

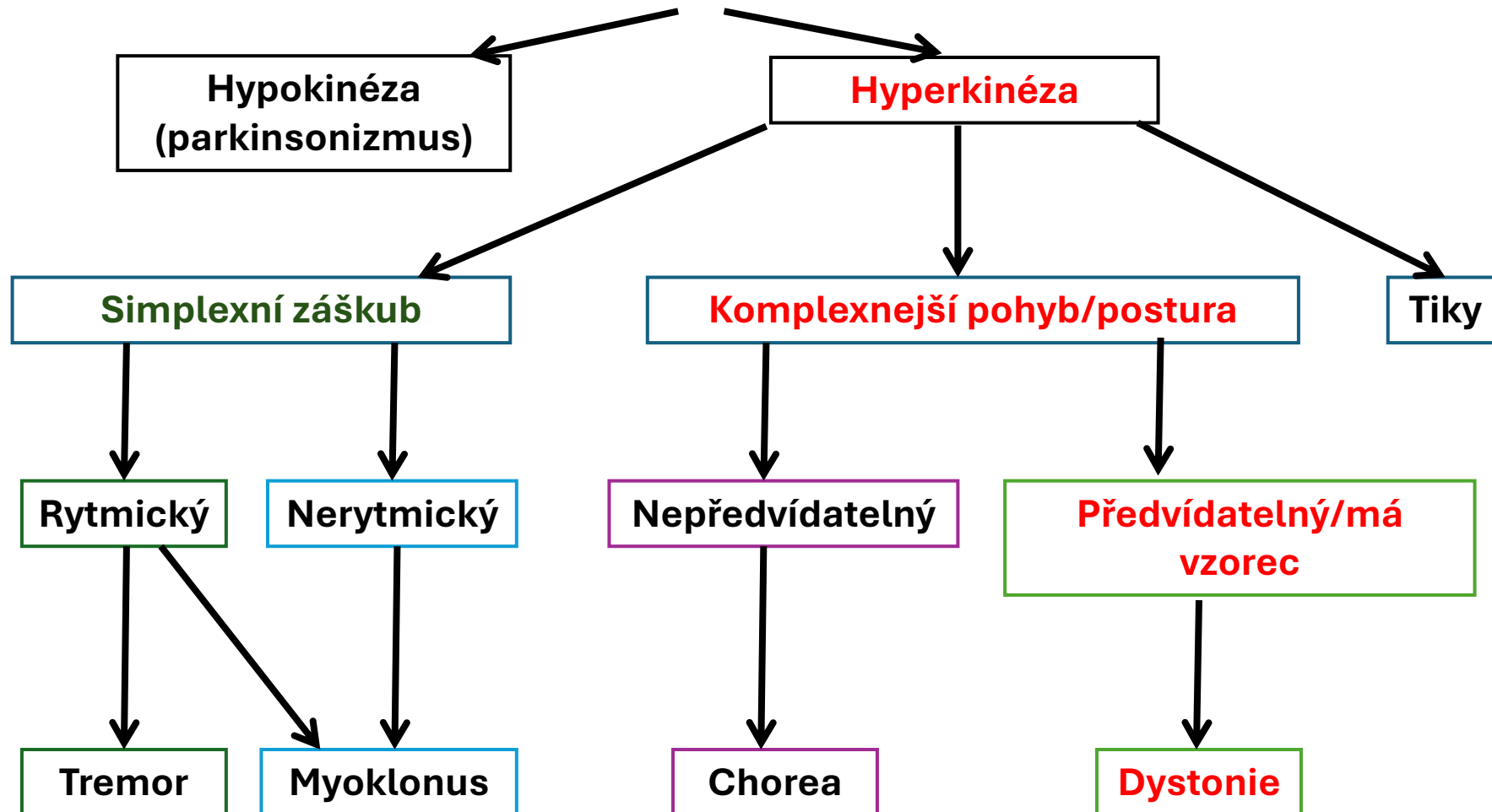
Hyperkinézy a dystonie

M. Baláž

I. neurologická klinika

Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

Fenomenologie



Chorea

- Chorea - mimovolní, nepravidelné, nestereotypní, náhlé, rychlé pohyby náhodné distribuce (házivé až tanečního rázu).
- Popisy z evropského středověku, parainfekční (mor, bakterie) a psychogenní (náboženské hysterie)
- Stereotypie – chorea, která má konstantní pohybový vzorec

Klinický obraz chorey

- Choreatické pohyby – v širokém spektru od mírných lokalizovaných až po generalizované pohyby rušící chůzi
- Příznak jazyka (harlequin's tongue)
- Příznak dojičky (stisk ruky, upustí předměty) – milk-maid grip/piano sign – pohyb prstů při extenzi HKK
- Taneční postoj (neschopnost udržet stálou posturu), taneční chůze
- Součástí klinického obrazu je také lehká hypotonie, lehce živé (kyvadlové) reflexy

Chorea – nejčastější příčiny

Primary chorea	Secondary chorea	Others
Huntington's disease	Sydenham's chorea	Metabolic disorders
Neuroacanthocytosis	Drug induced chorea	Vitamin deficiency: vitamin B1 and B12
Dentatorubralpallidoluysian atrophy	Immune mediated chorea	Exposure to toxins
Benign hereditary chorea	Infectious chorea	Paraneoplastic syndromes
Wilson's disease	Vascular chorea	Postpump choreoathetosis
Pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN or formerly Hallervorden-Spatz syndrome)	Hormonal disorders	
Paroxysmal choreoathetosis		
Senile chorea		

History (all patients)

- ◆ Disease acuity
- ◆ Age of onset
- ◆ Family history
- ◆ Medication
- ◆ Toxin exposure

Serum (all patients)

- ◆ Complete blood cell count with smear
- ◆ Complete metabolic panel
- ◆ Thyroid function
- ◆ Erythrocyte sedimentation rate
- ◆ Antinuclear antibodies
- ◆ Anticardiolipin antibodies
- ◆ Lupus anticoagulant
- ◆ Human immunodeficiency virus (HIV)
- ◆ Vitamin B₁₂

Serum (select patients)

- ◆ Pregnancy test
- ◆ Ceruloplasmin (patients younger than 50 years)
- ◆ Autoimmune encephalitis panel (chorea duration less than 1 year)

Imaging (all patients)

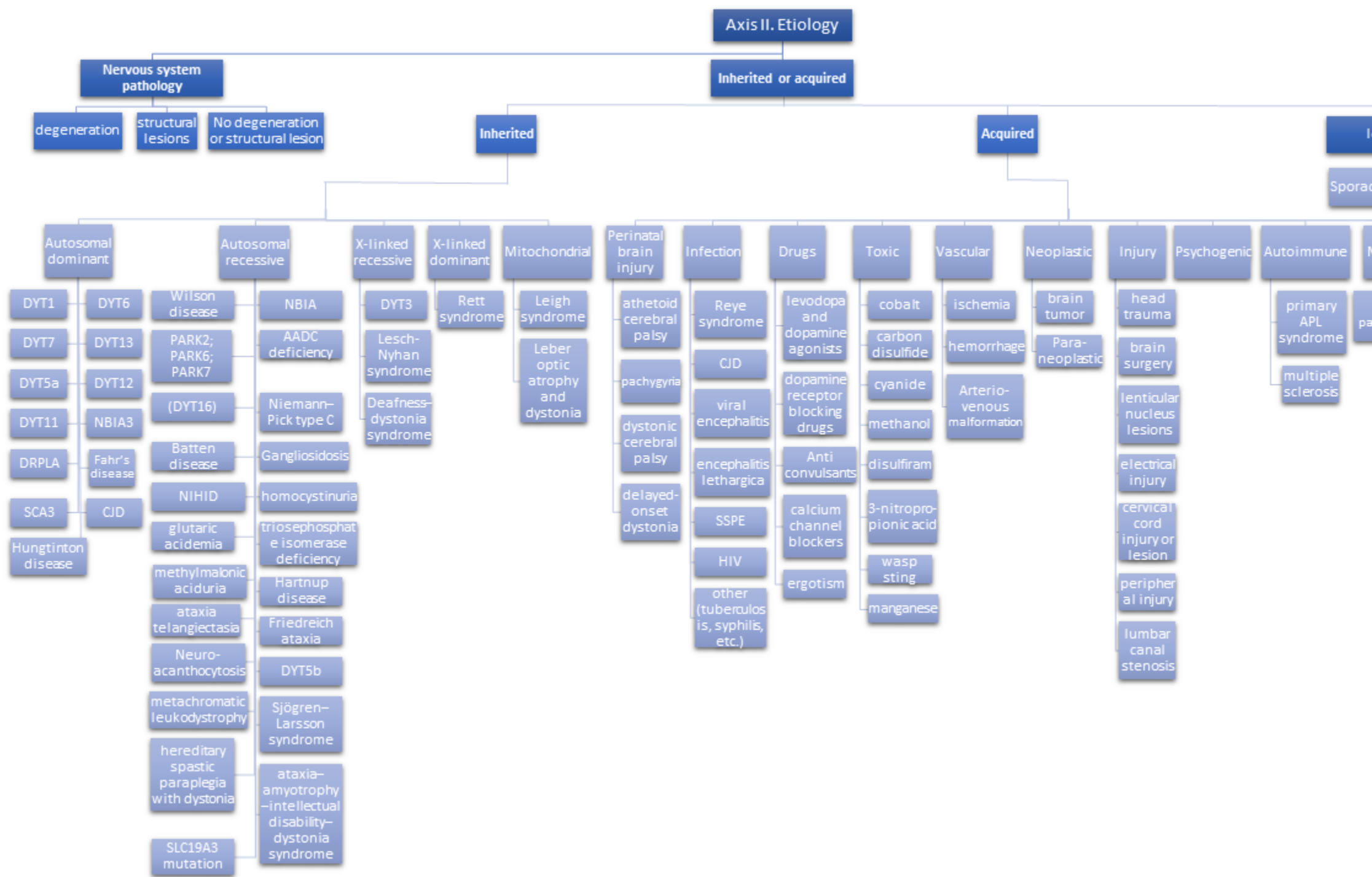
- ◆ Brain MRI

Terapie chorey

- Neuroleptika
- Depletory dopaminu (tetrabenazin – *US: deutetrabenazin, valbenazin*, reserpin)
- GABAergní léky
- Hluboká mozková stimulace – GPi, ne neurodegenerativní chorea

Definice dystonie (2013)

- dystonie je charakterizována trvalou nebo intermitentní svalovou kontrakcí, která vyvolává abnormální a často repetitivní pohyby a/nebo postury
- dystonické pohyby mají obvykle svůj vzorec, bývají kroutivé nebo i tremulózní
- dystonie je často zahájena nebo zhoršena volní aktivitou a je asociována s aktivací jiných svalů (overflow)



Kombinované dystonie

Combined dystonias (disorders where dystonia frequently coexists with other movement disorders)

DTY-PRKRA ⁶⁷	Rare form of usually generalized dystonia, parkinsonism inconsistent	612067	AR	DTY16
DTY/PARK-GCH1 ²⁴	GTP cyclohydrolase I deficiency (mild form) ²⁵ : childhood-onset dopa-responsive dystonia, adult-onset dystoniaparkinsonism Additional clinical manifestations: diurnal fluctuation, pyramidal signs	128230	AD	DTY5a
	GTP cyclohydrolase I deficiency (severe form) ^{26,27} : dystonia, parkinsonism Additional clinical manifestations: developmental delay, truncal hypotonia, spasticity, oculogyric crises, seizures, with or without hyperphenylalaninemia ²⁷	128230	AR	None
DTY/PARK-TH ²⁸	Tyrosine hydroxylase deficiency	605407		
	Mild form: dopa-responsive infantile to early childhood onset dystonia		AR	DTY5b
	Severe form: infantile-onset dystonia and parkinsonism, truncal hypotonia, global developmental delay		AR	None
	Very severe form: infantile-onset dystonia and parkinsonism, oculogyric crises, severe global developmental delay, truncal hypotonia, limb spasticity, autonomic dysfunction		AR	None
DTY/PARK-ATP1A3 ²²	Rapid-onset dystonia-parkinsonism, chorea in later life ^b	128235	AD	DTY12
DTY/PARK-TAF1 ^{23a}	Dystonia-parkinsonism	314250	X-linked	DTY3
DTY-SGCE ⁶⁹	Myoclonus-dystonia	159900	AD	DTY11
CHOR/DTY-ADCY5 ⁷⁰	See Table 5	600293	AD	None

Dystonie, které lze relativně často pozorovat

- Fokální d. obvykle s pozvolným nástupem v dospělém věku:
cervikální dystonie, profesionální – nejčastěji končetinové dystonie,
blefarospasmus
- Segmentální dystonie – progrese fokální dystonie
- Generalizované dystonie – vzácné v dospělém věku, možné pokud je
rodinná anamnéza
- Tardivní dystonie (různého rozsahu od fokálních po generalizované)

Klinické aspekty - dystonie

MIMICS	DRUGS	CLUES	KEY CLINICAL FEATURES	CONSIDER TESTING FOR TREATABLE CAUSES OF FOCAL DYSTONIA
<u>Face</u> Tics Hemifacial spasm Hemimasticatory spasm Myotonia	<u>Prescription drugs</u> Dopamine receptor blocking Dopamine depleting Dopamine receptor stimulants Tricyclic antidepressants Selective serotonin reuptake inhibitors Antiepileptic drugs Antihistamine drugs Antimalarials Calcium channel blockers Disulfiram Lithium Stimulants	Hemidystonia Nontask specific dystonia Acute onset dystonia or rapidly progressive course New psychiatric symptoms Seizures Signs of encephalitis Autonomic disturbance with pain	Parkinson disease Bradykinesia Rest tremor Multiple system atrophy Autonomic failure Poor levodopa response Progressive supranuclear palsy Vertical supranuclear palsy Falls Corticobasal degeneration Limb rigidity Alien limb phenomenon	Abetalipoproteinemia Ataxia with vitamin E Cerebrotendinous xanthomatosis Coenzyme-Q10 deficiency Dopa-responsive dystonia Dystonia with brain manganese deposition Galactosemia Glucose transporter type one deficiency Glutaric aciduria type 1 Niemann-Pick disease, type C Rapid-onset dystonia-parkinsonism Wilson disease
<u>Neck</u> Klippel-Feil syndrome Tics Congenital muscular torticollis Retropharyngeal abscess	<u>Illicit drugs</u> Cocaine	<u>Suggested workup</u> Neuroimaging Serum, CSF evaluation	Dementia with Lewy bodies Dementia Hallucinations	
<u>Trunk</u> Stiff person syndrome	<u>Toxins</u> Manganese	Autoantibodies Paraneoplastic antibodies Antiphospholipid antibodies Labs to rule out infections		
<u>Limb</u> Shoulder subluxation Trigger finger Focal tonic seizures				

Indikace dystonií k DBS

generalizovaná a segmentální dystonie

fokální dystonie nereagující na terapii
botulotoxinem

kombinované dystonie různé etiologie

tardivní dystonie (tardivní dyskinezy)

status dystonicus - dystonická krize

Myoklonus

- Vzhledem k široké diferenciální diagnostice příčin tohoto mimovolného pohybu je důležité přesně definovat klinické příznaky a indikovat vhodné neurofyzilogické vyšetření
- Umožní přesné zaměření pomocných vyšetřovacích metod, tak aby byla případná vyvolávající příčina odhalena co nejdříve
- Široké spektrum léků, často v kombinaci - více preparátů. Nejčastěji je využíván **klonazepam**, **valproát** a **levetiracetam** nebo piracetam
- Fokální – botulotoxin (hemispazmus facialis)

Progressive myoclonic epilepsy and other epileptic syndromes

Lafora body disease

Unverricht-Lundborg disease

Neuronal ceroid lipofuscinosis

Sialidosis (Type I and II)

Myoclonic epilepsy and ragged red fibers (MERRF)

Epilepsia partialis continua (e.g. Rasmussen encephalitis)

Familial cortical myoclonic tremor with epilepsy

Neurodegenerative diseases

Alzheimer's disease

Creutzfeldt-Jakob disease

Corticobasal syndrome

Dementia with Lewy bodies

Multiple system atrophy

Huntington's disease (Westphal variant)

Spinocerebellar degenerations (SCA 2,3,14,19, etc.)

Progressive myoclonus ataxia syndromes

Infections

Subacute sclerosing pan-encephalitis (SSPE)

Herpes simplex encephalitis

Whipple's disease

Postinfectious encephalitis

Metabolic

Hepatic and renal failure, dialysis syndrome

Hashimoto's encephalopathy

Hypoglycemia/nonketotic
hyperglycemia/hyponatremia

Celiac disease

Drugs

Lithium, tricyclic antidepressants, and methyl bromide

Focal CNS damage

Poststroke

Post-trauma

Neoplasia

Myoklonus diferenciální diagnostika

Terapie specifických podtypů myoklonu (podle Fahn a Jankovic, 2007)

Typ myoklonu	Lék první volby	Další preparáty
<i>Kortikální</i>	valproát, klonazepam	<i>piracetam, primidon</i>
<i>Retikulární (kmenový)</i>	valproát, klonazepam	5-hydroxytryptofan
<i>Hyperekplexie</i>	klonazepam	karbamazepin, fenytoin
<i>Palatální</i>	fenytoin, klonazepam , <i>baklofen</i>	sumatriptan
<i>Propriospinální</i>	klonazepam	<i>primidon</i>
<i>Segmentální</i>		anticholinergika, baklofen

TREMOR

- rytmický (~~tiky, chorea~~), oscilační (~~myoklonus, dystonie~~)
pohyb části těla způsobený střídavými
kontrakcemi recipročně inervovaných
antagonistických svalů (agonisté/antagonisté)
nebo svalových skupin
- nejčastěji se vyskytující hyperkinéza

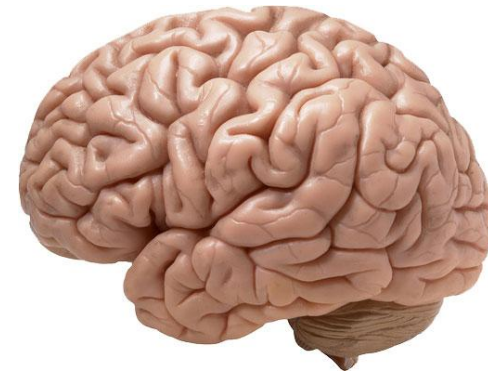


Klinická diagnostika tremoru

- Pohled – aspekce/**observace** - typ tremoru
 - **Anamnéza**
 - Neurologické **vyšetření** – popis tremoru
 - Kresba, písmo
 - Speciální „tremorové manévry“
 - Zobrazení + elektrofyzilogie + odběry (biochemie)
-
- Dg. Esenciálního tremoru: izolovaný tremor, 3 a více let, bez dystonie, bez ataxie, bez parkinsonismu (cave ET plus)

Patofyziologie tremoru

- Příčiny tremoru:
 - a. přítomnost oscilátoru v CNS
 - b. činnost periferních mechanismů (reflexní x mechanické)
 - c. kombinace obou mechanismů



Etiologie tremoru

Neurodegenerative disease

- PD
- Multiple system atrophy
- Corticobasal degeneration
- PSP
- Genetic disorders: genes causing predominantly parkinsonism
- Genes causing frontotemporal dementia with parkinsonism
- Genes causing predominantly dystonia
- Neuroferritinopathy
- Spinocerebellar ataxias
- Genes causing Fahr's disease
- Genes causing peripheral neuropathies that produce tremor
- Wilson's disease
- X-linked dystonia parkinsonism/Lubag
- Lesch-Nyhan's syndrome
- Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
- Spinal muscular atrophy

Chromosomal aneuploidy

- XYY, XXY (Klinefelter's syndrome), and XYYX syndromes

Mitochondrial genetic disorders

- Leigh's syndrome
- Mitochondrial polymerase gamma mutations

Infectious and other inflammatory diseases

- Demyelinating diseases such as multiple sclerosis
- Encephalitis lethargica, subacute sclerosing panencephalitis,
- HIV
- Tuberculosis, syphilis, measles, typhus, neuroborreliosis
- Bacterial or viral encephalitis
- Antineuronal antibody disease

Endocrine and metabolic disorders

- Nephrotic or liver failure
- Hyperthyroidism

Neuropathies and spinal muscular atrophies

- Kennedy's syndrome
- Guillain-Barre's syndrome
- Gammopathy-induced neuropathies

Toxins

- Mercury
- Lead
- Manganese
- Arsenic
- Cyanide, DDT, CO
- Naphthalene
- Toluene
- Lindane

Drugs

- Anticonvulsants: valproate, carbamazepine, phenytoin
- Tetrabenazine, antidepressants, sympathomimetics, bronchodilators, beta-2 agonists
- Lithium
- Neuroleptics, metoclopramide
- Amiodarone
- Thyroid hormone replacement
- Anticancer drugs: vincristine, cisplatin, paclitaxel, doxorubicin, cytosine arabinoside, ifosfamide, tacrolimus, 5-fluorouracil, methotrexate
- Drug and alcohol withdrawal

Others

- Brain neoplasms
- Brain injury: head trauma, brain surgery, and electrical injury
- Vascular: ischemia, hemorrhage, and arteriovenous malformations
- Anxiety and stress
- Fatigue
- Cooling
- Trauma of peripheral tissues
- HIV, human immunodeficiency virus.

Potentially Tremorogenic Medications and Associated Conditions

Bipolar disorder, depression, or anxiety

- ◆ Lithium, valproic acid, lamotrigine, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants

Attention deficit hyperactivity disorder

- ◆ Amphetamine or amphetamine derivatives

Epilepsy

- ◆ Valproic acid, lamotrigine

Asthma

- ◆ Beta agonists (eg, salmeterol, salbutamol)

Cardiac arrhythmia

- ◆ Amiodarone, mexiletine, procainamide

Nausea or gastroparesis

- ◆ Metoclopramide

Substance use disorder

- ◆ Ethanol, cocaine, other stimulants

Organ transplant

- ◆ Tacrolimus, cyclosporine

TYP TREMORU

Klidový tremor

CHARAKTERISTIKA TREMORU

Tremor v části těla, kde neprobíhá volní kontrakce, je viditelný když je část těla podepřena proti gravitaci.

Akční tremor

Tremor vznikající při volní svalové kontrakci

Posturální tremor

Tremor při volním udržování pozice vůči gravitaci.
Vzácně se objeví jen v některých specifických polohách
(specifický poziční tremor)

Kinetický tremor

Tremor při jakékoli volní aktivitě

Nespecifický kinetic tremor

Během pohybů nesměřujících na konkrétní cíl

Intenční tremor

Během pohybu orientovaného na konkrétní cíl

Na úkol vázaný (task-specific) kinetický tremor

Jedině během specifických aktivit/pohybů

Izometrický tremor

Výsledek svalové kontrakce proti stacionárnímu objektu

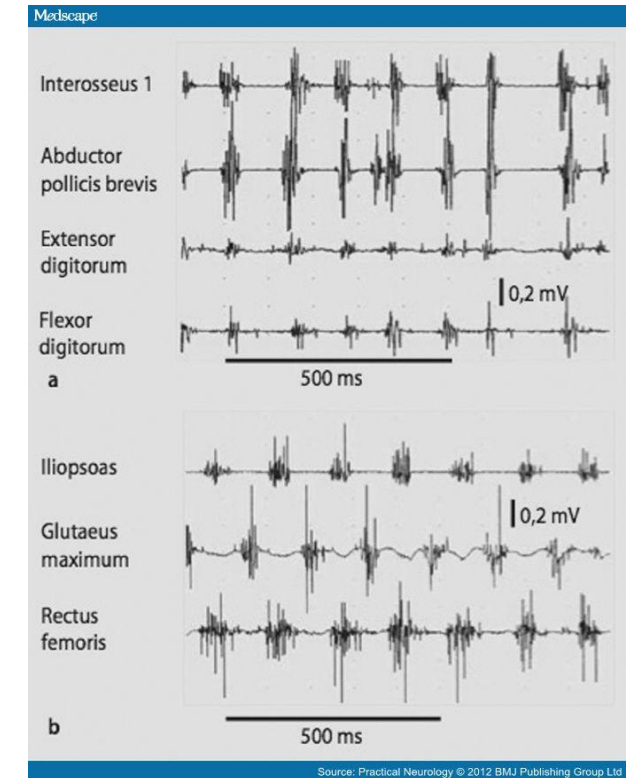
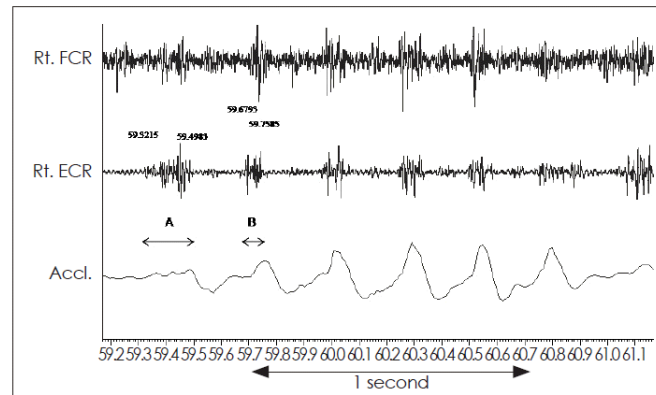
TABLE 3-4

Examination Tasks for the Assessment of Tremor

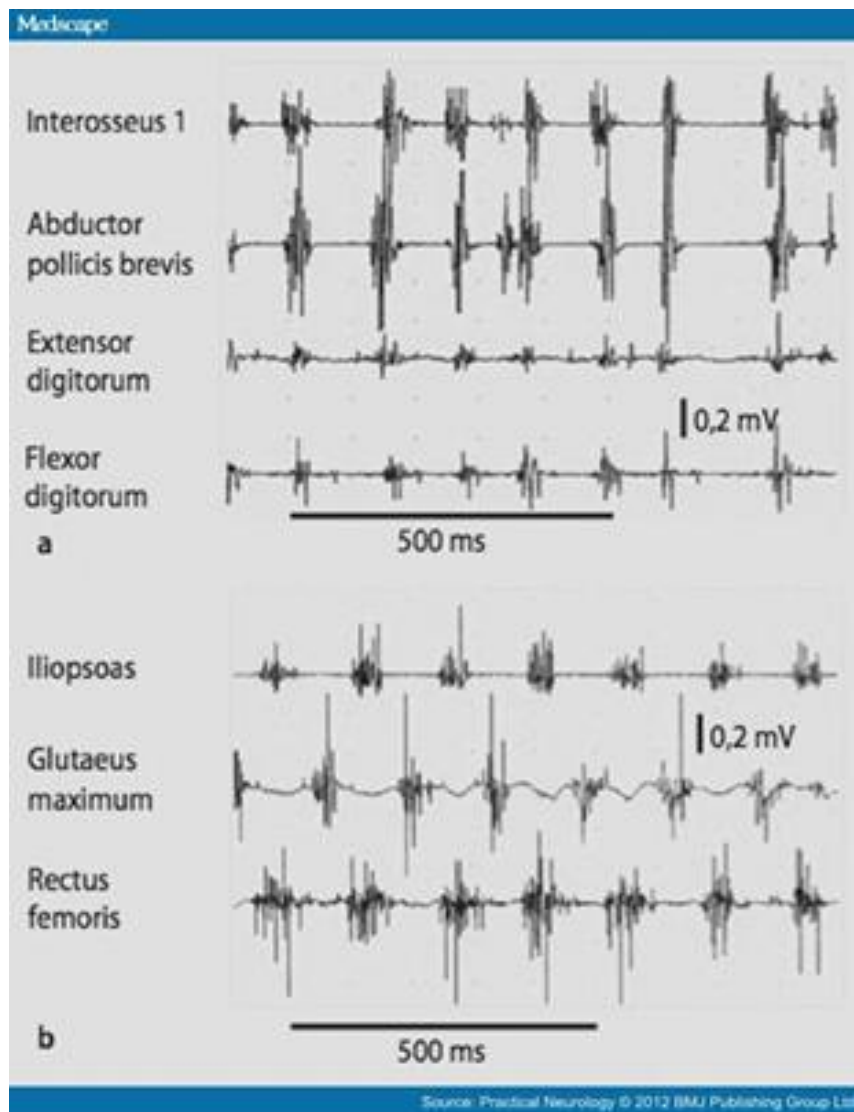
Task	Instructions	Clinical description
Handwriting	Write, "This is a sample of my best handwriting"	Comment on legibility and whether some words cannot be read
Spiral drawing	Draw a spiral; hold the pen about one-third from the bottom, and do not let your hand or forearm touch the table or brace your arm in any way while you draw; draw the lines about 0.5 inches apart	Comment on whether tremor is unmistakably present, whether the lines are crossed, and whether a clear axis of increasingly obvious tremor can be seen (eg, 1 o'clock and 7 o'clock)
Dot approximation task	Hold the pen as close to the center of the X as possible without touching it for 10 seconds	Assess tremor severity in centimeters
Drinking	Bring a cup of water to your mouth and drink (the cup should be filled at least halfway with water)	Comment on tremor presence or absence while bringing the cup to the mouth
Cup pouring	Use your right hand to pour the water from the right cup into the left cup. Repeat with the other side	Comment on whether tremor is present, whether any water is spilled, and how much water is spilled
Spoon feeding	Use a spoon and ask the patient to drink a spoonful of water from the cup This can also be done with an empty spoon to assess tremor in severe cases to avoid spilling	Comment on tremor presence or absence while bringing the spoon to the mouth and whether any spilling occurs

Elektrofyziologie u tremoru

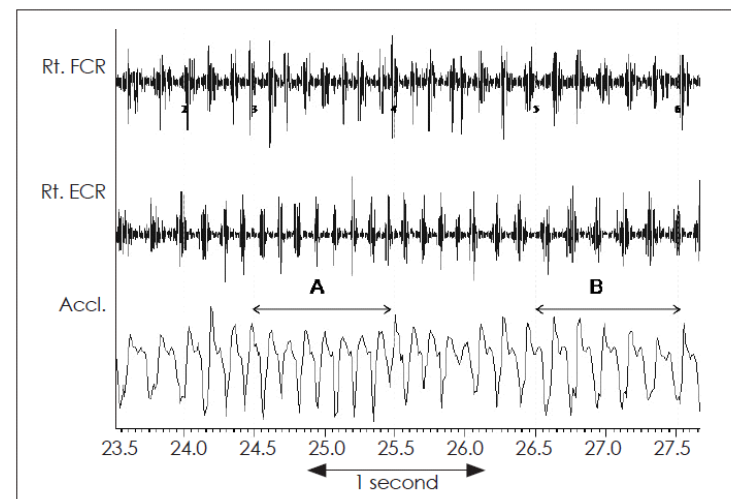
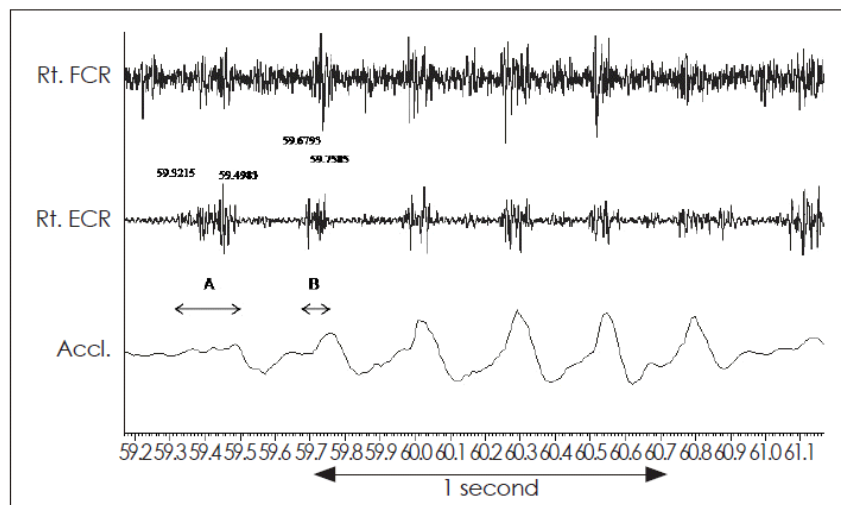
- Myoklonus
- Dystonie
- Psychogenní tremor



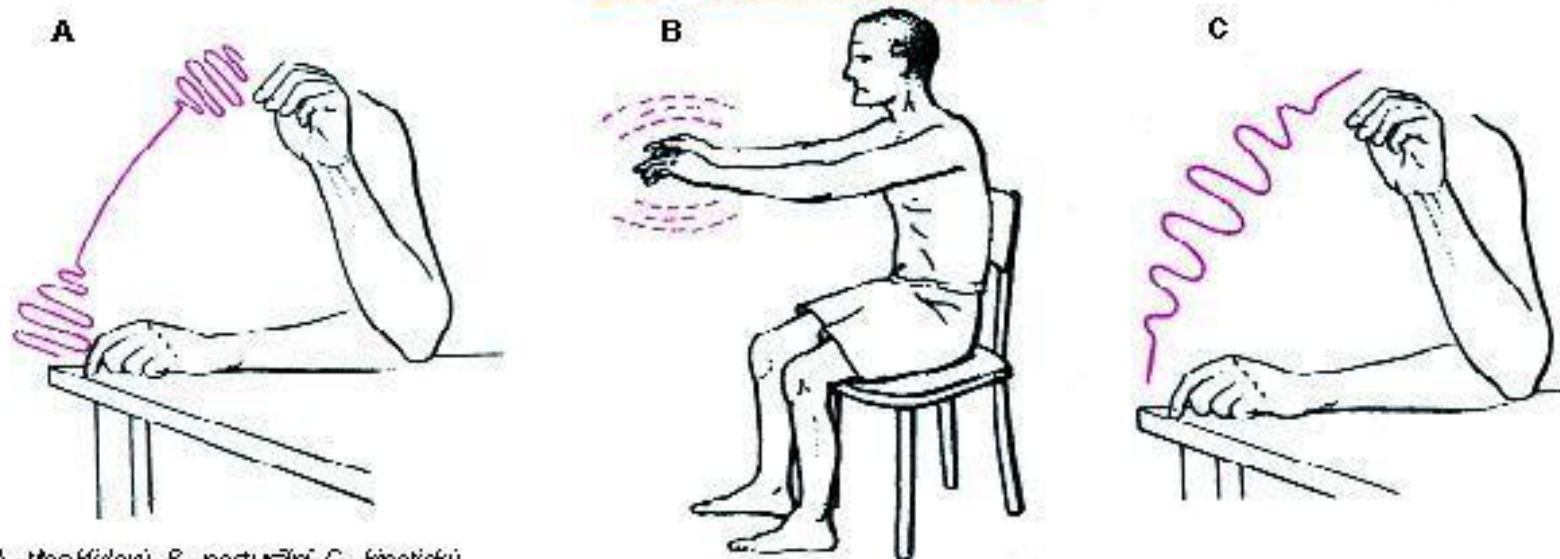
Myoklonus vs. tremor



Psychogenní tremor - variabilita



Obr. - Klasifikace třesu



A - třes klidový, B - posturální, C - kinetický

Převzato se svolením z: RŮŽICKA, E., ROTH, J., KAŇOYSKÝ, P., et al. Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy. Extrapyramidová onemocnění. Praha: Galén, 2000.

Vyšetření pacienta s tremorem

- Nynější onemocnění:
 1. Okolnosti vzniku (v klidu, při statické zátěži, při činnosti)
 2. Postižená část těla a stranová symetrie
 3. Vyvolávající nebo zvýrazňující okolnosti
 4. Frekvenci a amplitudu tremoru

Vyšetření pacienta s tremorem

5. Reakce tremoru při odvedení pozornosti pacienta
6. Zda tremor obtěžuje pacienta
7. Přítomnost dalších příznaků (kognitivní poruchy, cerebelární příznaky, poruchy stoje a chůze, poruchy držení těla a jeho částí, pyramidové příznaky, systémová onemocnění...)

Klinické jednotky tremoru

- A. **izolovaný příznak** (fyziologický tremor, esenciální tremor)
- B. **pevná součást** charakteristického sy (Parkinsonova nemoc)
- C. v rámci **širší chorobné symptomatiky** (Wilsonova choroba, některé otravy)

Některé typy tremorů:

- Fyziologický tremor
- Akcentovaný fyziologický tremor
- Esenciální tremor
- Mozečkový tremor
- Rubrální (Holmesův) tremor
- Primární ortostatický tremor
- Parkinsonovský tremor
- Tremor u Wilsonovy choroby
- Polékový tremor
- Toxický tremor
- Psychogenní tremor

Etiologie tremoru

Neurodegenerative disease

- PD
- Multiple system atrophy
- Corticobasal degeneration
- PSP
- Genetic disorders: genes causing predominantly parkinsonism
- Genes causing frontotemporal dementia with parkinsonism
- Genes causing predominantly dystonia
- Neuroferritinopathy
- Spinocerebellar ataxias
- Genes causing Fahr's disease
- Genes causing peripheral neuropathies that produce tremor
- Wilson's disease
- X-linked dystonia parkinsonism/Lubag
- Lesch-Nyhan's syndrome
- Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
- Spinal muscular atrophy

Chromosomal aneuploidy

- XYY, XXY (Klinefelter's syndrome), and XYYX syndromes

Mitochondrial genetic disorders

- Leigh's syndrome
- Mitochondrial polymerase gamma mutations

Infectious and other inflammatory diseases

- Demyelinating diseases such as multiple sclerosis
- Encephalitis lethargica, subacute sclerosing panencephalitis,
- HIV
- Tuberculosis, syphilis, measles, typhus, neuroborreliosis
- Bacterial or viral encephalitis
- Antineuronal antibody disease

Endocrine and metabolic disorders

- Nephrotic or liver failure
- Hyperthyroidism

Neuropathies and spinal muscular atrophies

- Kennedy's syndrome
- Guillain-Barre's syndrome
- Gammopathy-induced neuropathies

Toxins

- Mercury
- Lead
- Manganese
- Arsenic
- Cyanide, DDT, CO
- Naphthalene
- Toluene
- Lindane

Drugs

- Anticonvulsants: valproate, carbamazepine, phenytoin
- Tetrabenazine, antidepressants, sympathomimetics, bronchodilators, beta-2 agonists
- Lithium
- Neuroleptics, metoclopramide
- Amiodarone
- Thyroid hormone replacement
- Anticancer drugs: vincristine, cisplatin, paclitaxel, doxorubicin, cytosine arabinoside, ifosfamide, tacrolimus, 5-fluorouracil, methotrexate
- Drug and alcohol withdrawal

Others

- Brain neoplasms
- Brain injury: head trauma, brain surgery, and electrical injury
- Vascular: ischemia, hemorrhage, and arteriovenous malformations
- Anxiety and stress
- Fatigue
- Cooling
- Trauma of peripheral tissues
- HIV, human immunodeficiency virus.

Procento efektu medikace na esenciální tremor - amplituda

Table 1 Recommended drugs for essential tremor

Drug	Mean or median effective daily dosage	Estimated percentage improvement in tremor amplitude
Propranolol	40–240 (320) mg/d	32–75
Primidone	<62.5 –750.0 mg/d	42–76
Topiramate	100–333 mg/d	30–41

Efekt primidonu

(a) *Longley Street
Brendsey*

(b) *Longley Street
Brendsey*

Medikace na tremor - účinnost

Level C possibly effective (daily dosage of the respective studies) [ref.]

Clonazepam (0.5–4.0 mg) [27]

Clozapine (18–75 mg) [28]

Flunarizine (10 mg) [29]

Nadolol (120–240 mg) [30]

Nimodipine (120 mg) [31]

Botulinum toxin (depending on injected muscles)

Drug	Mean or median effective daily dosage	Estimated percentage improvement in tremor amplitude [ref.]	Percentage improvement by accelerometry [ref.]
Atenolol	50–100 mg/d	24–38 [21, 22]	37 [23]
Sotalol	80–240 mg/d	29–51 [21, 22]	–
Gabapentin	1200–1800 mg/d	39 [24]	77
Alprazolam	0.75–1.5 mg/d	48–60 [25, 26]	–

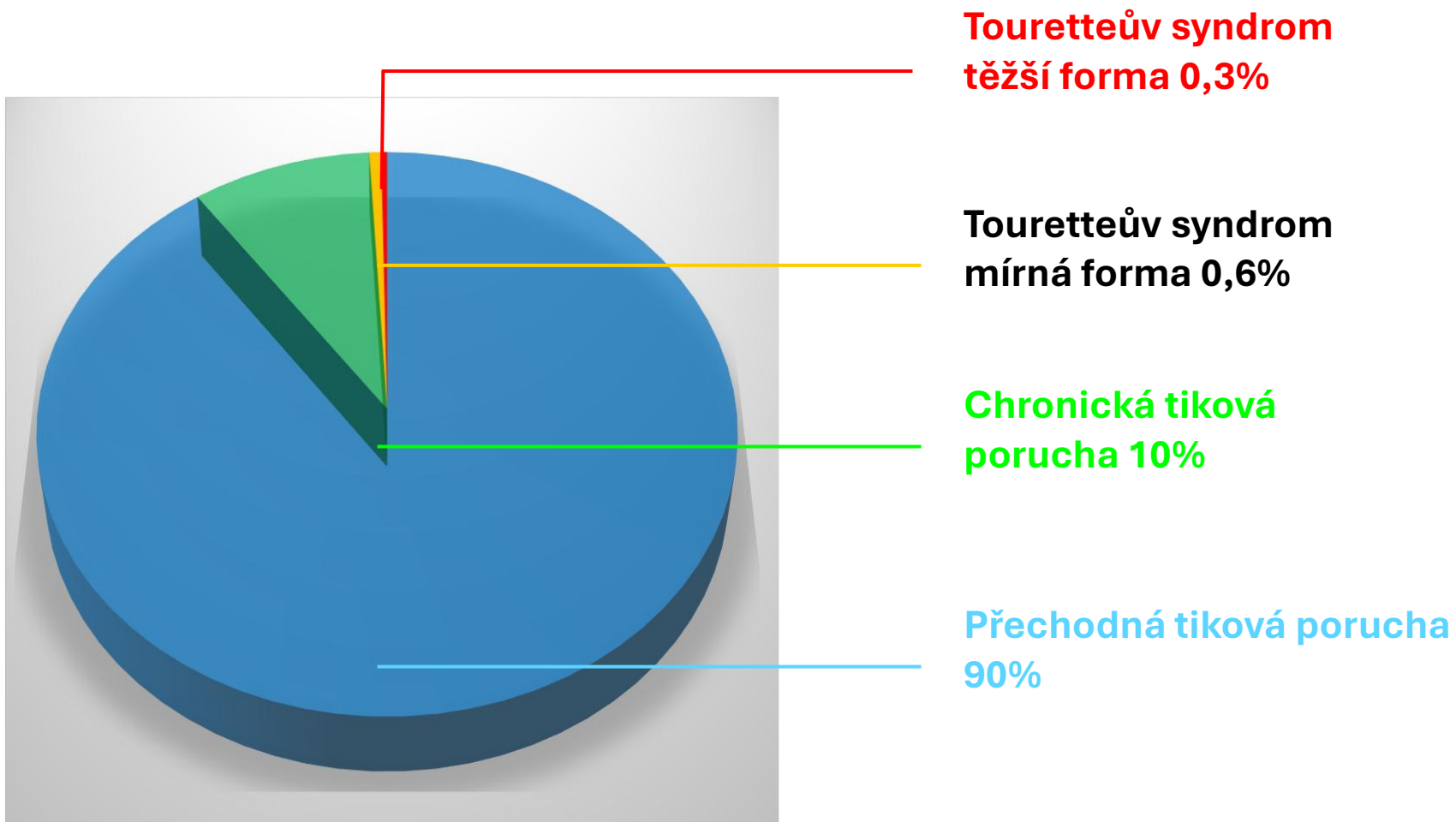
Terapie esenciálního tremoru

- První linie:
- Propranolol 80 mg SR
- si hradí pacient

- Nebo magistraliter:
- Rp. *Propranolol hydrochlorid (20 mg nebo 30 mg)*
Lactosa q.s.
Misce fiat pulveres
Dentur tales doses C (centum)

- Primidon 250 mg tbl - **1/8 tablety, zvyšovat po týdnu (14 dnech) až do 3 x 1 tbl**
- Dávkování

Prevalence tikových poruch



Diferenciální diagnóza tiků

- 1) Odlišit tik od jiných dyskinetických příznaků
(myoklonus, dystonie, třes, chorea, balismus, parox. dyskineze)
- 2) Příčiny sekundárních tiků - vzácně
atypické projevy, často chybí potlačitelnost vůlí
začátek v dospělosti, přítomnost další symptomatiky
 - Wilsonova nemoc
 - Autismus (až 6%)
- 3) Tik-tok tiky – funkční, sociogenní porucha, prezentace na internetu – pozornost, soucit okolí, finanční výhody, 87% dívky

Hlavní obtíže pacientů s TS (76% muži)

- Zdrojem nebývá obvykle samotné hybné postižení
- **ALE - problematické sociální interakce plynoucí z tiků a poruch chování**
 - nízká informovanost, nepochopení ze strany okolí
 - pozdní nebo mylná diagnosa
 - školní nesnáze, šikana, vyřazení z kolektivu
 - problémy v rodině, na pracovišti



- **neodpovídající společenské a pracovní zařazení**
➡ frustrace ➡ zhoršení projevů nemoci

Ataxie

- omaveloxolon pro terapii Friedreichovy ataxie, recentně schválený lék, orphan, náklady – centrová terapie, náklady cca 380 000 USD/rok/pacienta
- aktivuje dráhu transkripčního faktoru Nrf2, což vede mimo jiné ke snížení oxidačního stresu v buňkách, zlepšení funkce mitochondrií
- zlepšení stavu pacientů asi o 50%

Paroxysmální extrapyramidové poruchy

- Paroxysmální dyskinezy – kinesigenní, ponámahové apod.
- Paroxysmální kinezigenní dystonie (PKD)
- Paroxysmální non-kinezigenní dystonie (PNKD)
- Paroxysmální ponámahová dystonie (PED)
- Epizodické ataxie
- Často normální neurologický nálezní mezi paroxysmy
- Epilepsie, funkční poruchy – diferenciální diagnostika

- Sekundární – zejména po autoimunitních encefalitidách, vaskulárních lézích, metabolických poruchách

Funkční extrapyramidové poruchy

- Typická inkongruence, inkonzistence
- Variabilita klinického obrazu
- Odklonitelnost, potlačitelnost změnami pozornosti
- Není per exclusionem
- Terapii je cílená rehabilitace