Demencia s Lewyho telieskami (DLB) a Parkinsonova choroba s demenciou (PDD)

- 2. najčastejšia príčina neurodegeneratívnych demencií (10-15%)
- Priemerná dĺžka prežitia cca 7 rokov
- DLB: demencia vznikla pred alebo v priebehu 1 roka od nástupu parkinsonizmu
- PDD: demencia vznikla viac ako rok od nástupu parkinsonizmu

Centrálny prejav (nevyhnutný pre stanovenie diagnózy DLB):

- progredujúci kognitívny deficit, ktorý interferuje s bežnými aktivitami
- dominujúca porucha pozornosti, exekutívnych funkcií, zrakovo-priestorových funkcií
- porucha pamäte nemusí byť v úvode nevyhnutne prítomná

Základné prejavy:

- fluktuácie kognitívneho stavu so zmenami bdelosti a pozornosti
- parkinsonizmus (75% pacientov)
- zrkové halucinácie (46% - štrukturované)

Prídavné prejavy:

- porucha správania v REM spánku
- neuroleptická hypersenzitivita
- znížené vychytávanie dopamínového transportéru v BG pri SPECT alebo PET vyšetrení

Multisystémová atrofia (MSA)

- sporadické progresívne neurodegeneratívne ochorenie s kombináciou parkinsonizmu, cerebellárnych prejavov a autonómnej dysfunkcie
- prevalencia 4,4/100 000 obyvateľov
- najčastejšie 5.-6.dekáda
- priemerná dĺžka prežitia 6-9 rokov
- MSA parkinsonský variant (60%)
- MSA cerebellárny variant (40%)

Kritériá pre diagnózu pravdepodobnej multisystémovej atrofie

Sporadické progresívne ochorenie so vznikom po 30. roku života

Prítomnosť autonómnej dysfunkcie

- močová inkontinencia / erektilná dysfunkcia u mužov
- ortostatická hypotenzia – pokles o viac ako 30 torr systolického alebo 15 torr diastolického TK pri ortostatickom teste

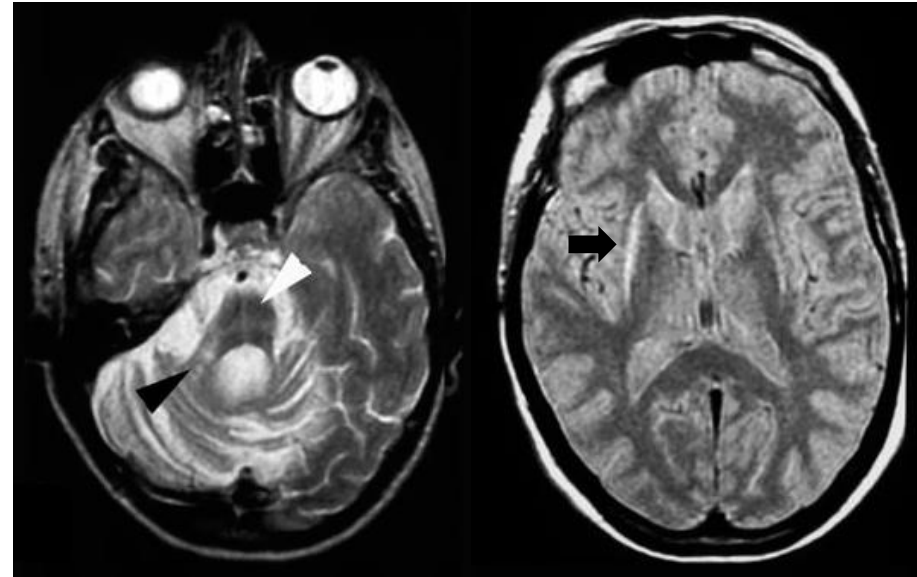
A

Parkinsonizmus

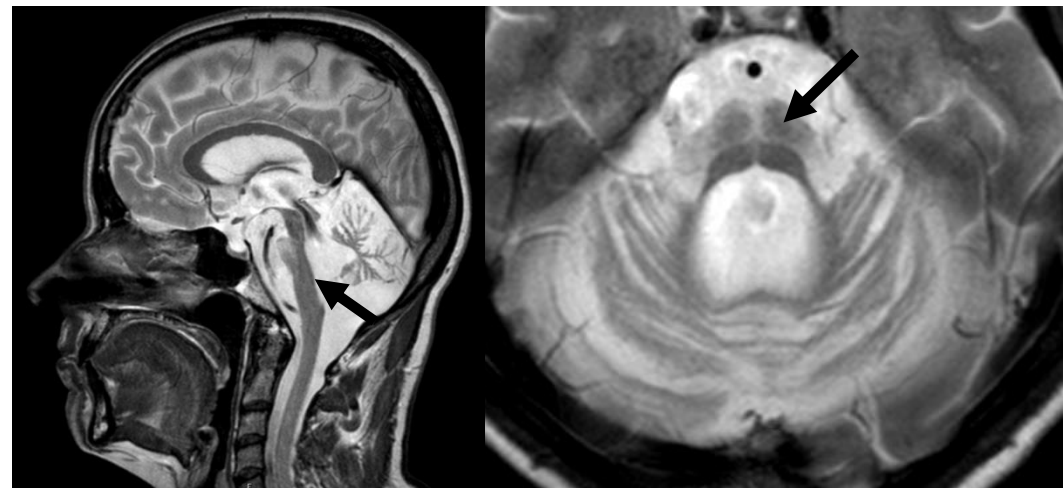
ALEBO

Cerebellárny syndróm

- MRI – 1.5T – hypointenzita putamen s hyperintenzívnym lemom (rim sign)
- MRI – 1.5T a 3T atrofia ponsu, cerebella a pedunculi cerebellares mediales a tzv. „hot cross bun sign“
- USG – normoechogenicita Subst. nigra
- SPECT – normálne vychytávanie MIBG pri scintigrafii myokardu
- patologický DaT scan
- Znížené vychytávanie ^{123}I -IBZM (postsynapticky sa viažúci D2receptorový antagonista) pri SPECT



1.5T MRI



3.0T MRI

Progresívna supranukleárna obrna (PSP)

- progresívne sporadické neurodegeneratívne ochorenie
- prítomnosť parkinsonského syndrómu, supranukleárnej vertikálnej okohybnej poruchy, kognitívneho deficitu a skorého vývoja posturálnej instability s pádmi
- Vznik po 40. roku života, najčastejšie na prelome 6-7 dekády
- Prevalencia: 1,3-4,9 / 100 000
- Prežívanie: \pm 6-10 rokov

Zobrazovacie vyšetrenia

- MRI – „príznak kolibríka“
- DaT SPECT znížené vychytávanie radiofarmaka



Kortikobazálna degenerácia (CBD)

- Sporadické ochorenie, tauopatia
- Vznik medzi 45.-75. rokom života
- Prevalencia <1/100 000
- Asymetrický parkinsonizmus a poruchy vyšších kortikálnych funkcií (najčastejšie apraxia)

Klinické prejavy CBD

Kognitívny deficit	Poruchy reči
<ul style="list-style-type: none">• Exekutívna dysfunkcia• Porucha zrakovo-priestorových funkcií	<ul style="list-style-type: none">• Môžu vzniknúť nezávisle od kognitívneho deficitu
Extrapyramidové prejavy	Iné kortikálne abnormality
<p>Asymetrický parkinsonizmus Asymetrická dystónia Tremor Myoklonus Poruchy chôdze s neskorými pádmi</p>	<ul style="list-style-type: none">• Apraxia• Fenomén cudzej končatiny (alien limb)• Kortikálna porucha citlivosti
Nedostatočná odpoveď na levodopu	

Liečba atypického parkinsonizmu

Parkinsonizmus

- 1. Levodopa!!!!

Dystonia – ak fokálna alebo obťažujúca

- Botulotoxín

Myoklonus

- Clonazepam

Tremor

- Antikonvulzíva, propranolol?

Kognitívne ťažkosti

- Pri DLB – anticholinergiká
- PSP, CBD – žiadna efektívna liečba

Halucinácie pri DLB

- 1. anticholinergiká
- 2. neuroleptiká – jedine clozapín or quetiapín!!!!

Fyzioterapia a logopédia

Paliatívna terapia

Dystónia – nová definícia

- „Dystónia je pohybové ochorenie charakterizované protrahovanými **alebo intermitentnými** svalovými kontrakciami, ktoré spôsobujú abnormálne, často repetitívne pohyby, abnormálne postúry **alebo oboje**.
- **Dystonické pohyby majú typicky konkrétny vzorec, sú krúživé a môžu mať charakter tremoru.**
- **Dystónia je často iniciovaná alebo zhoršovaná vôľovými pohybmi a je asociovaná s pretekaním abnormálnej svalovej aktivácie na okolité svalové skupiny.“**

Fenomenológia

- Fixná dystónia
- Mobilná dystónia
- Dystonický tremor
- Dystonický myoklonus
- Dystonické „pretekanie“
- Geste antagoniste

Dif.dg. dystónie

- Chorea – mimovoľné, nepredvídateľné
- Tiky – vôľovo ovplyvniteľné, predchádzané nutkaním
- Spasticita – svalový odpor, nie abnormálna postúra – dá sa cítiť, nie vidieť (spastická dystónia)
- Stiff person syndróm – hypertonus prevažne axiálnych sv.
- Myotónia – porucha svalovej dekontrakcie
- Tetanický syndróm
- Gegenhalten – vôľová/mimovoľná svalová aktivita proti pôsobeniu exogénnej sily (funkčná porucha)
- Iné:
 - Fixné kontraktúry
 - Artrodéza

Nová klasifikácia dystónie

Os I: Delenie podľa klinických charakteristík

- I. Klinické charakteristiky dystónie
 - I. Vek vzniku
 - II. Telesná distribúcia
 - III. Priebeh v čase
 - I. Priebeh ochorenia
 - II. Variabilita
- II. Asociované prejavy
 - I. Dystónia izolovaná alebo kombinovaná s iným expy prejavom
 - II. Iné neurologické alebo systémové prejavy

Os II: Delenie podľa etiológie

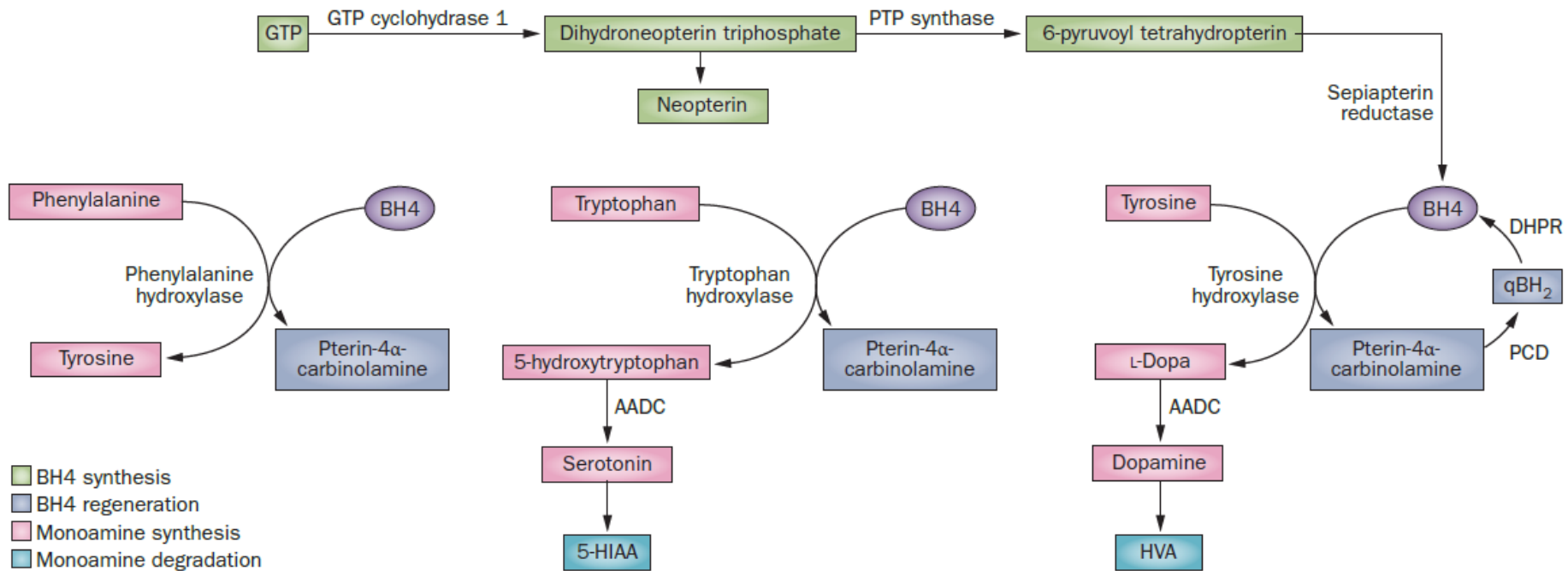
- I. Patológia nervového systému
 - I. Dôkaz degenerácie
 - II. Dôkaz štrukturálnej (často statickej) lézie
 - III. Bez dôkazu degenerácie alebo štrukturálnej lézie
- II. Vrodené alebo získané ochorenia
 - I. Vrodené ochorenia
 - II. Získané ochorenia
 - III. Idiopatické ochorenia

Cervikálna dystónia

- Najčastejšia forma, 9-10/ 100 000
- Ž>M, vznik 30-50 rokov
- Zhoršenie pri činnosti, v strese, niekedy spreading
- Často sekundárne cervikogénne bolesti
- Výchylky
 - Rotatocollis/caput - hlava rotovaná v sagitálnej rovine na jednu stranu
 - Anterocollis/caput - hlava je predsunutá dopredu a priťahovaná k hrudníku, retrocollis - hlava je ťahaná dozadu
 - Laterocollis/caput – úklon (dukcia) hlavy na jednu stranu
 - Bajonetové postavenie hlavy, antepozícia, retropozícia – stranový alebo predozadný posun osi tváre voči osi trupu

Pacientka 2 – predchádzajúce vyšetrenia

- MR mozgu – v norme
- MR spektroskopia mozgu – v norme
- Metabolické vyšetrenie – bez špecifickej abnormality
- Kardiologické vyšetrenie – v norme
- Foniatrické vyšetrenie – v norme
- USG brucha – v norme
- Svalové enzýmy – v norme
- Genetické vyšetrenie - „v norme“
 - karyotyp



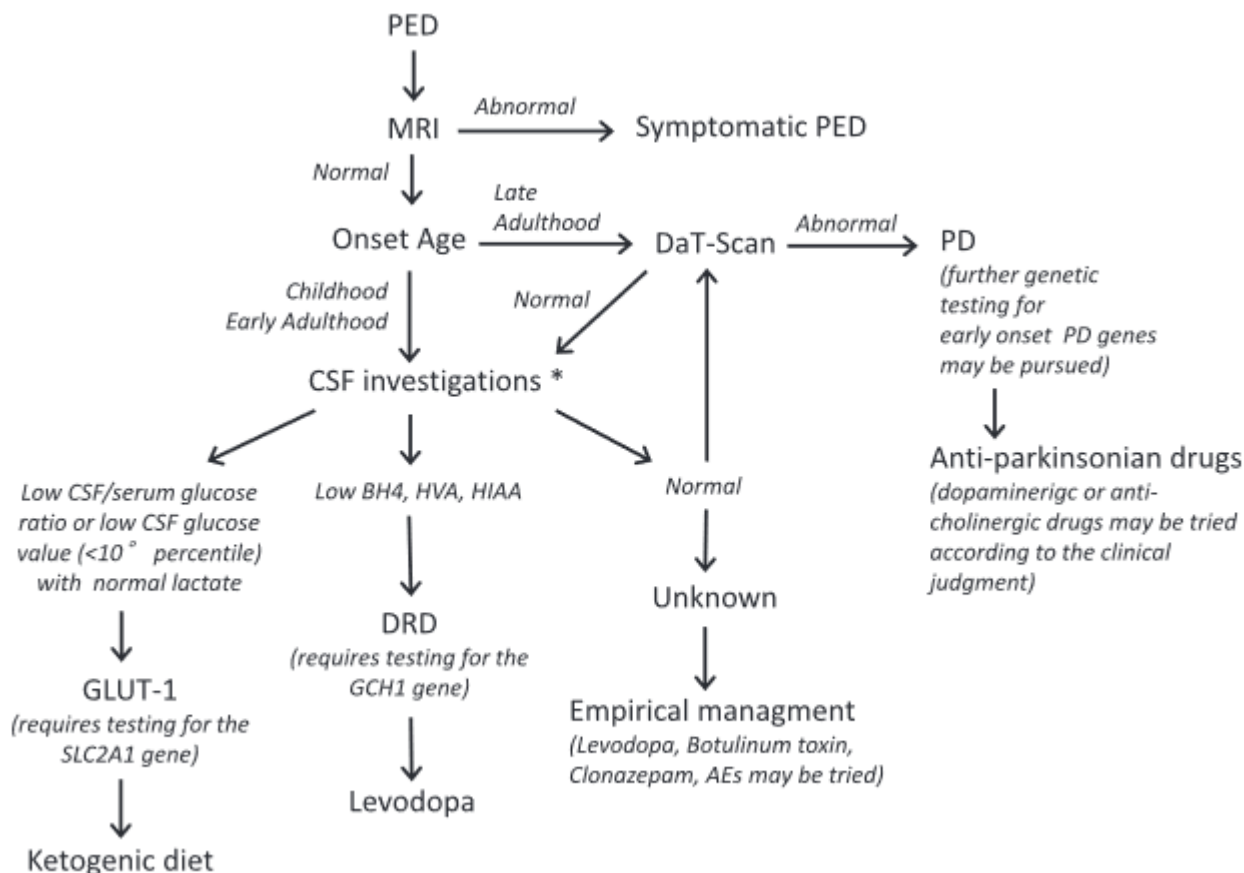
Dystonia Plus - Dopa-responzivna dystónia DYT5

- Vynikajúca odpoveď na nízke dávky L-dopy (200-400mg)
- AD s neúplnou penetranciou, M:Ž=1:4
- Mutácia génu GCH1
- Vznik 2.-5.rok
- Progresívna dystónia DK+ hypokinéza, rigidita, spasticita
- Diurnálna fluktuácia – horšie večer
- Niekedy zámena s DMO
- DaT scan negatívny
- Liečba – L-dopa v 3 denných dávkach, minimálna účinná dávka, doživotne, bez motorických fluktuácií
- Terapeutický pokus s L-dopou – do 1000mg minimálne 1 mesiac

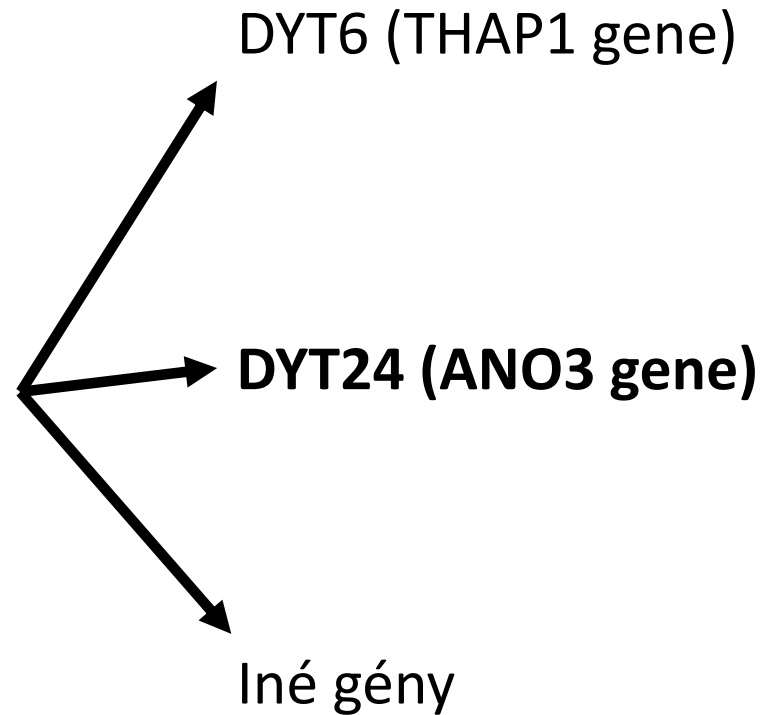
- Paroxysmálna kinezigénna dystónia (PKD)
- Paroxysmálna non-kinezigénna dystónia (PNKD)
- **Paroxysmálna námahou-indukovaná dystónia (PED)**
- Medzi atakmi +/- normálny neurologický nález
- Neepileptický charakter

The Clinical Syndrome of Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia: Diagnostic Outcomes and an Algorithm

Roberto Erro, MD,^{1,2,*} Maria Stamelou, MD, PhD,^{1,3,4} Christos Ganos, MD,^{1,5,6} Matej Skorvanek, MD,^{7,8} Vladimir Han, MD,^{7,8} Amit Batla, MD, PhD,¹ Kailash P. Bhatia MD, FCRP^{1,*}



Jeden fenotyp mnoho génov

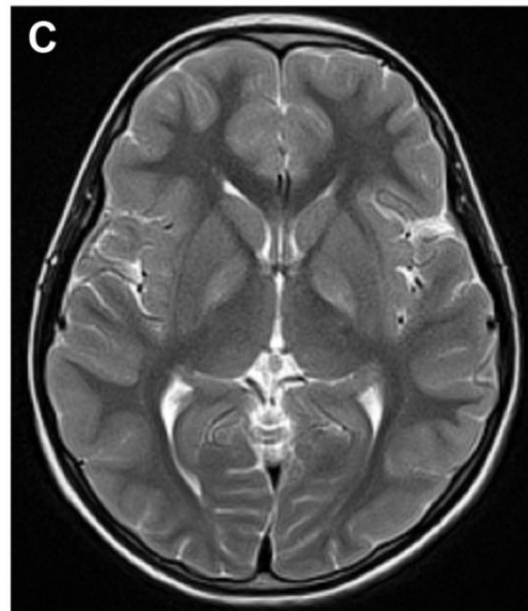
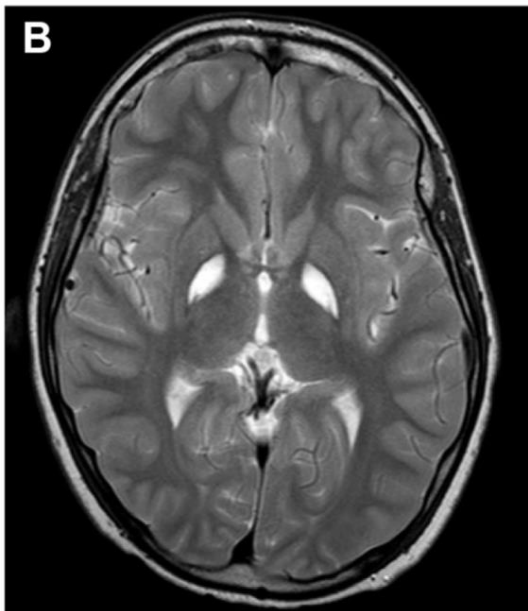


en gén mnoho fenotypov

RESEARCH ARTICLE

Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia Within the Phenotypic Spectrum of *ECHS1* Deficiency

Simone Olgiati, MSc,¹ Matej Skorvanek, MD, PhD,^{2,3} Marialuisa Quadri, PhD,¹
Michelle Minneboo, BSc,¹ Josja Graafland, BSc,¹ Guido J. Breedveld, BSc,¹ Ramon Bonte, BSc,¹
Zeliha Ozgur, BSc,⁴ Mirjam C.G.N. van den Hout, PhD,⁴ Kees Schoonderwoerd, PhD,¹
W. Verheijen, PhD,¹ Wilfred F.J. van IJcken, PhD,⁴ Hsin Fen Chien, MD, PhD,⁵ Egberto Reis Barbosa, MD, PhD,⁵
Hsiu-Chen Chang, BSc,⁶ Szu-Chia Lai, MD,⁶ Tu-Hsueh Yeh, MD, PhD,⁶ Chin-Song Lu, MD,⁶
Sh-Huei Wu-Chou, PhD,⁷ Anneke J.A. Kievit, MD, PhD,¹ Vladimir Han, MD,^{2,3} Zuzana Gdovinova, MD, PhD,^{2,3}
Robert Jech, MD, PhD,⁸ Robert M.W. Hofstra, PhD,¹ George J.G. Ruijter, PhD,¹
Wim Mandemakers, PhD,¹ and Vincenzo Bonifati, MD, PhD^{1*}



Polieková dystónia (akútna/tardívna)

- Neuroleptiká (antiemetiká)
 - Liečba anticholinergiká (biperiden) i.v.
- Antimalariká, neskoré komplikácie L-dopy, dopamínoví agonisti
- Po predávkovaní – karbamazepín, fenytoín
- Neexistuje – bezpečné neuroleptikum, bezpečná dávka, bezpečná doba expozície
- Nízka miera remisie aj po ukončení expozície

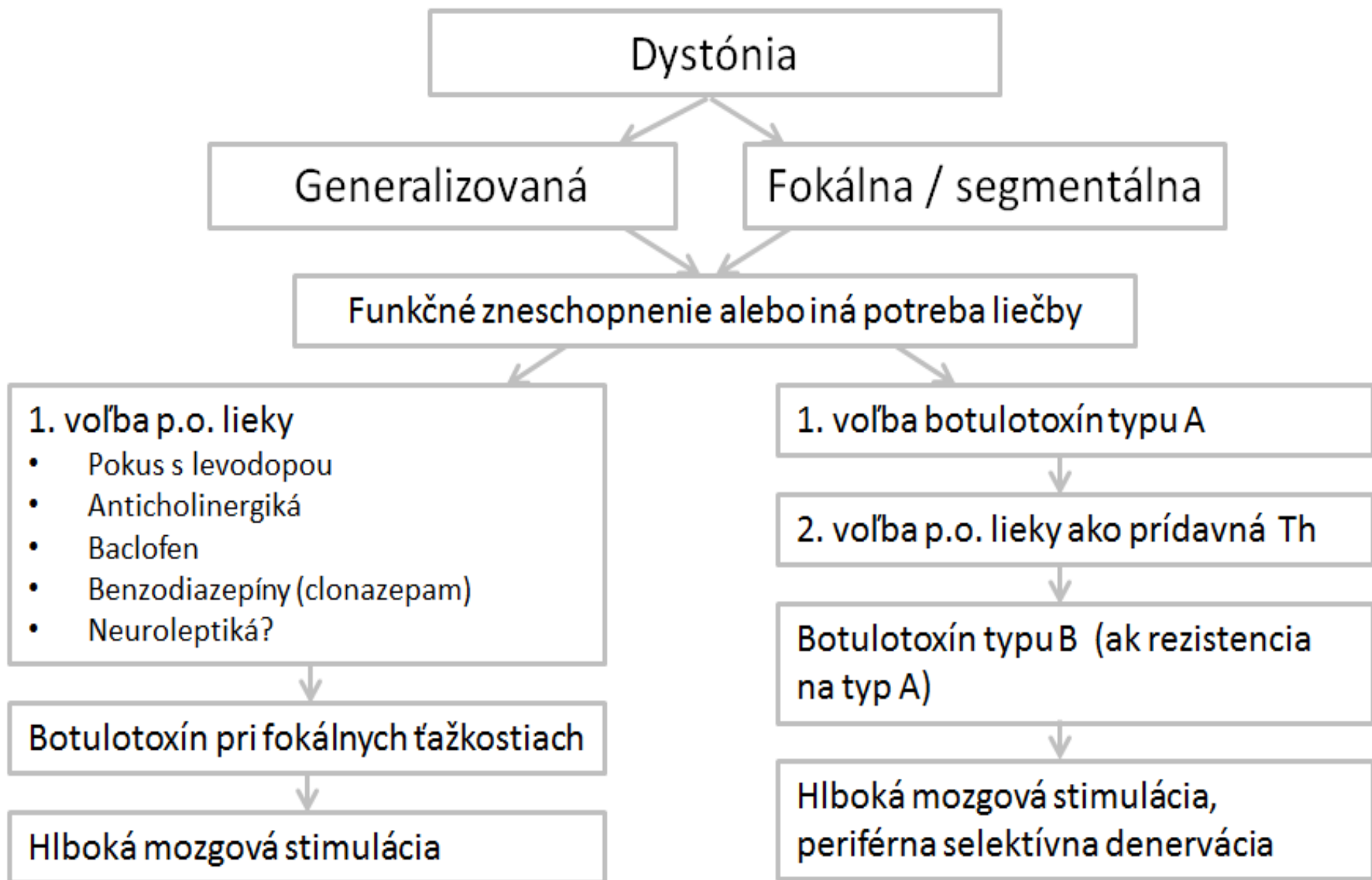
Detská mozgová obrna

- Naddiagnostikovaná + často úniková diagnóza!
 - Nie sú potrebné ďalšie vyšetrenia, neexistuje špecifická liečba...
- Prenatálne a perinatálne obdobie!
 - Aj pri perinatálnych problémoch sa môže stále jednať o metabolické, mitochondriálne alebo iné ochorenie
- Mnoho pacientov môže mať pri stanovení správnej diagnózy liečiteľné ochorenie

Treatable Inherited Rare Movement Disorders

H. A. Jinnah, MD, PhD,^{1*} Alberto Albanese, MD ,^{2,3} Kailash P. Bhatia, MD ,⁴ Francisco Cardoso, MD,⁵ Gustavo Da Prat, MD,^{6,7} Tom J. de Koning, MD, PhD,⁸ Alberto J. Espay, MD ,⁹ Victor Fung, PhD, FRACP,¹⁰

- **Reduction of toxic products** – Cerebrotendinous xanthomatosis, Dystonia/parkinsonism with manganese accumulation, Gaucher disease, Niemann Pick type C, Wilson disease
- **Dietary interventions** – Abetalipoproteinemia, Cerebral creatine def, GLUT-1 def, Glutaric aciduria type 1, Homocystinuria, Maple syrup urine disease, Methylmalonic aciduria, Phenylketonuria, Propionic acidemia, Pyruvate dehydrogenase complex def, Refsum disease
- **Vitamin supplements** – Abetalipoproteinemia, AADC def, Ataxia with vit E def, Biotin-thiamin responsive basal ganglia disease, Biotinidase def, Cerebral folate def, Cobalamin def, Coenzyme Q10 def, Homocystinuria, Pyruvate dehydrogenase complex def
- **Trigger avoidance** – Alternating hemiplegia of childhood, Biotin-thiamin responsive basal ganglia disease, Episodic ataxia type 2, Glutaric aciduria type 1, Maple syrup urine disease, Methylmalonic aciduria, Paroxysmal kinesigenic / nonkinesigenic dyskinesia, Propionic acidemia, Rapid onset dystonia parkinsonism
- **Specific drugs** – AADC drugs, Dopa-responsive dystonia, Episodic ataxia type 2, GLUT-1 deficiency, Molybdenum cofactor deficiency, Paroxysmal kinesigenic dyskinesia



Botulotoxín

- Liek voľby u fokálnych/segmentálnych dystónií
- Chemická denervácia svalu
- Efekt do 2 týždňov, pretrváva 3-4 mesiace
- NÚ lokálne, záleží od lokalizácie – slabosť, dysfágia, ptóza, ...
- Pri opakovanej aplikácii môžu vznikať neutralizačné protilátky – rezistencia, vhodné zmeniť BTX-A→BTX-B
- Aplikácia v intervaloch ≥ 3 mesiace v minimálnej účinnej dávke

DBS a dystónie

- Cieľ Globus pallidus internus (Gpi DBS)
- Definitívny efekt viditeľný až po niekoľkých mesiacoch
- Najlepší efekt u primárnych generalizovaných dystónií
- DYT1>nonDYT1
- Cervikálna dystónia refraktérna na BTX
- Sekundárne dystónie len niektoré – Lubag (DYT3), PKAN, tardivne dystónie

Huntingonova choroba

- Hereditárne neurodegeneratívne ochorenie s AD typom dedičnosti
- Mutácia (expanzia tripletu CAG) génu pre huntingtín (gén IT-15) na krátkom ramienku 4.chromozómu
- Strata GABA-ergných neurónov v striáte
- Prevalencia 10/100 000

Manifestácia ochorenia

- Do 35 opakovaní tripletu CAG – norma
- 36-39 opakovaní tripletu CAG – variabilná expresia ochorenia
- 40 a viac opakovaní tripletu CAG – ochorenie sa manifestuje vždy
- Fenomén anticipácie – čím viac opakovaní tripletov, tým skôr začne ochorenie a tým je horší fenotyp

Klinický náález + Diagnostika

- Adultná forma - Kombinácia chorey, kognitívneho deficitu, behaviorálnych porúch (30-50 r.)
- Juvenilná forma – Westphalov variant – vznik pred 21. rokom, dominuje skôr dystónia, parkinsonizmus, ataxia, psychomotorická retardácia, epilepsia
- Forma s neskorým začiatkom - tvorí asi 4-5% prípadov, začína po 60. roku života

- MRI náález atrofie ncl. caudatus
- Genetické vyšetrenie

Liečba

- Neexistuje kauzálna liečba
- Chorea – atypické neuroleptiká – risperidon, tiaprid
- Kognitívna dysfunkcia – neefektívna liečba
- Behaviorálne poruchy / psychotické prejavy – clozapín, quetiapín
- Antidepresíva (SSRI), anxiolytiká
- Psychoterapia
- Fyzioterapia
- Paliatívna starostlivosť

Wilsonova choroba

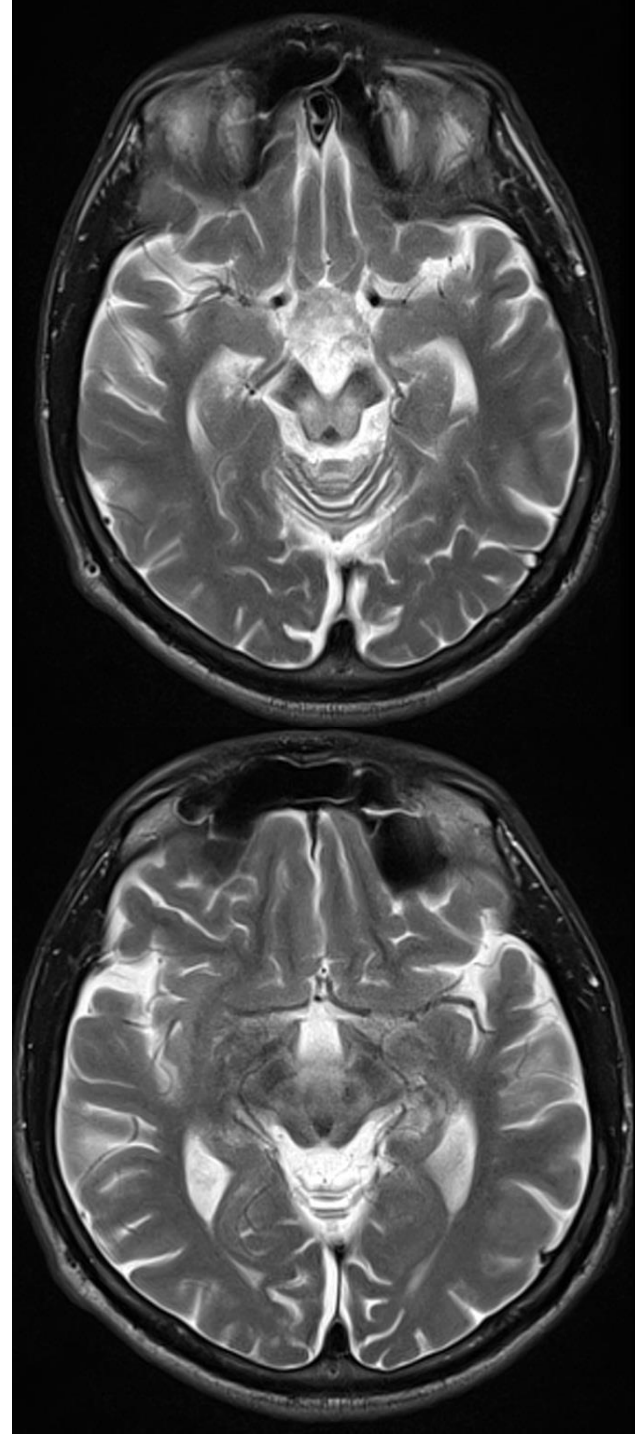
- Autozomálne recesívne ochorenie – mutácia génu ATP7B na dlhom ramienku 13. chromozómu
- Patologická akumulácia medi v orgánoch
- Prevalencia 1-4/100 000
- Hepatálna forma – viac v detstve
- Neurologická forma – viac v dospelosti – až do 50roku života

Klinický obraz

- Hepatálna forma
 - hepatálne zlyhanie
- Neurologická forma
 - poruchy hybnosti
 - tras, dystónia, parkinsonizmus, ataxia, dysartria
 - Kognitívny deficit
 - Behaviorálne ťažkosti

Diagnostika

- Nízka hladina plazmatického ceruloplazmínu (<200mg/l)
- Zvýšenie voľnej medi v krvi (nad 1,6umol/l)
- Zvýšenie odpadu medi v moči (24hod zber)
- Biopsia pečene
- Kayser-Fleischerov prstenec
- MRI mozgu (nešpecifické)
 - „Giant panda sign“
 - Hyperintenzívne zmeny oblasti bazálnych ganglií
 - Atrofia mozgu



Liečba

- Penicilamín (nutné podávať spolu s pyridoxínom)
- Soli zinku
- Transplantácia pečene
- Liečba doživotná, nesmie byť na dlhšiu dobu prerušená!!!!



Kosice Course of Movement Disorders

Hotel DoubleTree by Hilton, Kosice, Slovakia
17-19 May 2018

www.expy-ke.sk