

Dyskinetické syndromy

Ondřej Fiala

Institut neuropsychiatrické péče (INEP)

4. lékařská fakulta, Univerzita Karlovská, Praha

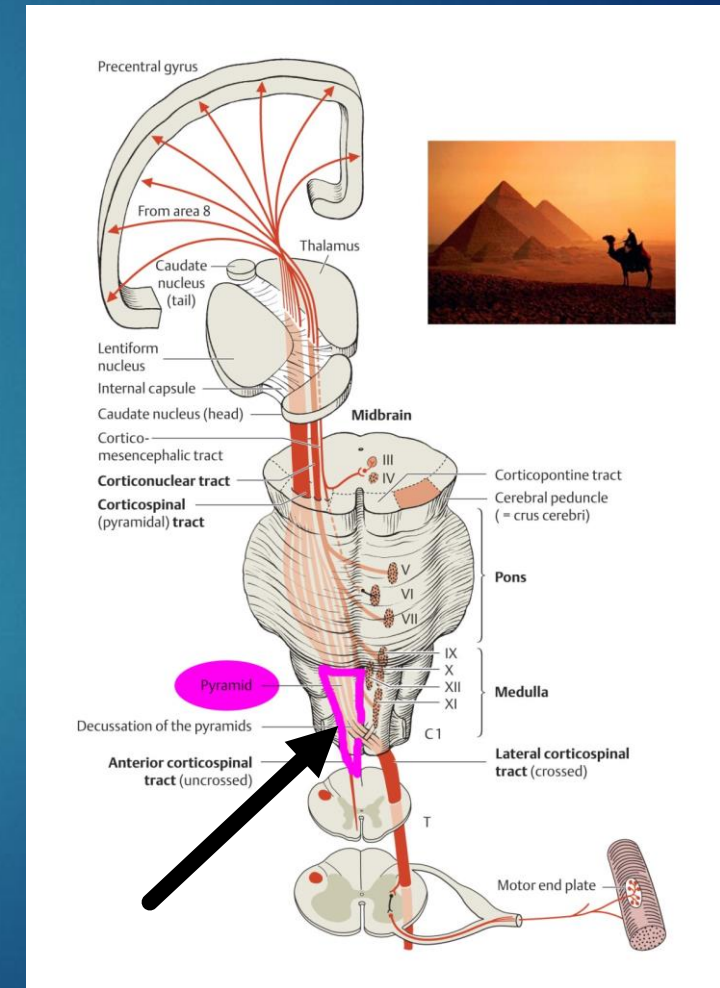
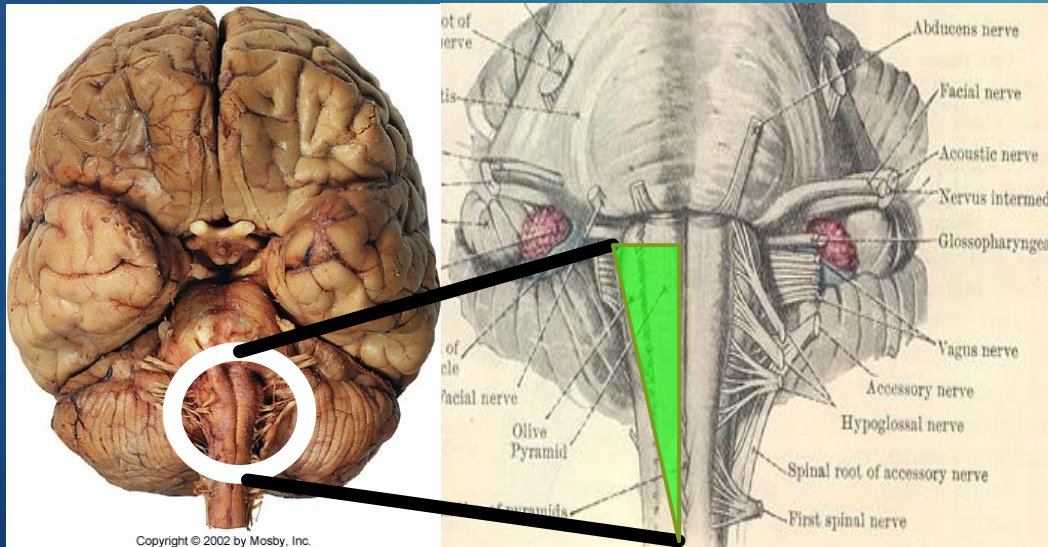
Poděkování:

prof. MUDr. Robert Jech, Ph.D.

- za zapůjčení částí videí
- za podklady k dystonii a myoklonu

Co jsou dyskineze?

- ▶ Abnormální pohyby (často nápadné)
- ▶ Mimo vědomou volní kontrolu
- ▶ Postižení bazálních ganglií a jejich spojů
- ▶ Extrapiramidové hyperkinetické poruchy



Dyskineze

- ▶ **Třes (tremor)** = kontinuální **rytmický** pohyb tvořený pravidelnými oscilacemi postižené části těla
 - ▶ **Dystonie** = trvalé nebo intermitentní **svalové kontrakce** působící abnormální, často **repetitivní pohyby a postury**
 - ▶ **Myoklonus** = **rychlé svalové záškuby**, nepravidelné či rytmické
 - ▶ **Chorea** = **kontinuální, nepravidelné, rychlé** pohyby házivého, kroutivého či tanečního rázu
 - ▶ **Tik** = **náhlé, nepravidelně se opakující, stereotypní** pohyby nebo zvuky - záškuby, kroucení, grimasy či zárazy
- NON-JERKY**
- JERKY**
trhavé,
škubavé
pohyby

Dyskineze - srovnání prevalence

▶ Tiky	až 20% dětí	
▶ Esenciální třes	> 40 let 4%, > 65 let až 14%	
▶ Dystonie fokální sporadická > 30 let	15-700 : 100.000	(0,7%)
▶ Huntingtonova chorea	10 : 100.000	(0,01%)
▶ Myoklonus (chybí přesná data)	8,5 : 100.000	(0,0085%)
▶ Dystonie generalizovaná < 30 let	7,5 : 100.000	(0,0075%)

Dyskineze - diagnostický postup

- 1) Určení **kategorie** dyskineze - fenomenologie
 - 2) Určení **distribuce** a **druhu** (*fokální, multi-, segmentální, generaliz., hemi*)
 - 3) **Věk a pohlaví**
 - 4) **Dynamika** (*první příznak, co předcházelo, vyvolávající příčina, rychlost vzniku, délka trvání, kolísání a progrese v čase, diurnální výskyt*)
 - 5) **Charakteristické rysy** a **možnost ovlivnění** (*co vyvolává, co zhoršuje a zlepšuje, klid x pohyb, senzorické vjemy, možnost potlačení*)
 - 6) **Rodinný výskyt (RA), léky (FA), další nemoci (OA)**
 - 7) **Jiné příznaky** (izolovaný **x** kombinovaný příznak)
 - 8) **Dif. dg. úvaha**, pak **pomocná vyšetření** (*MRI, EMG, náběry, genetika*)
 - 9) Určení **nozologické jednotky**
 - 10) **Léčba** a sledování reakce na léčbu
- Logický postup dle pravděpodobnosti
- Pozoruji
- Exploruji
- Přemýšlím a činím

Dyskineze - fenomenologie

- ▶ **Základní fenomenologie** - záškub x jiný vzorec
- ▶ **Rychlost** - vysoká x pomalá
- ▶ **Amplituda** - vysoká x nízká
- ▶ **Rytmus** - pravidelný (rytmický) x nepravidelný (náhodný)
- ▶ **Přítomnost** - trvalá (kontinuální) x přerušovaná (intermitentní)
- ▶ **Vzorec** - stále stejný (stereotypní) x nepravidelný (měnící se)
- ▶ **Typ vzorce** - oscilační, klonický, tonický, kroutivý, taneční

Jaké dyskineze vidíme?



Třes

Třes - dělení

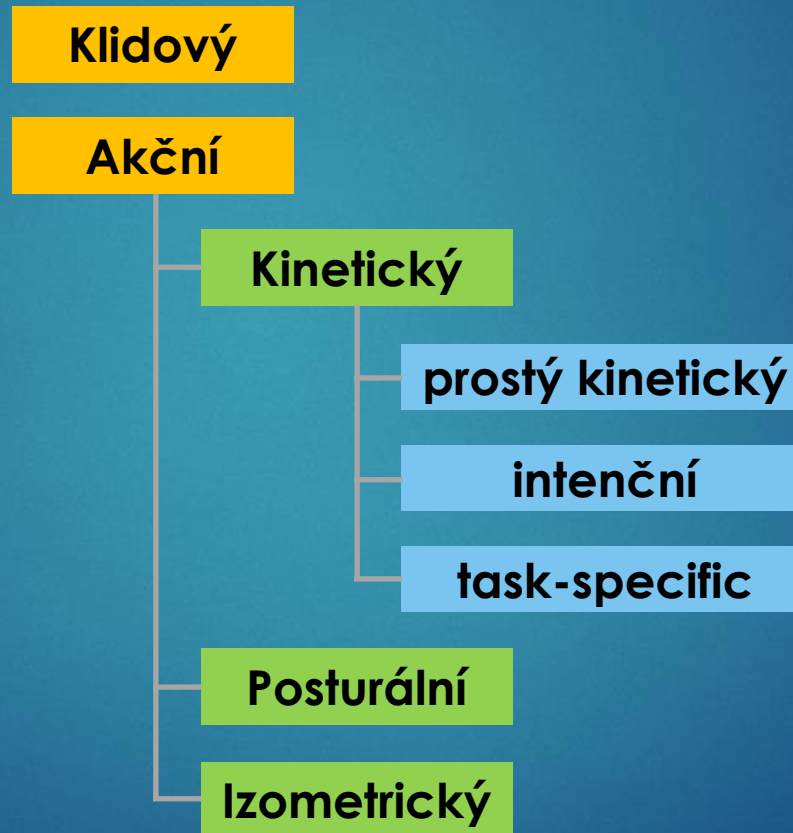
► Podle distribuce

- fokální
- segmentální
- hemitremor
- generalizovaný

► Podle frekvence

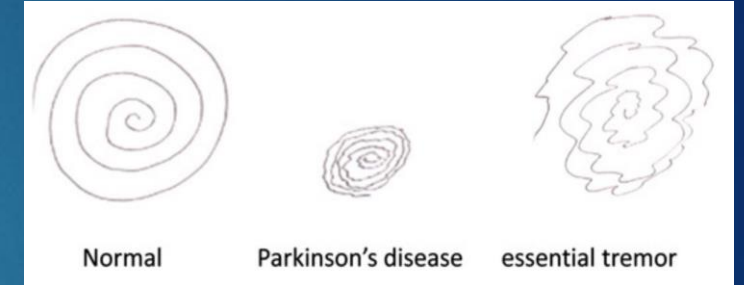
- < 4 Hz
- 4 - 8 Hz (většina)
- 8 - 12 Hz
- > 12 Hz (ortostatický)

► Podle okolnosti výskytu



Třes - vyšetření

- ▶ **Pohodlný sed, ruce volně položené na stehnech**
 - třese se něco a kde? asymetrie?
 - odčítání - akcentace třesu?
- ▶ **HKK**
 - předpažení / ukazováky proti sobě / zkouška prst - nos
 - přelévání vody / kreslení spirál / písmo
- ▶ **Řeč** - vyjmenování měsíců - dlouhé áááá - třes hlasu?
- ▶ **Stoj** - třese se něco a kde?
- ▶ **Chůze** - třese se něco a kde? změna oproti stojí?
- ▶ **Další příznaky** - hypokineze, rigidita, dystonie, porucha chůze, kognitivní deficit atd.



Třes - etiologie

ET

X

PN

X

MSA, PSP
CBD

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

WN

SCA

FXTAS

XXY

Mitoch

Autoimun

Infekce

Toxiny

Léky

Léze

Vasklární

Metabol

Funkční

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.

Třes - hlavní klinické jednotky

► Akcentovaný fyziol. třes (10-12 Hz)

- **posturální** / únava, zima, stres, úzkost
- kofein, nikotin, léky, hypoglykémie, hypothyreóza

► Esenciální tremor (4-12 Hz)

- **nejčastější** / **kinetický** a **posturální**
- HKK (+ hlava, hlas, DKK) / izolovaný fokální třes
- výskyt do 25 let a nad 45 let, pomalá progresse
- familiární i sporadický, geneticky heterogenní
- **efekt alkoholu** (50%)

► Ortostatický třes (13-18 Hz)

- vzácný / po postavení / DKK a trup / chůzí mizí

► Mozečkový třes (< 5 Hz)

- **intenční** s nárůstem amplitudy + **posturální složka**
- poškození mozečku - RS, SCA

► Holmesův tremor (< 5 Hz)

- **klidový**, **posturální** a **intenční**, **jednostranný**, **hrubý**
- léze drah v okolí n. ruber (kmen)

► Třes u PN & PS (4-6 Hz)

- **klidový asymetrický** (**posturální reemergentní**, **kinetický**)
- HKK, DKK, brada, rty / někdy asociace s ET

► Dystonický třes

► Třes u WN

- **wing beating tremor** / **flapping tremor** (asterixis)

► Třes u FXTAS

- **intenční**, ↑↑ muži > 50 let, ataxie chůze, PS, kognit. def.
- expanze tripletu CGG (50-200) v genu FMR1 X

► Třes u abúzu alkoholu

- **posturálně-kinetický**, **hrubý**, **pomalý**, ↑ amplituda
- poškození mozečku, hepatální encefalopatie
- **abstinenční třes** - **posturálně-kinetický**, **jemný**, **rychlý**

► Neuropatický třes

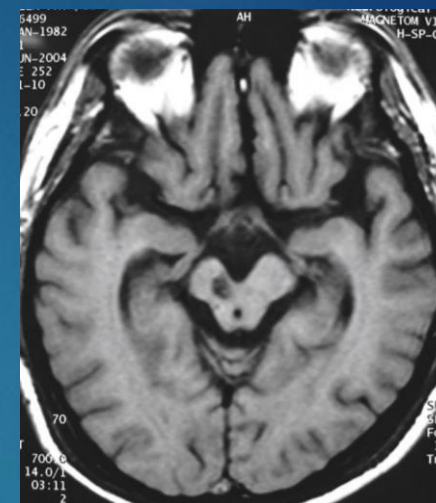
- **posturálně-kinetický**, proměnlivá frekvence

► Funkční třes

Třes

► Esenciální třes

► Holmesův třes



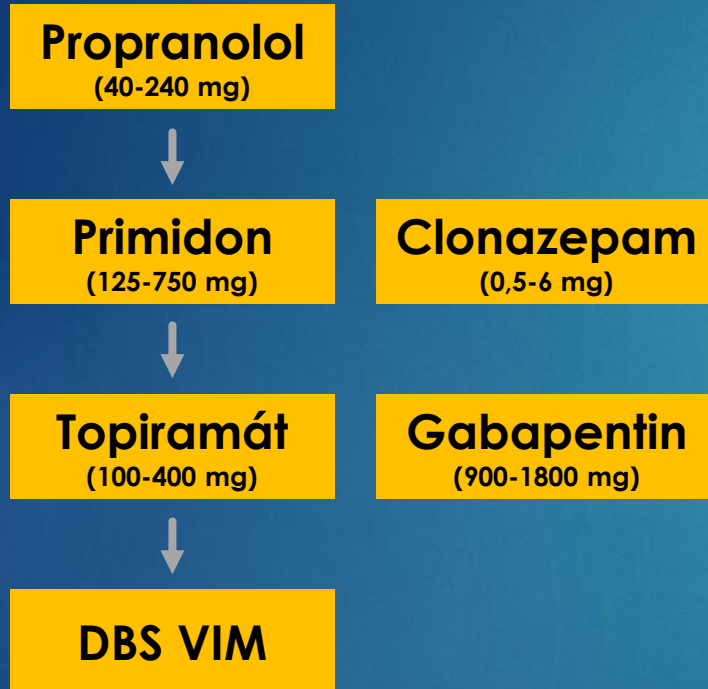
► Intenční třes

► Ortostatický třes

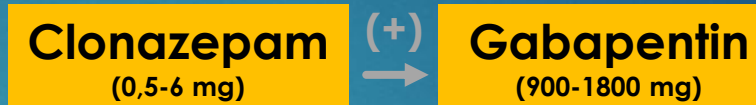
► Třes hlasu

Třes - léčba

► Esenciální třes (+ Holmesův)



► Ortostatický třes



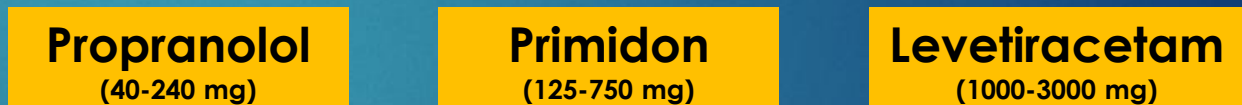
► Mozečkový třes

?

► Dystonický třes



► FXTAS



► Polékový třes



Třes - propranolol

Rp

Propranololi hydrochloridum 0,02

Lactosi quantum satis

M.f. pulvis

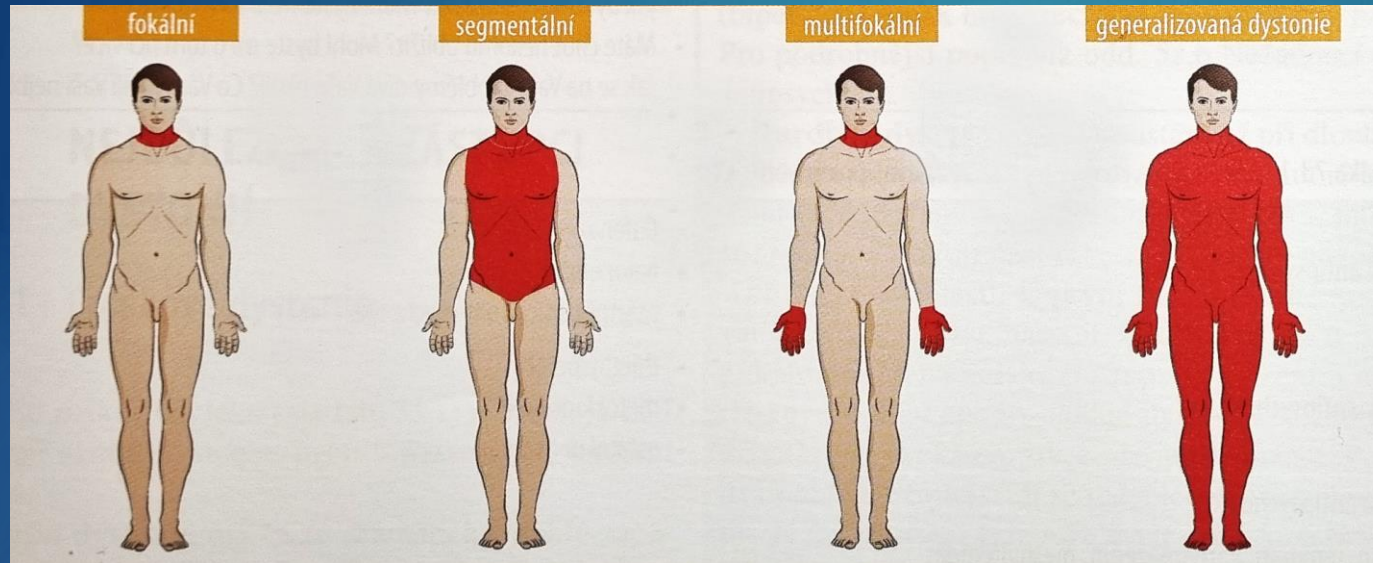
Da ad capsulas

D.t.d.No CC (ducenti)

Dystonie

Dystonie - dělení

► Podle distribuce



► Podle věku vzniku

< 30 let věku (↑ dědičná onemocnění)

> 30 let věku (↑ fokální sporadická)

► Podle průběhu

- akutní
- paroxysmální
- progredující
- stacionární

► Podle komorbidit

- izolovaná
- kombinovaná

► Podle mobility

- mobilní
- fixní

► Podle okolnosti výskytu

- task-specific, akční
- klidová (spontánní)

Dystonie - charakteristické rysy

- ▶ **Postury, pohyby, třes** - stereotypní vzorec
- ▶ **Zrcadlové pohyby** - při volném pohybu zdravou končetinou
- ▶ **Fenomén přetečení** - tendence k šíření na další segmenty
- ▶ **Senzorické triky** - geste antagonist
- ▶ **Simultánní kontrakce** - agonista-antagonista
- ▶ **Task-specificita**
- ▶ **Zhoršení akcí**
- ▶ **Měnlivost tíže**

Dystonie - charakteristické rysy

- ▶ Zrcadlové pohyby
- ▶ Senzorický trik
- ▶ Fenomén přetečení
- ▶ Dystonický třes

Dystonie - etiologie

Sporadické

Dopamin

Cu

Fe

Mn

Střádavá

Mitoch

SCA

Idiopathic dystonia		
Without identifiable dystonia as	Sporadic isolated dystonia	Isolated dystonia with a particular pattern regarding age of onset and body distribution, for example early-onset generalized dystonia starting in legs or late-onset cervical dystonia
Genetically defined disorders		
Disorders of abnormal regulation of gene transcription and neuronal circuit development	Dystonia due to mutations in <i>TOR1A</i> , <i>THAP1</i> , <i>GNAL</i> or <i>ANO3</i> Dystonia due to mutations in <i>TAF1</i> , <i>SCCE</i> , <i>KMT2B</i> , <i>PRKRA</i> or <i>ADCY5</i>	Isolated dystonia Combined dystonia
Disorders of the dopamine pathway	Early-onset Parkinson disease (particularly caused by <i>PRKN</i> mutations) <i>GCH1</i> mutations <i>TH</i> mutations Other disorders of dopamine synthesis pathway, such as those caused by mutations in <i>SPR</i> , <i>DDC</i> , <i>PTS</i> and <i>DNAJC12</i> <i>SLC6A3</i> mutations	Dystonia-parkinsonism that can sometimes present as isolated exercise-induced foot dystonia in early adulthood Dopa-responsive dystonia with diurnal fluctuation that is sometimes combined with parkinsonism and pyramidal signs; onset in childhood Dystonia-parkinsonism, oculogyric crisis (paroxysmal, conjugate, tonic upward deviation of the eyes), autonomic disturbance, tremor and myoclonus, and onset in infancy Combined dystonia with axial hypotonia and oculogyric crises that has an onset in infancy
Disorders with metal accumulation in the basal ganglia	Wilson disease (hepatolenticular degeneration with copper accumulation due to <i>ATP7B</i> mutations) Neuronal iron accumulation syndromes (due to mutations in, for example, <i>PANK2</i> , <i>PLAZG6</i> , <i>WDR45</i> and <i>IPPK</i>) Manganese transportopathies (caused by mutations in <i>SLC30A10</i> or <i>SLC39A14</i>)	Combined dystonia with tremor, parkinsonism, cerebellar, neuropsychiatric or cognitive features and onset in adolescence or early adulthood Combined dystonia with parkinsonism, neuropathy, cerebellar, cognitive and/or neuropsychiatric features and onset in childhood or early adulthood Combined dystonia-parkinsonism with childhood onset
Metabolic disorders	Amino acidurias (for example, glutaric aciduria type 1 owing to <i>GCDH</i> mutations) GM1 (caused by mutations in <i>GLB1</i>) and GM2 gangliosidosis (caused by mutations in <i>HEXA</i> , <i>HEXB</i> or <i>GM2A</i>) Niemann-Pick type C (caused by mutations in <i>NPC1</i> or <i>NPC2</i>) Biotin-thiamine-responsive basal ganglia disease (caused by mutations in <i>SLC19A3</i>)	Combined dystonia with infancy onset and episodes of intermittent metabolic decompensation with encephalopathy Combined dystonia with parkinsonism, ataxia, pyramidal signs, neuropathy, cognitive decline and infantile onset Combined dystonia with vertical gaze palsy, deafness, ataxia, parkinsonism and cognitive decline Combined dystonia-parkinsonism with encephalopathic episodes
Synaptopathies and transportopathies	Paroxysmal kinesigenic dyskinesias owing to <i>PRRT2</i> mutations Exercise-induced dystonia owing to <i>SLC2A1</i> mutations <i>ATP1A3</i> spectrum disorders	Paroxysmal episodes of brief dystonic posturing triggered by sudden movement Gradual onset of dystonia in a limb after prolonged exercise of that limb; other manifestations include cerebellar ataxia, epilepsy, spasticity, microcephaly and intellectual disability Rapid-onset dystonia-parkinsonism and alternating hemiplegia of childhood with dystonic episodes and oculogyric crises
Other disorders	Mitochondrial disorders (owing to nuclear or mitochondrial mutations that affect mitochondrial function) DNA repair disorders, such as ataxia telangiectasia (caused by mutations in <i>ATM</i>) or ataxia with oculomotor apraxia (caused by mutations in <i>APTX</i> , <i>SETX</i> or <i>PNKP</i>) Spinocerebellar ataxias (various gene mutations resulting in, for example, channelopathies, polyglutamine disease and/or region-specific cell death)	Dystonia combined with, for example, ataxia, parkinsonism and/or epilepsy Combined dystonia-ataxia syndromes with or without other neurological or systemic features Combined dystonia-ataxia or dystonia with parkinsonism, pyramidal signs or neuropathy

PN

HN

MSA, PSP
CBD

A Léky

Léze

Infekce

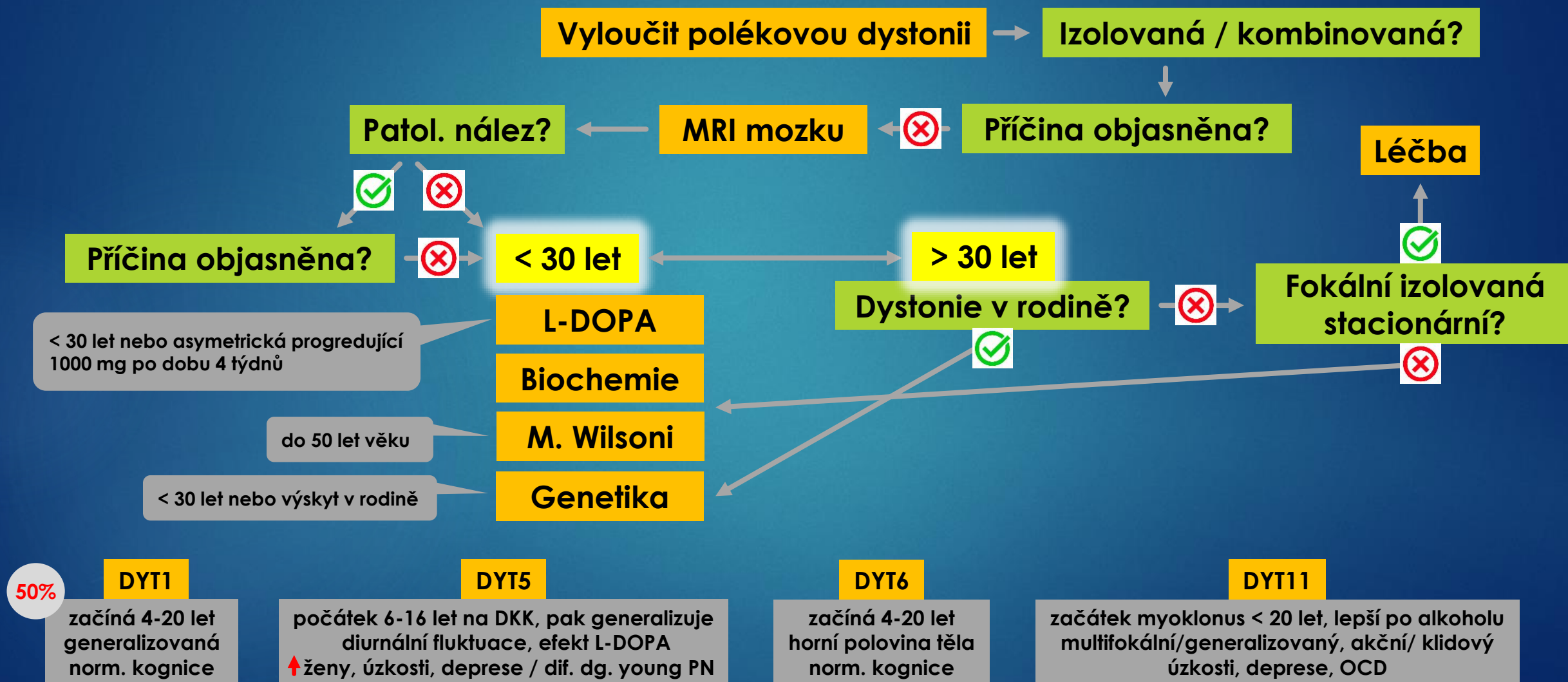
Autoimun

Funkční

Sporadic neurodegeneration disorders	Idiopathic Parkinson disease	Dystonia (for example, of the foot or neck) preceding or accompanying idiopathic Parkinson disease
	Atypical parkinsonism syndromes	Focal dystonia as a feature in late-onset parkinsonism (for example, blepharospasm in progressive supranuclear palsy, antecollis in multisystem atrophy or hand dystonia in corticobasal syndrome)
Drug-induced disorders	Dopamine receptor blockers	Acute dystonic reaction or tardive dystonia'
Toxic disorders	Excess manganese (caused by, for example, ephedrone abuse, chronic liver disease or total parenteral nutrition)	Combined dystonia-parkinsonism with hypermanganesaemia
	Carbon monoxide, methanol, disulfiram or cyanide poisoning	Delayed onset of combined dystonia-parkinsonism
	Wasp sting encephalopathy	Acute dystonic syndrome with pallidostratial necrosis after wasp sting
Lesions	Basal ganglia lesions, in particular, those in the putamen, caused by, for example, stroke	Contralateral dystonia
	Perinatal hypoxia	Generalized dystonia as part of cerebral palsy
Infectious diseases	Infections causing basal ganglia lesions, for example, toxoplasmosis, cryptococcosis and abscesses	Symptomatic dystonia contralateral to the lesion
	Japanese B encephalitis	Dystonia or other movement disorders as manifestations of a viral encephalitis with prominent basal ganglia affection
Autoimmune diseases	Autoimmune encephalitis (caused by, for example, LGI1-antibodies, NMDAR-antibodies or Ma2-antibodies)	Dystonic posturing, often combined with other signs of encephalopathy



Dystonie - diagnostika



Dystonie - genetika

DYT1

DYT6

DYT5

DYT11

Isolated dystonia						
TOR1A (DYT1)	Autosomal dominant	First to third decade	Lower limbs much more likely than upper limbs	Mostly generalized	* Lower limbs ^a * Upper limbs * Trunk	None
THAP1 (DYT6)	Autosomal dominant (autosomal recessive in rare cases)	Second to third decade (ranging from first to seventh decade)	Neck and upper limbs	Focal, segmental and generalized	* Neck ^b * Upper limbs ^b * Orofacial areas * Larynx * Lower limbs	None
GNAL (DYT25)	Autosomal dominant (autosomal recessive in rare cases)	Fourth decade (ranging from first to seventh decade)	Neck	Mostly focal or segmental and occasionally generalized	* Neck ^b * Orofacial areas * Larynx * Upper limbs * Lower limbs	None
ANO3 (DYT24)	Autosomal dominant	Fourth to fifth decade (ranging from first to fifth decade)	Neck and larynx	Segmental	* Neck ^b * Upper limbs * Orofacial areas * Larynx	None
Combined dystonia						
GCH1 (DYT5a)	Autosomal dominant (autosomal recessive in rare cases)	First to sixth decade	Lower limbs	Mostly generalized	* Lower limbs ^a * Trunk * Upper limbs	* Diurnal variation with worsening over the day * Parkinsonism * Spasticity
TH (DYT5b)	Autosomal recessive	<1 year	Lower limbs	Mostly generalized	* Lower limbs * Trunk * Upper limbs * Orofacial areas	* Parkinsonism * Ptosis * Oculogyric crisis * Developmental delay * Encephalopathy * Myoclonus
SPR	Autosomal recessive	<1 year	Lower limbs	Mostly generalized	* Lower limbs * Trunk * Upper limbs * Orofacial areas	* Parkinsonism * Axial hypotonia * Development delay * Oculogyric crises * Muscle weakness * Intellectual disability
SCCE (DYT11)	Autosomal dominant	First to second decade	Neck and upper limbs	Focal and segmental	* Neck ^b * Upper limbs ^b * Orofacial areas	* Prominent lightning-like myoclonic jerks affecting predominantly the neck * Amelioration of motor symptoms (mainly myoclonus) following alcohol ingestion * Prominent psychiatric features (including depression, anxiety and obsessive-compulsive disorders)
KMT2B (DYT28)	Autosomal dominant and/or de novo	First decade (ranging from first to second decade)	Upper limbs and lower limbs	Usually generalized and rarely focal	* Orofacial ^b * Larynx ^b * Neck * Upper limbs * Lower limbs ^b * Trunk ^b	* Microcephaly * Short stature * Intellectual disability * Abnormal eye movements * Myoclonus * Dysmorphisms * Psychiatric symptoms * Systemic features
PRKRA (DYT16)	Autosomal recessive	First to second decade	Lower limbs, upper limbs and larynx	Generalized	* Orofacial areas * Neck * Upper limbs * Lower limbs * Trunk	* Parkinsonism * Hyperreflexia
TAF1 (DYT3)	X-linked	Third to fourth decade	Neck and oromandibular areas	Generalized	* Orofacial areas * Neck * Upper limbs * Lower limbs * Trunk	* Parkinsonism * Striatal atrophy on MRI

Izolované

Kombinované

**Projekt GenDy
celoexomové
sekvenování**

ATP1A3 (DYT12)	Autosomal dominant and/or de novo	First to fourth decade	Oromandibular areas and upper limbs	Generalized or segmental dystonia	* Orofacial areas ^b * Larynx ^b * Upper limbs ^b * Cervical areas * Lower limbs	* Abrupt onset * Fluctuating course * Parkinsonism * Postural instability * Psychiatric features
ADCY5	Autosomal dominant and/or de novo (autosomal recessive in rare cases)	First decade	Lower limbs	Generalized	* Orofacial * Cervical areas * Upper limbs * Lower limbs * Trunk	* Axial hypotonia * Delayed milestones * Facial twitches * Chorea * Myoclonus * Oculomotor apraxia * Episodic exacerbations often triggered by transitions to and from sleep

Geneticky vázané dystonie

- ▶ Generalizovaná dystonie (DYT1)
- ▶ Myoklonická dystonie (DYT11)

Fokální sporadická dystonie

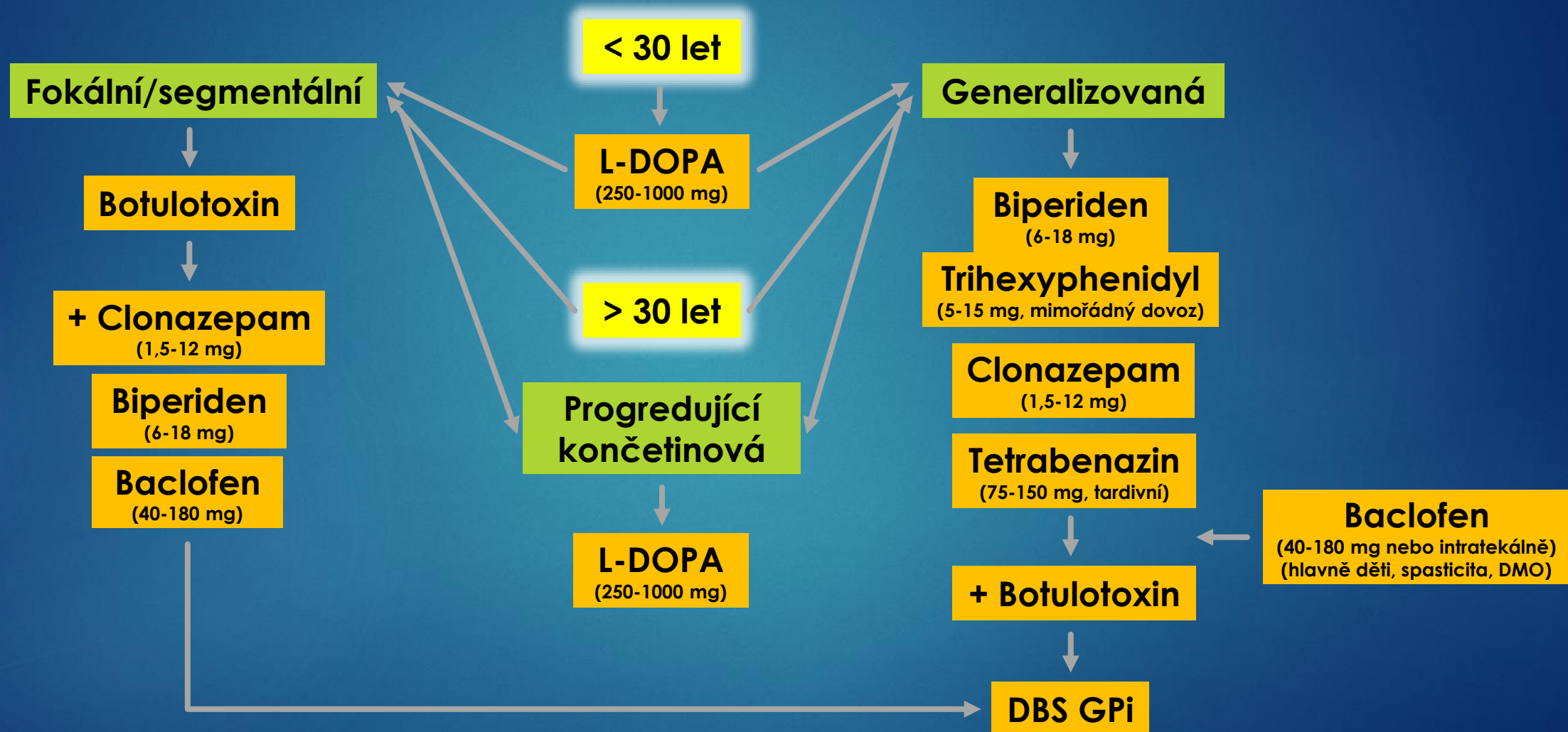
- ▶ **Blefarospasmus** - svírání očních víček (stahy m. orbicularis oculi)
 - 80% všech dystonií, začátek 50-60 let, ↑ ženy
 - horší se světlem, větrem, psychickou zátěží
- ▶ **Cervikální dystonie** - stáčení nebo držení hlavy, rotace, inklinace retro či anteflexe, často bolest
 - začátek 35-45 let, ↑ ženy, vznik po úrazu či psychickém vypětí, 10% spontánní remise
- ▶ **Dystonie vázaná na specifickou činnost (task-specific)**
 - písářská křeč (grafospasmus), dystonie hudebníků, jiné specifické činnosti, ↑ muži
- ▶ **Laryngeální dystonie (spasmodická dysfonie)**
- ▶ **Oromandibulární dystonie (+ blefarospasmus = Meigeův syndrom)**
- ▶ **Trupová dystonie** - v pozdních stádiích fixovaná, někdy bizarní typ chůze
 - camptocormie - dystonie břišních svalů + m. iliopsoas
 - hyperlordóza, deviace do strany (Pisa syndrom)

Segmentální

Fokální sporadická dystonie

- ▶ Blefarospasmus
- ▶ Cervikální dystonie
- ▶ Grafospasmus
- ▶ Camptocormie

Dystonie - léčba



Status dystonicus

- ▶ **Náhlé zhoršení generalizované dystonie**
 - zejména u dětí
- ▶ **Život ohrožující stav**
 - rhabdomyolýza, renální selhání
 - vyčerpání, dehydratace
- ▶ **Hospitalizace na JIP**
 - tlumení, OTI, UPV
- ▶ **Terapie**
 - intrathékální baclofen
 - DBG GPI

Myoklonus

Myoklonus - dělení

► Podle změny svalové aktivity

- pozitivní (náhlý, rychlý záškub)
- negativní (náhlý výpadek aktivity, méně častý)

► Podle distribuce

- fokální (jeden sval nebo jedna skupina svalů)
- segmentální (dva sousední svalové segmenty)
- multifokální (několik nesousedících sval. segmentů)
- generalizovaný (na většině svalů těla)

► Podle okolnosti výskytu

- spontánní, klidový
- akční
- reflexní (taktilní, zrakový či sluchový podnět)

► Podle frekvence

- nepravidelný
- repetitivní
- rytmický

► Podle generátoru

- kortikální (nejčastější)
- subkortikální (BG a kmen)
- spinální
- periferní (míšní kořen a nerv)

► Podle etiologie

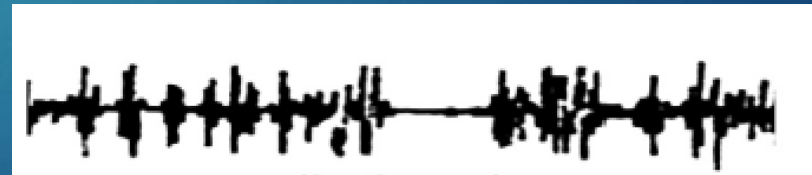
- fyziologický (singultus, úlek, spánek)
- esenciální (10%)
- epileptický (15%)
- symptomatický (70%)
- funkční

Myoklonus - pozitivní / negativní

► Pozitivní



► Negativní



Myoklonus - EMG, EEG, SSEP

► PolyEMG

- bipolární zapojení, povrchové elektrody
- **hodnocení:**
 - trvání záškubu
 - propagace (ascendentní, descendentní)
 - rytmicita
 - ko-kontrakce (agonista + antagonist)

► EEG se zpětným zprůměrněním

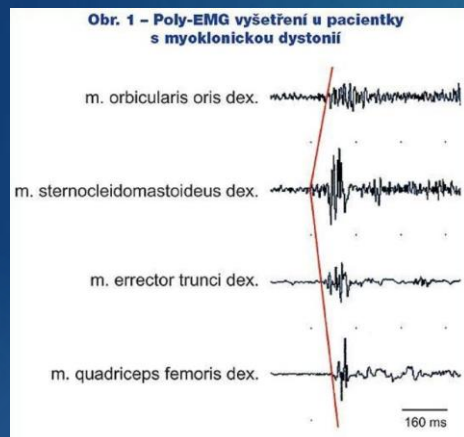
- trigerování na myoklonický záškub
- počet analyzovaných záškubů >30
- zprůměrování EEG úseků před triggerem (-2,5 s před jeho začátkem)

► SSEP

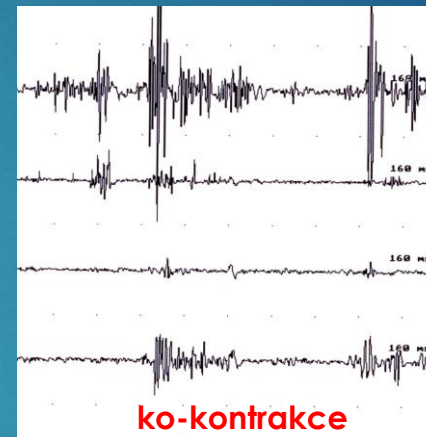
- u reflexního myoklonu
- obří amplitudy kortikálního komplexu (> 10 mV)

Myoklonus - EMG, EEG, SSEP

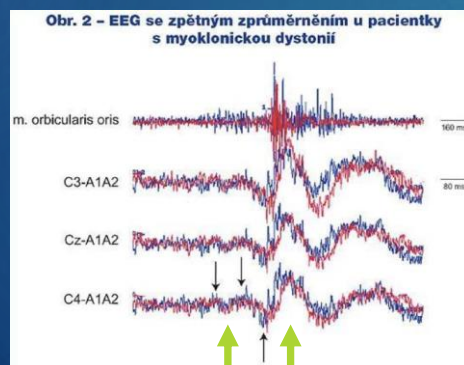
► EMG - propagace



► EMG - rytmus

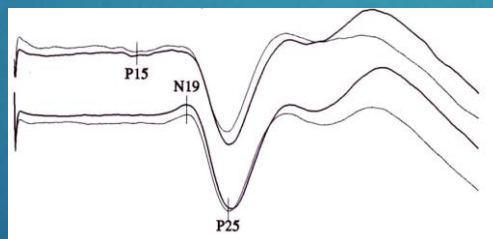


► EEG

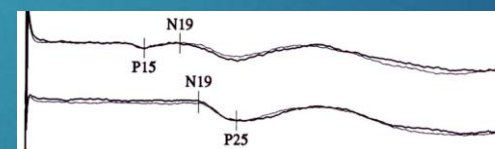


předchází záškubu propriocepce

► SSEP n. medianus



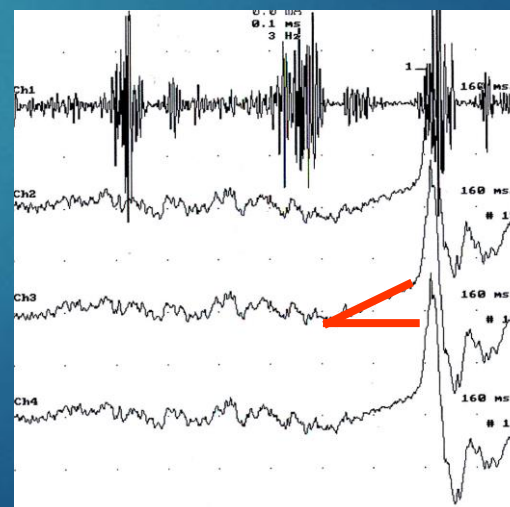
Obrovský SSEP
(reflexní myoklonus)



norma

Myoklonus - EMG, EEG, SSEP

- ▶ Určení generátor myoklonu
 - ▶ Myoklonus x fascikulace
(celý sval) (motorická jednotka)
 - ▶ Rytmický myoklonus x třes
 - ▶ Myoklonus x dystonie
 - ▶ Stahy > 300 ms nejsou myoklonus
 - ▶ Funkční myoklonus
-
- ▶ Myoklonus x tiky



← Přípravné potenciály
(Bereitschafts)

Myoklonus - přehled

Generátor	EMG / SEP	Klinika	Etiologie/příklady
Kortikální	< 100 ms (20-50 ms) rychlý (50-100 m/s) descendentní <i>reflexní myoklonus:</i> obří amplitudy SEP, kortik. komplex > 10mV C-reflex = myoklon. záškub ve svalech ruky po el. podnětu n. medianus (45 ms)	nejčastější (multi-) fokální, generalizovaný asymetrický obličej a končetiny distálně negativní akční / reflexní	epileptický minipolymyoklonus (MSA, CBD) asterixis (negativní) akutní, progredující = získaný časný, pomalá progrese = genetika
Subkortikální	> 100 ms ascendentní/descendentní	generalizovaný symetrický axiální, končetiny proximálně reflexní	esenciální (DYT11) palatální myoklonus-opsoklonus retikulární reflexní
Spinální	<i>propriospinální:</i> pomalý 5-15 m/s ascendentní/descendentní	1) vzácný segmentální - spontánní, klidový, končetiny - i ve spánku 2) častější propriospinální - akcentace v leže, axiální, trup	symptomatický míšní léze infekce, autoimunita propriospinální = 85% funkční
Periferní	< 50 ms descendentní	vzácný, fokální končetiny distálně, obličej známky poškození nervu/plexu	symptomatický léze nervu infekce, autoimunita hemispasmus facialis

Myoklonus - etiologie

Fyziologický

Esenciální

Epileptický

Strádavá

SCA

WN

HN

I. Physiological myoclonus (normal subjects)

- A. Sleep jerks (hypnic jerks)
- B. Anxiety-induced
- C. Exercise-induced
- D. Hiccup (singultus)
- E. Benign infantile myoclonus with feeding

II. Essential myoclonus (no known cause other than genetic and no other gross neurologic deficit)

- A. Hereditary (autosomal dominant)
- B. Sporadic

III. Epileptic myoclonus (seizures dominate and no encephalopathy, at least initially)

- A. Fragments of epilepsy
 - Isolated epileptic myoclonic jerks
 - Photosensitive myoclonus
 - Myoclonic absences in petit mal
 - Epilepsia partialis continua
- B. Childhood myoclonic epilepsies
 - Infantile spasms
 - Myoclonic astatic epilepsy (Lennox–Gastaut)
 - Cryptogenic myoclonus epilepsy (Aicardi)
 - Juvenile myoclonus epilepsy of Janz
- C. Benign familial myoclonic epilepsy (Rabot)
- D. Progressive myoclonus epilepsy (Unverricht–Lundborg)

IV. Symptomatic myoclonus (progressive or static encephalopathy dominates)

- A. Storage disease
 - Lafora body disease
 - Lipidoses, e.g., GM1 and GM2 gangliosidosis, Krabbe
 - Ceroid-lipofuscinosis (Batten)
 - Sialidosis ("cherry-red spot")
- B. Spinocerebellar degeneration
 - Unverricht–Lundborg disease
 - Ataxia telangiectasia
 - Adult-onset cerebellar ataxias
 - Autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) type I
 - Sporadic olivopontocerebellar atrophy (OPCA)
 - Celiac disease
- C. Basal ganglia degenerations
 - Wilson disease
 - Dystonia
 - Pantothenate kinase-associated neurodegeneration
 - Progressive supranuclear palsy

- Multiple system atrophy
- Huntington disease
- Corticobasal ganglionic degeneration
- Dentatorubro-pallidoluysian atrophy
- Parkinson disease
- D. Dementias
 - Creutzfeldt–Jakob disease
 - Alzheimer disease
- E. Viral encephalopathies
 - Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)
 - Encephalitis lethargica
 - Arbor virus encephalitis
 - Herpes simplex encephalitis
 - Postinfectious encephalitis
 - Opsoclonus–myoclonus syndrome
 - Whipple disease
 - AIDS
- F. Metabolic
 - Hepatic failure
 - Renal failure
 - Dialysis syndrome
 - Hyponatremia
 - Hypoglycemia
 - Infantile myoclonic encephalopathy
 - Nonketotic hyperglycemia
 - Mitochondrial encephalomyopathy
 - Multiple carboxylase deficiency
 - Biotin deficiency
- G. Toxic encephalopathies
 - Bismuth
 - Heavy-metal poisons
 - Methyl bromide, DDT
 - Drugs, including levodopa
 - Serotonin syndrome (e.g., SSRIs)
- H. Physical encephalopathies
 - Post-hypoxic (Lance–Adams)
 - Post-traumatic
 - Heat stroke
 - Electric shock
 - Decompression injury
- I. Focal CNS damage
 - Post-stroke
 - Post-thalamotomy
 - Tumor
 - Trauma
 - Dentato-olivary lesions (palatal myoclonus/tremor)

MSA, PSP
CBD

CJD **A**

Infekce **A**

Autoimun **A**

Metabol **A**

- Jaterní selhání
- Renální selhání
- Změny natrémie
- Změny glykémie

Mitoch

Toxiny **A**

Léky **A**

- SSRI
- Antiepileptika

Léze, ischemie **A**

- Anoxická encefalopatie

Tumory

Funkční

Myoklonus - etiologie

Léky

Prescription drugs	
Anticonvulsants	Phenytoin, carbamazepine, sodium valproate, gabapentin, pregabalin, lamotrigine, phenobarbital, vigabatrin, oxcarbazepine, levetiracetam
Antipsychotics	Haloperidol, chlorpromazine, sulpiride, clozapine, olanzapine, metoclopramide
Antidepressants	Lithium, selective serotonin reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors, tricyclic antidepressants, fluoxetine, imipramine
Antihypertensives	Verapamil, caverdilol, furosemide
Cardiovascular drugs	Propafenone, flecainide, diltiazem, nifedipine, buflomedil, veratramine, amiodarone
Antiparkinson drugs	Levodopa, bromocriptine, amantadine, entacopone, selegiline
Antibiotics	Quinolones, penicillin, cefepime, ceftazidime, moxalactam, ciprofloxacin, imipenem, carbenicillin, ticarcillin, piperacillin, cefuroxime, β -lactam antibiotics, gentamicin
Other anti-infective drugs	Piperazine, isoniazid, acyclovir
Antineoplastic drugs	Chlorambucil, prednimustine, busulphan plus cyclophosphamide, ifosfamide
Opiates	Morphine, tramadol, fentanyl, methadone, pethidine, norpethidine, hydrocodone
Anxiolytics	Buspirone, lorazepam, midazolam, zolpidem, zopiclone, carisoprodol, benzodiazepine withdrawal
Antidementia drugs	Cholinesterase inhibitors
Anaesthetic agents	Enflurane, etomidate, propofol, chloralose
Others	Bismuth salts, contrast media, domperidone, omeprazole, antihistamines, prednisolone, ketoprofene, physostigmine, tryptophan, diclofenac, cobalamine supplementation, cimetidine, salicylates, tetanus toxin, dextromethorphan, tacrolimus
Toxic agents	
Psychoactive substances	Alcohol, cannabis, amphetamine, cocaine, ecstasy, toluene, intoxicating inhalants (for example, gasoline), heroin
Heavy metals	Aluminium, manganese, bismuth, mercury, tetra-ethyl lead
Insecticides	Methyl bromide, dichlorodiphenyltrichloroethane
Others	Baking soda, carbon monoxide, chloralose, colloidal silver

Toxiny

Juvenilní myoklonická epilepsie

- ▶ Nejčastější myoklonická epilepsie
- ▶ **Epileptický (= kortikální) myoklonus**
- ▶ Adolescence
- ▶ Na EEG hroty, PSW komplexy
- ▶ Tonicko-klonické záchvaty
- ▶ Precipitace: světlo, probuzení
- ▶ Terapie: lamotrigin, valproát, DBS

Postanoxický (Lance-Adams)

- ▶ Po dechové zástavě, akutní/chronický
- ▶ **Symptomatický myoklonus**

Kortikální

- ▶ Záškuby < 50 ms
- ▶ Asymetricky na končetinách
- ▶ Lepší prognóza
- ▶ Levetiracetam

Subkortikální

- ▶ Retikulární reflexní myoklonus
- ▶ Bouncy legs (negativní myoklonus)
- ▶ Farmakoresistentní
- ▶ Klonazepam, 5H-Tryptofan

Myoklonus-opsoklonus

- ▶ Subkortikální (kmen), akční, nerytmický
- ▶ Ataxie, dysartrie

Etiologie

- ▶ Paraneoplastický - vyšší věk, horší prognóza
- ▶ GlyR protilátky (11%), anti-Ri u žen
- ▶ Malobuněčný ca, ca prsu, ovariální teratom
- ▶ Neuroblastom (děti)
- ▶ Idiopatický - mladší věk, lepší prognóza
- ▶ Parainfekční, HIV

Léčba

- ▶ Pituximab, cyklofosfamid
- ▶ Steroidy, IVIg, plasmaferéza
- ▶ Klonazepam, topiramát

Propriospinální myoklonus

- ▶ **Spinální (hrudní mícha)**
- ▶ Repetitivní, flekční záškuby
- ▶ Trup (krk, horní/dolní končetiny)

Etiologie

- ▶ **Sekundární** - míšní léze
- ▶ **Primární** - bez léze
 - ▶ častější
 - ▶ 85% funkční, Bereitschafts p.

Myoklonus - diagnostika



Myoklonus - genetika

TABLE 1. The proposed new list of genetically determined myoclonus syndromes

New designation	Name	Myoclonus	Ataxia	Dystonia	Epilepsy	Cognitive problems	Clinical clues	Myoclonic subtype	OMM	Inheritance pattern	Locus symbol
Prominent myoclonus syndromes											
MYC-CLN3 ¹	CLN3 disease	+	−/+	−	++	++	Juvenile onset, parkinsonian signs, retinal degeneration, neuropsychiatric symptoms	CM ^a	607042	AR	CLN3
MYC-CLN5 ¹²	CLN5 disease	++	−/+	−	++	++	Late-infantile onset, blindness	CM ^a	608102	AR	CLN5
MYC-CLN6 ¹³	CLN6 disease	++	+/++	−	++	++	Early juvenile or adult ¹⁴ onset, visual failure	CM ^a	606725	AR	CLN6
MYC-CLN8 ¹⁵	CLN8 disease	++	+/++	−	++	++	Late infantile onset, retinopathy	CM ^a	607537	AR	CLN8
MYC-DNAJC5 ¹⁶	CLN4 disease	++	+/++	−	++	++	Adult-onset	CM ^a	611203	AD	CLN4
MYC-GLRA1 ¹⁷	Hyperekplexia	+	−	−	−	−	Generalized stiffness at birth and following startle, neonatal tonic cyanotic attacks, periodic limb movement during sleep, and hypagogic myoclonus	BSM	138491 604159 138492	AD, AR	HKPX1 HKPX3 HKPX2
MYC-KCNQ2 ²⁰	MEAK	++	++	−	+	−/+	−	CM	176258	AD	None
MYC-PRICKLE1 ²¹	EPH 1B	++	++	−	+	−/+	Upward gaze palsy	UN	608500	CM	None
MYC-SAMD12 ²²	FOITE	+	−	−	+/++	−/+	Adult-onset, anxiety, and depression ²³	CM	618073	AD	None
MYC-RAPCE2 ²⁴	AMRF syndrome	++	+/++	−	+/++	−/+	Tremor, renal failure, peripheral neuropathy	CM	609530	AR	None
ATX-HSP-FOLR1 ²⁵	Cerebral folate transport deficiency	−/+	+/++	−	+/++	++	Chorea, drop attacks ²⁶	UN	136430	AR	None
CARS2 ²⁷	CARS2	−/+	−	−	++	++	Tetraparesis, visual and hearing impairment, areflexia, hypotonia ²⁸	UN	612800	AR	None
CHD2 ²⁹	CHD2 encephalopathy	−	−	−	+/++	+/++	Photosensitivity, multiple seizure types of which atonic-myoclonic-absence is most common ³⁰	CM	602119	AD	None
CLX2 ³¹	Myoclonic DEE	−	−	−	++	++	Infantile-onset myoclonic and absence seizures, stereotypes and dyskinesias	CM	610648	AD	None
GLD ³² , AM ³³ , mt-MTTK ³⁴	Classic non-ketotic hyperglycinemia	−	−	−	++	++	Neonatal onset, progressive lethargy, hypotonia	CM	238300 238310	AR	None
	MERRF	−	+	−	++	−/+	Muscle weakness, hearing loss, peripheral neuropathy, optic atrophy, axillary lipomas, and variable other neurological manifestations (heterogeneous disease, multiple genes associated with phenotype) ³⁵	CM	590060	Mt	None
PIGA ³⁶ , POLG ³⁷	MC4S2 POLG-related disorders	−	−	−	++	++	Dysmorphic features, neonatal hypotonia	CM	311770 174763	XLR AD or AR	None
SCN1A ³⁸	Dravet syndrome	−/+	−/+	−	++	+/++	Parkinsonism, chorea, migraine, stroke-like episodes, hearing and visual impairment, myopathy, neuropathy, endocrine and gastrointestinal disorders	CM	607208	AD	None
SEPM1 ^{39,40} , SLC6A1 ⁴¹	FENIB Dose syndrome	−	−/+	−	++	++	Febrile and prolonged seizures with alternating pattern	CM	602445 137165	AD	None
TBC1D24 ⁴²	TBC1D24-related disorders	−/+	−/+	−/+	+/++	+/++	Atonic drop attacks	CM	613577	AR	None
Combined myoclonus syndromes³											
MYC/ATX-CSTB ⁴³	Unverricht-Lundborg	++	++	−	+	−/+	Periodicity of symptoms ⁴⁵	CM	601145	AR	None
MYC/ATX-EPMA2 ⁴⁶	Lafora disease	++	++	−	++	++	Focal visual seizures, drop attacks, psychosis ⁴⁷	CM	607596	AR	None
MYC/ATX-GOSR2 ⁴⁸	North Sea PME	++	++	−	+/++	−/+	Scoliosis, areflexia, pes cavus, syndactyly, drop attacks	CM	614018	AR	None
MYC/ATX-KCTD ⁴⁹	EPH 3	++	++	−	++	++	Pyramidal signs, microcephaly ⁵⁰	UN	611726	AR	None
MYC/ATX-NEU ⁵¹	Sialidosis	++	++	−	−/+	+/++	Cherry-red spots ⁵²	CM	608272	AR	None
MYC/ATX-HLAC ⁵³	Lafora disease	++	++	−	++	++	See MYC-EPMA2	CM	608072	AR	None
MYC/ATX-TPP1 ⁵⁴	CLN2 disease	++	++	−	++	++	Late infantile onset, retinopathy, spasticity, hypotonia, extended vegetative state	CM ^a	204500	AR	CLN2
MYC/DYT-SGCE ⁵⁵	Myoclonus-dystonia (M-D)	+	−	+	−	−	M-D predominantly in upper body, psychiatric disorders	SCM	604149	AD	DYT11
MYC/DYT-KCTD17 ⁵⁶	Myoclonus-dystonia	+	−	+	−	−	M-D predominantly in upper body, laryngeal involvement can occur, psychiatric symptoms	SCM	616386	AD	None
Disorders that usually present with other phenotypes but can manifest as a prominent myoclonus syndrome											
ATX-ATM ⁵⁷	Variant Ataxia-telangiectasia	+	+	++	−	−/+	M-D phenotype, chorea ⁵⁸	SCM	607585	AR	None
ATX-ATN ^{59a}	DRPLA, PME phenotype	+/++	++	−	+/++	++	Systemic abnormalities: immunodeficiency, malignancies, and oculocutaneous telangiectasias	CM	607462	AD	None
ATX-NPC ⁶⁰	Niemann-Pick type C	++	++	−/+	−/+	+/++	PME phenotype especially in patients with age of onset < 20 years. Other phenotypes are an ataxichoreoathetoid form and a pseudo-Huntington form	CM	607623	AR	None
ATX-PRKCE ^{29b}	SCA 14	+	+	−/+	−	−/+	PMA-phenotype, chorea, and tremor, ⁶¹ hepatosplenomegaly, vertical supranuclear gaze palsy	SCM	176980	AD	SCA14
DYT-ANO3 ⁶⁴	Tremorous cervical dystonia	+	−	++	−	−	M-D phenotype, sensory loss, hyperactive tendon reflexes, depression ⁶³	SCM	610110	AD	DYT24
CHOR/DYT-ADCT5 ⁶⁵	FDFM	+	−	+	−	−/+	M-D predominantly in upper body, tremor	UN	600293	AD	None
CHOR-HTT ⁷	Juvenile Huntington's disease	++	++	−	−/+	+/++	M-D phenotype with episodic mixed hyperkinetic disorder of the face characterized by myoclonus-chorea, ⁶⁶ axial hypotonia	CM	613004	AD	None

TABLE 1. Continued

New designation	Name	Myoclonus	Ataxia	Dystonia	Epilepsy	Cognitive problems	Clinical clues	Myoclonic subtype	OMM	Inheritance pattern	Locus symbol
CHOR-NKX2-1 ⁶⁹	Benign hereditary chorea	++	+	+/++	−	+	M-D phenotype, chorea more prominent at young age, in adult life myoclonus most disabling if present. Tics, brain-lung-thyroid syndrome.	UN	600635	AD	None
HSP-KIF5A ⁷⁰	Neonatal myoclonus	++	−	−	−/+	++	Neonatal onset. Eye movement abnormalities, apnea, ptosis, optic nerve pallor, hypotonia. Leukoencephalopathy may be seen. ⁷¹	UN	602821	AD	SPG10
HSP-SACS ⁷²	ARSACS	++	++	−	++	++	Pyramidal signs ⁷²	CM ^a	604490	AR	None
PARK-GBA ⁷³	Neuropathic Gaucher disease	+/++	+/++	−	++	++	Spasticity, horizontal gaze abnormalities, visceral involvement ⁷⁴	CM ^a	606463	AR	None
APP ⁷⁵	Familial Alzheimer's disease	+	−/+	−	+	++	−	CM	104760	AD	None
ASAH1 ⁷⁶	Spiral muscular atrophy	++	−	−	++	−/+	Progressive lower motor neuron disease manifestations	CM ^{a,b}	613468	AR	None
CSNK2B ⁷⁷	CSNK2B-related disorders	−	−	−	++	+	Infantile onset of myoclonic seizures, speech and language disorder	CM	115441	AD	None
CTSA ⁷⁸	Galactosialidosis	++	++	−	+/++	++	Coarse facies, vertebral changes, cherry-red spots, corneal clouding, absence of visceromegaly, angiokeratoma ⁷⁹	CM	611592	AR	None
FARS2 ⁸⁰	FARS2-related disorders	−	−	−	++	++	Early infantile onset of myoclonic seizures, GTCS, and infantile spasms.	CM	611592	AR	None
PRNP ⁸¹	Familial Creutzfeldt-Jakob disease	++	++	−	−/+	++	Chorea, visual impairment, akinetic mutism, sleep disturbances, psychiatric disorders, peripheral neuropathy ⁸²	CM & SCM	176640	AD	None
PSEN1 ⁸³	Familial Alzheimer's disease	+	−/+	−	+	++	Spastic paraparesis, rigidity, behavioral symptoms, language and dysexecutive deficits ⁸⁴	CM	104311	AD	None
RPS6KA3 ⁸⁵	Coffin-Lowry syndrome	+	−	−	−	+	Stimulus-induced drop episodes, ⁸⁶ dysmorphism, progressive skeletal changes, hearing loss, mitral valve deformity	UN	300075	XLD	None
SLC2A1 ⁸⁷	Glucose transport type 1 deficiency	−	−/+	−	++	+/++	Myoclonic, myoclonic-astatic, GTC, and absence seizures starting in early up to middle childhood. Other phenotypes include paroxysmal exertion-induced dyskinesia, absence epilepsy or episodic choreoathetosis, and spasticity ⁸⁸	CM	138140	AD	None
SYNGAP1 ⁸⁹	SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy	−	−/+	−	+/++	+/++	Early infantile onset of drop attacks, massive myoclonic jerks, and (myoclonic)-absence seizures. Hypotonia, behavioral disorder, ASD, orthopedic problems.	CM	603384	AD	None
UBE3A ⁹⁰	Angelman syndrome	+	−/+	−	++	++	Myoclonic, myoclonic absence, and myoclonic-tonic seizures in early childhood; nonepileptic myoclonus first presenting in adolescence. Sleep dysfunction, absent or limited expressive language. ⁹¹	CM ^a	601623	^b	None
mUDPC7 ⁹²	Silver-Russell syndrome	+	−	+	−	−	Growth retardation, dysmorphism, M-D predominantly located in upper body	UN	180860	IC	None

Myoklonus - léčba

 KI - renální selhání

 KI - jaterní selhání

Neurophysiological classification	Etiological considerations	Treatment
Kortikální		Levetiracetam 1000-4000mg Piracetam 2.4-24mg Valproic acid 1000-3000mg Brivaracetam 50-150mg Clonazepam 0.5-6mg (as high as 18mg reported) Perampanel 2-8mg Zonisamide 100-300mg (as high as 600mg reported) Sodium oxybate 3-9mg Primidone 500-1500mg Lacosamide 100-400mg
	Medication refractory post hypoxic myoclonus	Deep brain stimulation
Sub-kortikální		Valproic acid 1000-3000mg Ethosuximide 500-2000mg Lamotrigine 100-600mg Levetiracetam 1000-3000mg Topiramate 200-400mg (as high as 600mg reported)
	Myoclonus dystonia	Clonazepam Zonisamide Sodium oxybate Deep brain stimulation
	Opsoclonus myoclonus	Clonazepam Case reports of efficacy: Valproic acid, Piracetam, Topiramate, Reserpine
	Propriospinal	Clonazepam Zonisamide Case reports of efficacy: Piracetam, Levetiracetam, Valproic acid, Oxcarbazepine, Carbamazepine, Baclofen
Spinální + Periferní		Clonazepam Botulinum toxin injection Case reports of efficacy: Baclofen, Sumatriptan, Carbamazepine, Lamotrigine, Trihexyphenidyl, Tetraabenazine
		Botulinum toxin injection Carbamazepine 300-600mg Gabapentin 900-1600mg
	Medication refractory hemifacial spasm	Microvascular decompression surgery

snížit dávku

teratogenní

Levetiracetam
(1000-3000 mg)

Valproát
(1000-2000 mg)

Primidon
(500-1000mg)

Valproát
(1000-2000 mg)

Primidon
(500-1000mg)

DBS GPI

Clonazepam
(1,5-12 mg)

Clonazepam
(1,5-12 mg)

Botulotoxin

Chorea

Choera - dělení

► Podle distribuce

- fokální (cirkumorální)
 - poléková
 - senilní
- hemichorea
 - CMP
 - vaskulitida
- asymetrická
 - Sydenhamova
 - gravidarum
 - indukovaná HAK
- generalizovaná
 - Huntingtonova

► Podle tíže

1) mírná intenzita x (anxieta, PM neklid, tiky)

- grimasování
- chorea aker končetin

2) výrazná intenzita

- taneční stoj a chůze
- chorea trupu
- chorea proximálních částí končetin
- chorea dýchacího svalstva - zvuky
- hyperkinetická dysartrie (explozivní)
- dysfagie (v orální fázi)

Chorea - charakteristické rysy

- ▶ **Imperzistence** - neschopnost udržet setrvalou polohu nebo jednoduchý hybný akt
 - příznak plazení jazyka
 - příznak stisku (dojičky)
- ▶ **Mírnější v klidu horší ve stresu a při pohybu**
- ▶ **Mírná hypotonie a živé reflexy**
- ▶ **Parakineze** - pseudoúčelné pohyby maskující dyskineze
 - úprava účesu
 - ruce do kapes
 - ruce v bok
- ▶ **Chorea nebývá projevem funkční poruchy hybnosti**

Chorea - etiologie

Hereditární

HN

SCA

Cu

Fe

Střádavá

A

Léky

A

Toxiny

A

Metabol

Developmental choreas

Physiologic chorea of infancy

Chorea minima

Idiopathic choreas

Buccal-oral-lingual dyskinesia and edentulous orodyskinesia

In older adults, senile chorea (probably several causes)

Hereditary choreas

Huntington disease

Benign hereditary chorea (*TITF1* gene)

Neuroacanthocytosis (*VPS13A* gene)

Other heredodegenerations: Huntington disease-like (HDL) disorders (e.g., prion protein *PRNP*, *junctophilin* or *JPH3* genes), dentatorubral-pallidoluysian atrophy (*c-Jun NH-terminal kinase*, *JNK* gene), spinocerebellar ataxias (SCA2, SCA17), ataxia telangiectasia, ataxia with oculomotor apraxia type 1 (*aprataxin* gene), ataxia with oculomotor apraxia type 2 (due to mutations in the *senataxin* gene), tuberous sclerosis of basal ganglia, pantothenate kinase associated neurodegeneration, other neurodegenerations with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz disease), Wilson disease, neuroferritinopathy, infantile bilateral striatal necrosis (IBSN)

Neurometabolic disorders

Lesch-Nyhan syndrome, lysosomal storage disorders, amino acid disorders, Leigh disease, porphyria; glucose transporter type 1 deficiency syndrome (Pérez-Dueñas et al., 2009)

Drugs

Neuroleptics (tardive dyskinesia, withdrawal emergent syndrome), dopaminergic drugs, anticholinergics, amphetamines, cocaine, tricyclics, oral contraceptives

Toxins

Alcohol intoxication and withdrawal, anoxia, carbon monoxide, manganese, mercury, thallium, toluene

Metabolic and endocrine disorders

Hypernatremia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypocalcemia, hypoglycemia, hyperglycemia (nonketotic)

Hyperthyroidism, hypoparathyroidism

Pregnancy (chorea gravidarum)

Acquired hepatocerebral degeneration

Renal failure

Nutritional (e.g., ketogenic diet, beriberi, pellagra, vitamin B1 and B12 deficiency, particularly in infants)

Infectious and postinfectious

Sydenham chorea

Encephalitis lethargica

Various other infectious and postinfectious encephalitis, Creutzfeldt-Jakob disease, Lyme disease, mycoplasma

Immunological

Systemic lupus erythematosus

Henoch-Schönlein purpura

Acquired immunodeficiency disease

Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)

Vascular

Infarction or hemorrhage

Arteriovenous malformation, moyamoya disease

Polycythemia rubra vera

Antiphospholipid syndrome

Migraine

Following cardiac surgery with hypothermia and extracorporeal circulation in children (choreoathetosis and orofacial dyskinesia, hypotonia, and pseudobulbar signs or CHAP syndrome)

Tumors

Trauma

Other secondary choreas

Cerebral palsy (anoxic), kernicterus, sarcoidosis, multiple sclerosis, disease, Behçet disease, polyarteritis nodosa, mitochondrial disorders

Miscellaneous

Paroxysmal dyskinesias (choreoathetosis), familial dyskinesia, and facial myokymia

CJD

A

Infekce

Autoimun

A

Vasklární

A

Léze

A

Chorea

▶ Chorea - stoj

▶ Chorea - chůze

▶ Senilní chorea

▶ TOBLS

Chorea - diagnostika

Děti

Náhle

↑ dívky 5-15 let
- asymetrická
- OCD, nepozornost

- Sydenhamova chorea
- SLE, antifosfolipid
- Paraneo, povakcinační

- Poléková chorea
(choreodystonie)

- Cevní, anoxie
(choreoatetóza)

- Hyperglykémie
- Hypertyreóza

- Post-pump chorea
(mimotožní oběh)

Pomalu

- Dyskinetická DMO

- Benigní hereditární chorea

- Ataxia telangiectasia

- NBIA

- Metabolické, střádavé a mitochondriální poruchy

Dospělí

Náhle

- CMP

- SLE, antifosfolipid
- Paraneo

- Poléková

- Hypo-/hyper- glykémie
- Hypertyreóza

- Chorea gravidarum

Pomalu

- Poléková chorea
- u PN po DA medikaci
- tardivní (TOBLS)

- Senilní chorea

- Huntingtonova nemoc
- C9orf72
- Choreaakancytóza
- SCA 17
- DRPLA
- Mc Leold
- HLD-1, HLD-2

- WN, NBIA, PFBC, SCA

HN
fenokopie

Atetóza (hlavně akra končetin)

- rychlejší než dystonie
- pomalejší než chorea

Chorea - léčba

Tiaprid

(150-600 mg)

Tetrabenazin

(150-250 mg)

Clonazepam

(1,5-6 mg)

Amantadin

(200-600 mg)

Risperidon

(0,5-6 mg)

Valproát

(600-1500 mg)

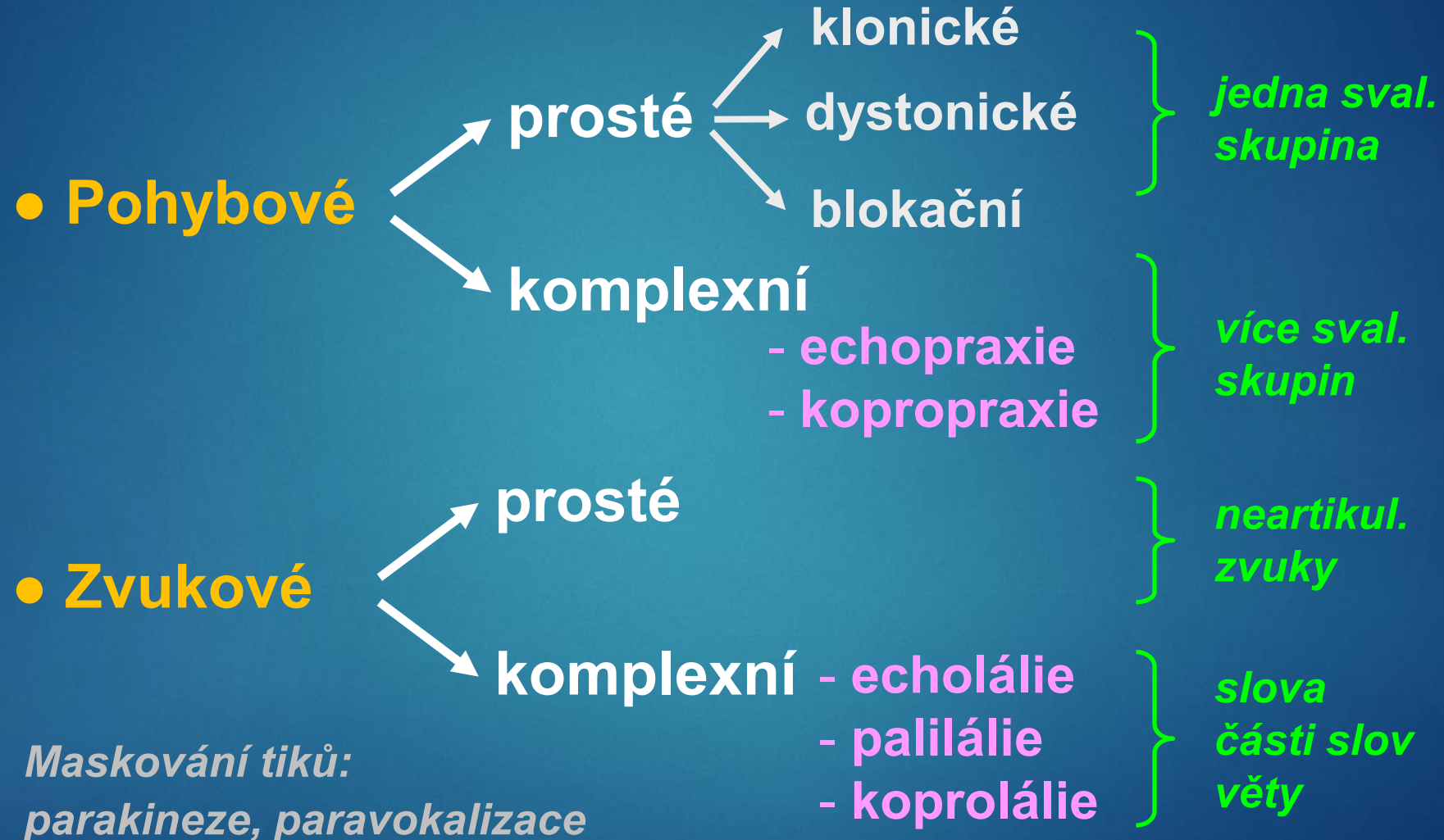
Haloperidol

(0,5-10 mg)

Cause	First line	Second line	Adjunctive	Surgical
Huntington's disease	Deutetrabenazine TBZ Antipsychotic - Tiapride (EU), olanzapine (UK)	Antipsychotic (olanzapine, quetiapine, other)	Amantadine Clonazepam Levetiracetam Other (cannabinoid etc.)	GPI Other targets under study
BHC	Levodopa, dopamine depleter	Dopamine depleter, anti-psychotic	-	-
Tardive Dyskinesia	Valbenazine, deutetrabenazine	Dopamine depleter, anti-epileptic	BoNT, clonazepam	GPI or STN
LID	Amantadine	Reduce levodopa	Clonazepam	GPI or STN
PKD	CBZ, PHT	Other anti-epileptics	TBZ, levodopa	-
Sydenham's	Antipsychotic VPA, CBZ (mild-moderate) Steroids (severe)	Dopamine depleter Immunotherapy (IVIG, PLEX)	Clonazepam	-
Unspecified	Dopamine depleter	Antipsychotic	Several	Consider DBS, rTMS

Tiky

Tiky - dělení



Tiky - charakteristické rysy

- ▶ Nápadné, rušící normální aktivitu
- ▶ Výskyt mnohokrát za den (někdy i mnohokrát za minutu)
- ▶ Vzácně i ve spánku
- ▶ Změny intenzity v čase, přechodné remise
- ▶ Ovlivnitelnost vnějším prostředím
 - **zhoršení:** stres, úzkost, únava, fyzické nepohodlí, vyšší teplota
 - **zmírnění:** klid, relaxace, cílená pozornost

Tiky - charakteristické rysy

- ▶ **Předcházeny nutkáním**
 - nepříjemné pocity, neodolatelný ráz
- ▶ **Následovány úlevou**
- ▶ **Přechodně potlačitelné vůlí**
 - za cenu nárůstu vnitřního napětí
 - po dlouhém potlačování intenzivní vybíjení
nashromážděných tiků = rebound fenomén
- ▶ **Sugestibilita, napodobitelnost**

Tiky - etiologie

► Přechodná tiková porucha

- výskyt až 20% školáků
- pohybový nebo zvukový tik, ev. kombinace
- trvání < 12 měs., spontánní remise

► Chronická tiková porucha

- asi 1% populace / vznik v dětství i v dospělosti
- pouze pohybový nebo zvukový tik
- trvání > 12 měs., stabilní ráz a intenzita tiků

► Touretteův syndrom

- 0,1% dětí / vznik do 18 let věku / muži 3x častěji
- pohybové a zvukové tiky (ne nutně současně)
- 90% přidružené poruchy chování
- variabilní vývoj v čase

► Sekundární tiky

- vzácné / často chybí charakteristické rysy
- poruchy autistického spektra (6%)
- Wilsonova nemoc / kokain

x Stereotypie

- rytmické opakované neúčelné pohybové vzorce
- bez nutkání / často i u dětí s normálním vývojem
- kývání hlavou a trupem
- otvírání úst, mávání a třepání rukama

x Manýrismus

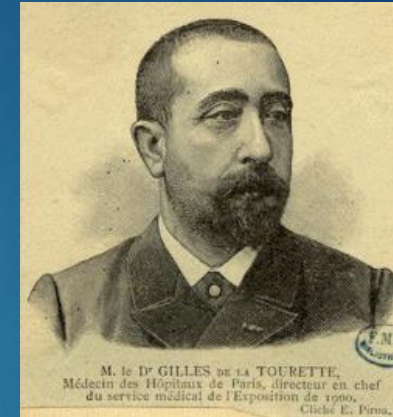
- vykonávání účelných pohybů bizarním způsobem

x Rituál

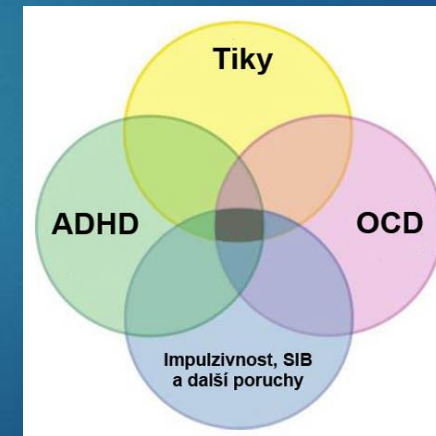
- zdánlivě nesmyslná repetitivní činnost / nutkání

Touretteův syndrom (TS)

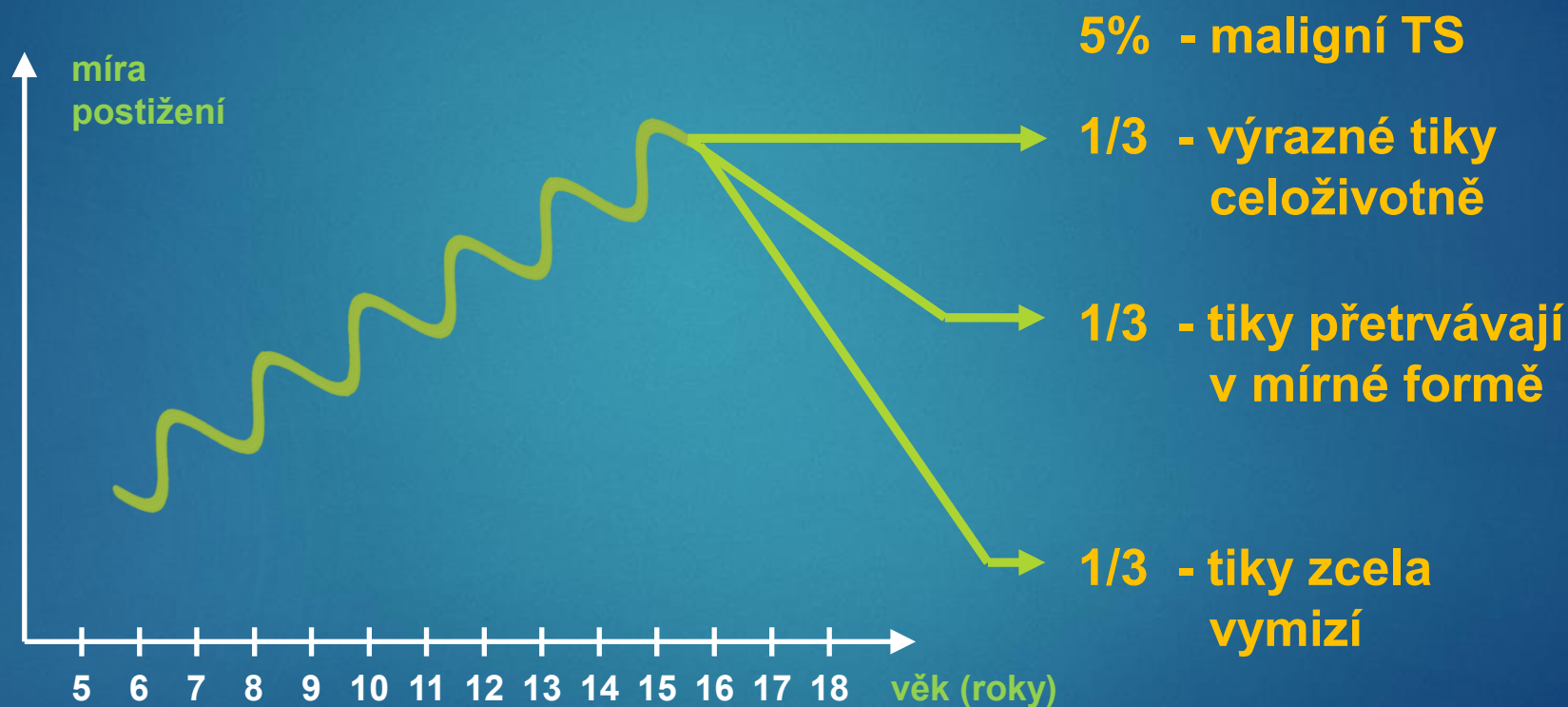
- ▶ **Tiky** (bez komorbidity jen 10%)
- ▶ **Přidružené poruchy chování**
 - **70%** hyperaktivita s poruchou pozornosti (ADHD)
 - **50%** obsedantně-kompulsivní porucha (OCD)
 - **20%** sebepoškozování (SIB)
 - deprese, úzkost, poruchy sebehodnocení
 - impulsivnost, poruchy soc. chování
 - poruchy spánku
 - poruchy učení, porucha opozičního vzoru



*Gilles de la Tourette
(1857 - 1904)*



Průběh a prognóza TS



Tiky - prosté pohybové



Tiky - prosté zvukové



Tiky - komplexní pohybové



Tiky - komplexní zvukové



Tiky - rebound fenomenén



Kdo má tiky?



Hlavní obtíže pacientů s TS

- ▶ Zdrojem nebývá obvykle samotné hybné postižení
 - ▶ ALE - problematická 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 a na pracovišti
- ↓
- ▶ neodpovídající společenské a pracovní zařazení
 - ➡ frustrace ➡ zhoršení projevů nemoci

TS - diagnostika

- ▶ Diagnostika TS je čistě klinická
 - pozorování, anamnestické údaje
 - video z domácího prostředí (v ordinaci nemocný tiky často potlačuje)
- ▶ Vznik do 18 (21 let) věku + charakteristické rysy
- ▶ Jakékoli pomocné vyšetření není výtěžné
- ▶ Netestuje se žádný specifický gen
- ▶ MRI mozku, EEG, náběry a další pouze v případě podezření na jiné onemocnění

TS - strategie léčby

- Správná a včasná diagnosa
- Důkladné poučení pacienta, rodiny, školy
- Režimová opatření, omezení stresu
- Úprava výchovných a výukových metod
- Aktivní podpora zájmových aktivit
- CBIT, psychologické poradenství

*eliminace
pochybností*

*ovlivnění
vnějším
prostředím*

- 
- **Farmakologická léčba**

*důkladně zvážit
nutnost nasazení
medikace*

*indikace
jen u těžších
projevů*

TS - behaviorální terapie

- ▶ Tiky jsou ovlivnitelné vnějším prostředím
- ▶ Tiky jsou přecházené nutkáním k jejich provedení
- ▶ Tiky lze na přechodnou dobu potlačit vůlí



- ▶ Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT)

CBIT

- 1) **Psychoedukace**
- 2) **Funkční intervence**
- 3) **HRT / ERP**
- 4) **Sociální podpora**
- 5) **Relaxační trénink**
 - *pomalý hluboký dech*
 - *pozvolné zatínání a relaxování svalů*

CBIT - HRT / ERP

- ▶ **Habit Reversal Therapy / Exposure and Response Prevention**
- ▶ Založeny na expozici nutkání a prevenci provedení tiků
- ▶ **HRT („změna návyku“)**
 - ▶ zaměřuje se na **JEDNOTLIVÉ** tiky
 - ▶ hlavním cílem je **posílení sebekontroly**
 - ▶ vhodná pro pacienty s **omezeným počtem relativně stabilních tiků**
- ▶ **ERP („vystavení se nutkání a zabránění reakci“)**
 - ▶ zaměřuje se na **VŠECHNY** tiky najednou
 - ▶ hlavním cílem je **habituace na nutkání** vedoucí k tikům
 - ▶ vhodná pro pacienty s **velkým množstvím různých tiků**

TS - terapie

► Tiky (většina off-label)

Tiaprid
(150-600 mg)

Escitalopram
(10-20 mg)

Aripiprazol
(5-15 mg)

Risperidon
(1-6 mg)

Haloperidol
(0,75-6 mg)

Clonazepam
(0,5-3 mg)

Sulpirid
(50-200 mg)

Botulotoxin

DBS

► OCD

- SSRI
- tricyklická antidepresiva
- KBT

► ADHD

- atomoxetin (40-80 mg)
- metylfenydát (10-40 mg)

TS - farmakoterapie

Clonidin

Flufenazin

Topiramát

Tetrabenazin

THC / CBD

Table 8.3

Medication doses, side effects, and level of evidence

Medication	Starting dose (daily)	Usual therapeutic dose (daily)	Notable side effects	Level of evidence	FDA approval for TS	Other relevant FDA approvals
Clonidine	0.05–0.1 mg	0.1–0.4 mg	Sedation, dizziness, hypotension	A	No	—
Guanfacine	0.5–1 mg	1–4 mg	Sedation, dizziness, hypotension	B	No	ADHD (pediatric)
Atomoxetine	40 mg	40–60 mg	Tachycardia, weight loss, nausea, decreased appetite, headache, dry mouth, insomnia, fatigue	B	No	ADHD
Haloperidol	0.25 mg	0.75–5 mg	Extrapyramidal symptoms, increased appetite, sedation, cardiovascular side effects, hyperprolactinemia	A	Yes	Nonpsychotic behavior disorders (pediatric)
Pimozide	0.5 mg	2–4 mg	Extrapyramidal symptoms, increased appetite, sedation, QT prolongation, hyperprolactinemia	A	Yes	—
Fluphenazine	0.5–1 mg	2–5 mg	Drowsiness, fatigue, QT prolongation, worsening of narrow angle glaucoma, extrapyramidal side effects, hyperprolactinemia	C	No	—
Risperidone	0.5 mg	2–4 mg	Extrapyramidal symptoms, increased appetite, orthostatic hypotension, sedation, QT prolongation, hyperprolactinemia	A	No	Irritability in autism spectrum disorders (pediatric)
Aripiprazole	2.5–5 mg	5–10 mg	Extrapyramidal symptoms, increased appetite, orthostatic hypotension, sedation, QT prolongation, akathisia	B	Yes (pediatric)	Irritability in autism spectrum disorders (pediatric)
Olanzapine	2.5–5 mg	5–10 mg	Extrapyramidal symptoms, sedation, increased appetite, orthostatic hypotension, QT prolongation	B	No	—
Ziprasidone	5 mg	5–40 mg	Extrapyramidal symptoms, sedation, increased appetite, orthostatic hypotension, QT prolongation	B	No	—
Quetiapine	25–50 mg	100–400 mg	Extrapyramidal symptoms, sedation, increased appetite, orthostatic hypotension, QT prolongation	C	No	—
Topiramate	25 mg	50–200 mg	Somnolence, cognitive problems, weight loss	B	No	—
Valproate	250–500 mg	700–1000 mg	Gastrointestinal side effects, drowsiness, headache, CBC changes	C (poor quality RCT)	No	—
Tetrabenazine	12.5–37.5 mg	50–100 mg	Drowsiness, fatigue, nausea, depression, insomnia, parkinsonism	C	No (Canadian label for TS)	—
Clonazepam	0.25–0.5 mg	0.5–4 mg	Sedation, ataxia, paradoxical reactions, short-term memory impairment	C	No	—
Baclofen	5–15 mg	10–60 mg	Drowsiness, sedation, withdrawal seizures or psychosis, constipation	B	No	—
Tetrahydrocannabinol	2.5 mg	5–10 mg	Headache, fatigue, dry mouth, dizziness, anxiety, depression, long-term cognitive complication in the pediatric population	A	No	—
Botulinum toxin	Variable	Variable	Variable by dose and injection site	B	No	—
Metoclopramide	5 mg	10–30 mg	Extrapyramidal side effects, cardiovascular side effects	B	No	—
Ondansetron	8 mg	8–24 mg	Transient abdominal pain	B	No	—
Pramipexole	0.125 mg	0.25–0.5 mg	Headache, nausea, vomiting, myalgia, fatigue	B	No	—

Level of evidence: A, two or more randomized placebo-controlled clinical trials; B, one randomized placebo-controlled clinical trial; C, case series or open-label studies.
Summary of the doses, side effects, and level of evidence of commonly used pharmacologic agents in TS.

TS - strategie farmakoterapie

- ▶ Léčbu zaměřit na nejvíce omezující příznak(y)
- ▶ **Cíl** = zmírnění projevů **x** ne jejich absolutní potlačení
CAVE: sedace a další vedlejší účinky léků
- ▶ Postupně zkoušet léky od nejméně rizikových
- ▶ Nevytvářet zbytečně složité kombinace léků
- ▶ Nevysazovat předčasně, pomalu titrovat do účinné dávky
Při hodnocení efektu počítat se spontánními remisemi



Kvíz

Co vidíme?



Co vidíme?



Co vidíme?



Kazuistiky