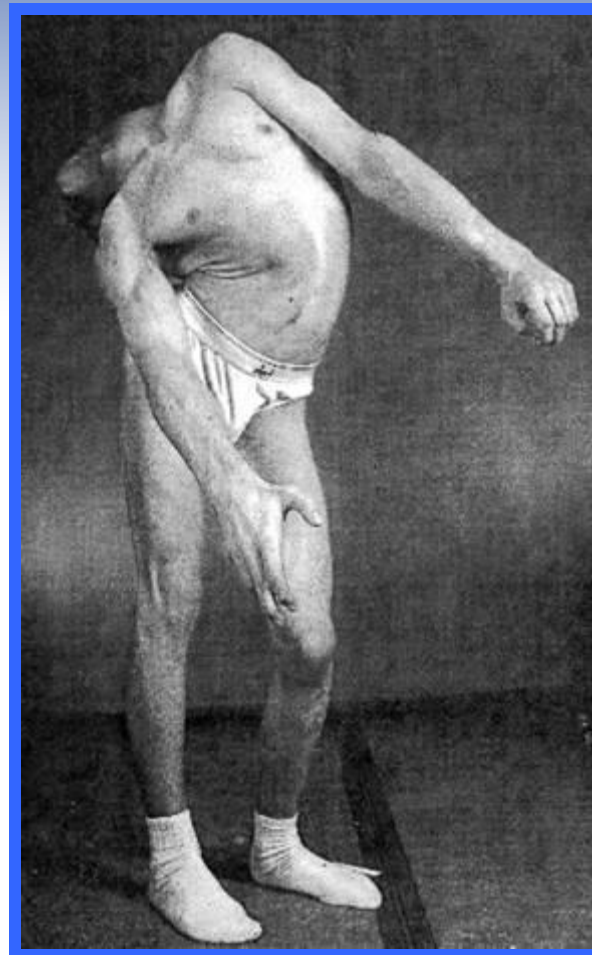


# Generalizált disztóniák diagnózisa és kezelése

Kovács Norbert  
PTE ÁOK Neurológiai Klinika  
Pécs

# Disztónia fogalma (2009)

- Nem egy entitás, hanem **szindróma**
- Akaratlan fázisos mozgásformák és/vagy
- Tartós, kóros izom-összehúzódáshoz társuló kóros testtartás jellemzi.





# Disztónia fogalma (2013)

- (1) a motoros tünetek és neurológiai jelek sokasága
- (2) a számos neurológiai szindróma gyűjtőneve.
- egy olyan mozgászavar, melyet tartós vagy intermittáló izom-összehúzódnások jellemeznek kóros, gyakran ismétlődő mozgásformákat vagy kényszertatást eredményezve.
- A disztóniás mozgások típusos mintázattal rendelkeznek, csavaró jellegűek és tremorszerű mozgással is társulhatnak.
- A disztóniát legtöbbször a mozgásindítás provokálja vagy pedig az aktív mozgás fokozza miközben az úgynevezett túlcsoordulásos izomaktiváció jelenségével társul



# Jellemző tünetek

---

- Akaratlagos mozgások: A disztóniát legtöbbször a mozgásindítás provokálja vagy pedig az aktív mozgás fokozza miközben az úgynevezett túlcsoordulásos izomaktiváció jelenségével társul
- Disztóniás tremor
- Túlcsoordulás jelensége
- Tükör disztónia
- Szenzoros trükkök (gestes antagonistes)



# Disztóniák csoportosítása (2009)

---

## Alapvetően 4 szempont szerint csoportosíthatjuk:

- Etiológia
- Tünetek megjelenésének ideje (életkor)
- Topográfia (az érintett testrészek szerint csoportosítás)
- Tünetek típusa

---

Geyer et al. The diagnosis of dystonia. Lancet Neurol, 2006:780-790

Albanese et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol. 2006:433-444



# Etiológia

## Primer dystonia

- Nincs egyéb tünet (csak disztónia és tremor)
- Agyi MRI normál
- Konvencionális labor vizsgálatok rendben

## Szekunder dystonia

- Más ok váltja ki

## Disztónia plusz

- Más tünet is jelen van
- Parkinsonismus: DRD, Lubag
- Myoclonus: MD



# Etiológia szerinti csoportosítás

## Primer disztóniák

- Egyéb neurológiai ok nem mutatható ki, tremoron kívül egyéb neurológiai tünet nincs
- Képalkotó vizsgálatok normálisak
- Konvencionális labor vizsgálatok normálisak

## Szekunder disztóniák

- Általában egyéb megbetegedés váltja ki a tüneteket
- Általában egyéb neurológiai tünet észlelhető (kivéve tardív diszkinézia, disztónia)



# Szekunder disztóniára utaló tünetek

- Exogén kiváltó okok az anamnézisben (pl. fejtrauma, encephalitis, kábítószer, perinatális hipoxia, stroke)
- Képkotó vizsgálatok abnormálisak
- Konvencionális labor vizsgálatok kórosak
- Tünetek megjelenésekor a disztónia nyugalomban is kifejezett (nemcsak mozgáskor)
- Atípusos megjelenés (pl. felnőttkorban alsó végtagokon kezdődik)
- Korán megjelenő beszédzavar, nyelészavar
- Hemidisztónia
- Egyéb neurológiai tünetek és kórjelek jelenléte (pl. ataxia, piramispálya lézió tünetei, epilepsziás roham, látászavar, demencia, mioklonus, izom hipotónia, izomatrófia, neuropátia, reflex eltérések, rigor, bradykinesia, malabszorpció, KF-gyűrű)
- Pszichogenitásra utaló jelek (pl. inkongruens érzészavar, változó tünettán)





# Szekunder disztóniák

- Heredodegeneratív betegségek: Huntington, SCA, Wilson, PKAN (Hallervoden-Spatz), E vitamin hiány, lizoszómális betegségek, aminosav-anyagcsere betegségek, mitokondriális megbetegedések, Lubag
- Gyógyszerek: antipszichotikumok, levodopa, dopamin-agonisták, Ca-csatorna blokkolók (flunarizin, cinnarizine), Cerucal
- Toxinok: Mangán, CO, metanol
- Perinatális károsodás: hypoxia, Kern-icterus
- Vaszkuláris: stroke, AV-malformáció
- Fertőzés: AIDS, SSPE, encephalitis, agytályog
- Tumor: agytumor, paraneoplázia
- Trauma: fej, cervikális gerinc, perifériás
- Mozgászavarokhoz társuló: PD, PSP, CBD, MSA, Tic-betegségek, epizódikus ataxia



# Topográfia szerinti csoportosítás

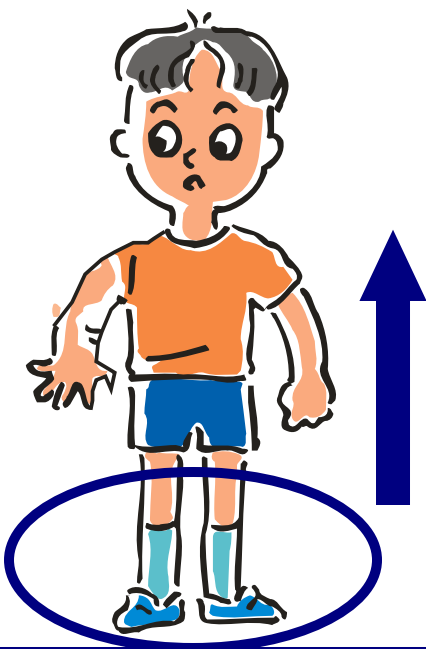
---

- Generalizált
- Szegmentális
- Hemidisztónia
- Multifokális
- Fokális

# Életkor szerinti csoportosítás

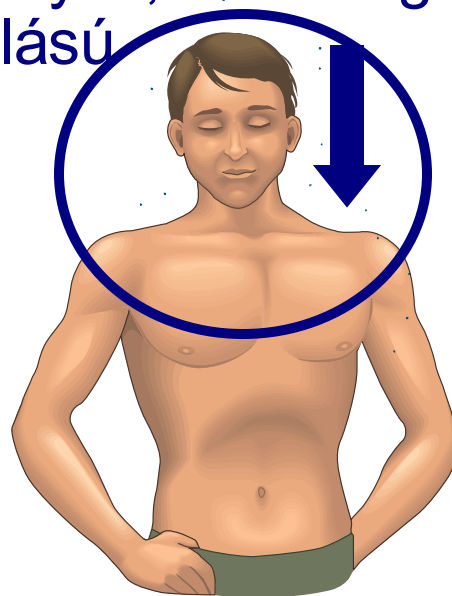
## Korai kezdetű disztóniák

- <20 év előtt induló tünetek
- Általában generalizált
- Alsó végtagon induló tünetek



## Késői kezdetű disztóniák

- >20 év kezdetű
- Általában fokális, szegmentális
- Arc, nyak, felső végtag indulású





# Tünetek szerinti csoportosítás

---

## Fix disztónia

- Nyugalomban is kifejezett
- Szkeletomuszkuláris deformitás

## Mobilis disztónia

- Kinetikus > nyugalmi
- EMG: burst aktivitás



# Disztónia klasszifikáció (2013)

**TABLE 3.** Proposed classification of dystonia

## Axis I. Clinical characteristics

### Clinical characteristics of dystonia

#### Age at onset

- Infancy (birth to 2 years)
- Childhood (3–12 years)
- Adolescence (13–20 years)
- Early adulthood (21–40 years)
- Late adulthood (>40 years)

#### Body distribution

- Focal
- Segmental
- Multifocal
- Generalized (with or without leg involvement)
- Hemidystonia

#### Temporal pattern

- Disease course
  - Static
  - Progressive
- Variability
  - Persistent
  - Action-specific
  - Diurnal
  - Paroxysmal

#### Associated features

##### Isolated dystonia or combined with another movement disorder

- Isolated dystonia
- Combined dystonia

##### Occurrence of other neurological or systemic manifestations

- List of co-occurring neurological manifestations

## Axis II. Etiology

### Nervous system pathology

#### Evidence of degeneration

#### Evidence of structural (often static) lesions

#### No evidence of degeneration or structural lesion

### Inherited or acquired

#### Inherited

- Autosomal dominant
- Autosomal recessive
- X-linked recessive
- Mitochondrial

#### Acquired

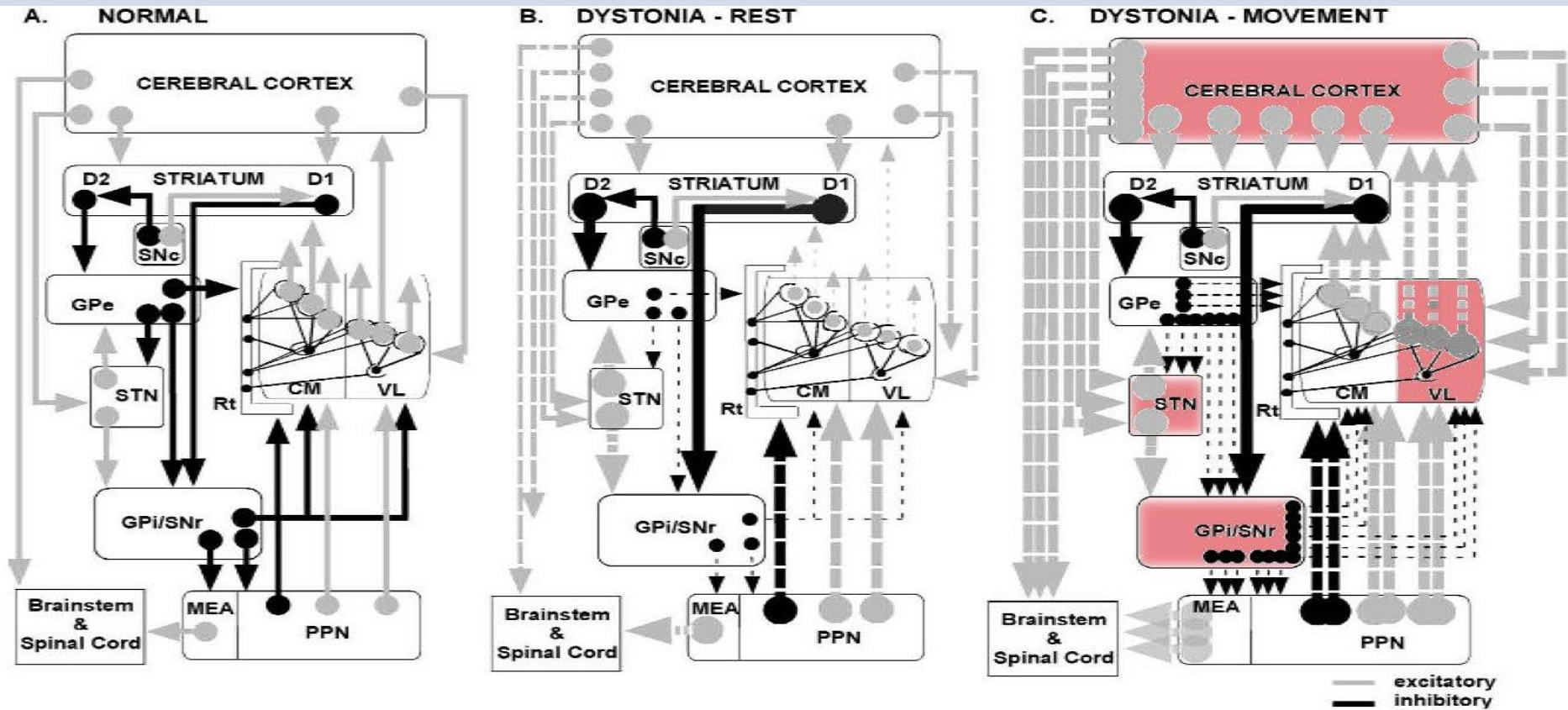
- Perinatal brain injury
- Infection
- Drug
- Toxic
- Vascular
- Neoplastic
- Brain injury
- Psychogenic

#### Idiopathic

- Sporadic
- Familial

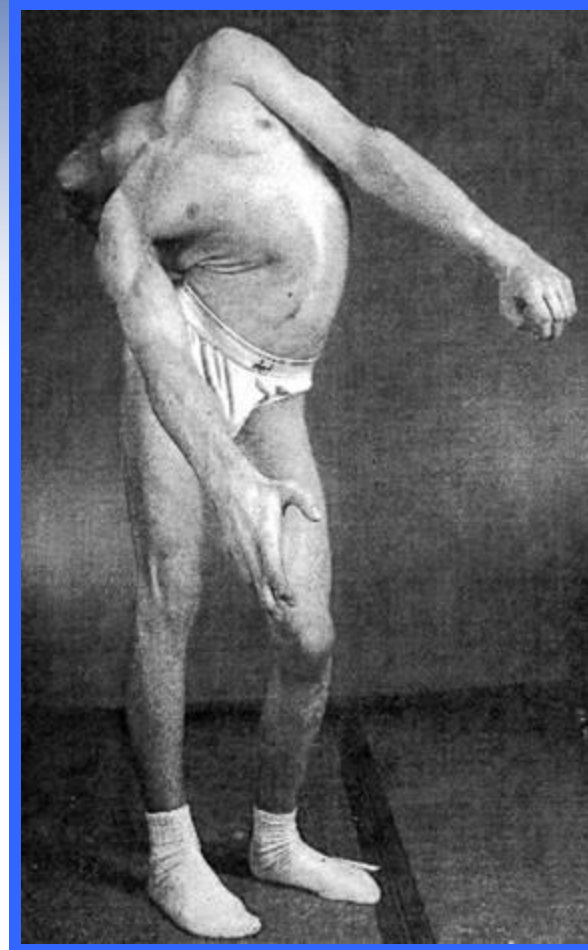
# Disztónia patofiziológiája

- Génhiba
- Kóros bazális ganglion működés
- Kóros szenzomotoros integráció



# Oppenheim disztónia

- Dystonia musculorum deformans
- 1-3/100.000, gyermekkori megjelenés
- Askhenazi zsidók
- Tünetek súlyossága változatos
- DYT-1, torzin A, ATPáz fehérje, pontos funkció nem ismert





# DOPA-reszponzív disztónia

- DYT-5 (Segawa-szindróma) és DYT-14
- Tyrosin-hydroxiláz hibája vagy alulműködése okozza
- Lehet recesszív és domináns a génhiba
- Általában gyermekkori, de felnőttkori forma is ismert
- Általában járászavar, a végtagok megkíméltek
- Diurnális ritmus a DYT-5-re jellemző lehet





# Dopa-responsiv dystonia

---



# DYT11 Mioklónus-Disztónia

---

1. Epsilon-sarcoglycan, dominánsan öröklődik
2. Dystonia Plusz Szindrómák egyike
3. Súlyos pszichiátriai tünetek:
  1. OCD
  2. Szorongás
  3. Depresszió
  4. Gyakori a suicidum!
4. Dystonia: generalizált
5. Myoclonusok: nem stimuláció szenzitív, generalizált
6. Esszenciális tremorszerű remegés



# DYT11 Mioklónus-Disztónia

---

2009 preop.



# DYT11 Mioklónus-Disztónia

---

2010 postop.



# DYT11 Mioklónus-Disztónia

---

1. Huma-pronol 3x40 mg –tremort javítja
2. Keppra 2x250 mg –myoclonust javítja
3. Rivotril 3x1 mg -tremor
4. Cipralex 1x20 mg -depresszió
5. Kétoldali GPi DBS -dystonia

BFM DRS 42 → 12 pontra javult

Hasonlóan az esszenciális tremorhoz,  
alkoholra jól reagál.

# Wilson-kór

- Rézanyagcsere zavar, genetikai meghatározás nehézkes
- 3/100.000
- Hepatikus, pszichiátriai és neurológiai tünetek keveredése
- Másodlagos tünetek: anaemia, szívritmuszavar, osteoporosis, polyarthrititis
- Kezelhető, ezért minden fiatal felnőttkori és gyerekkori mozgászavar esetén ki kell zárni)

Kayser-Fleischer gyűrű



„Vacuous smile”





# Wilson-kór kivizsgálása

- Kayser-Fleischer gyűrű: kezdeti szakban hiányozhat, neurológiai tünetek esetében 95%-ban jelen van, legtöbbször szabad szemmel is látható
- Se-cöruoplazmin <0.2 g/l (heterozigóta hordozók 20%-ban is pozitív!)
- Se- réz <100µg/dl (lehet normális is, fulmináns hepatitisben magasabb)
- 24 órás vizelet réz ürítés >100µg/24h (normál <50µg/24h)
- D-penicillinamin teszt: 2x500 mg adásást követően mért 24 órás réz ürítés, pozitív a teszt ha:
  - >1600 µg/24 óra
  - Az eredeti vizeletürítésnél több, mint 10x-re emelkedik
- Májbiopszia
  - Réz mennyiség > 250µg/g száraz súly (primer biliaris cirrhosisban is pos.)
  - Hisztológia: steatosis, cirrhosis, fibrosis, chr. Hepatitis
  - Rézfestés: pozitív, de nem minden nodulusban!
  - Elektromikroszkóp: mitokondrim és lizoszóma eltérések
- Koponya MRI: giant panda sign, talamuszban és pallidálisan hyperintens jelmenet
- Genetika: >250 mutáció, Mo: His1069Gln a leggyakoribb, compound heterozigóta



# Wilson

Table 2. A scoring system for the diagnosis of Wilson disease

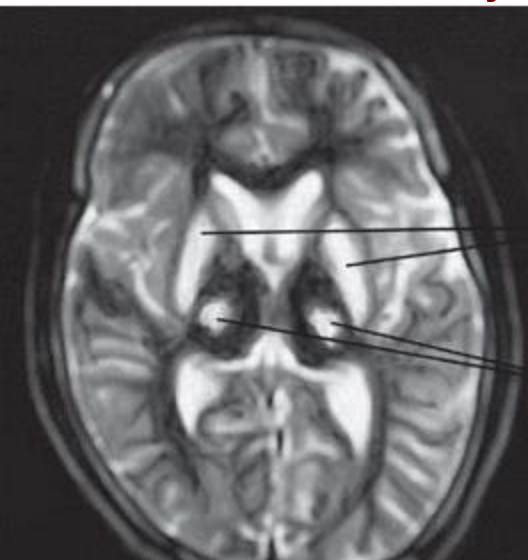
<i>Symptoms</i>	
KF-rings (slit lamp examination)	
Present	2
Absent	0
Neuropsychiatric symptoms suggestive of WD (or typical brain MRI*)	
Present	2
Absent	0
Coombs negative haemolytic anaemia (+ high serum copper)	
Present	1
Absent	0
<i>Laboratory tests</i>	
Urinary copper (in the absence of acute hepatitis)	
Normal	0
1–2x ULN	1
> 2x ULN	2
Normal, But > 5x ULN one day after challenge with 2 × 0.5 g D-penicillamine	2
Liver copper quantitative (**)	
Normal	–1
Up to 5x ULN	1
> 5x ULN	2
Rhodanine pos. hepatocytes (only if quantitative Cu measurement is not available)	
Absent	0
Present	1
Serum ceruloplasmin (nephelometric assay, normal: > 20 mg/dL***)	
Normal	0
10–20	1
< 10	2
<i>Mutation analysis</i>	
Disease causing mutations on both chromosomes	4
Disease causing mutations on one chromosome	1
No disease causing mutation detected	0
Total score (not available: scores 0)	
Assessment of the WD-diagnosis score	
4 or more: diagnosis of Wilson disease highly likely	
2–3: diagnosis of Wilson disease probable, do more investigations	
0–1: diagnosis of Wilson disease unlikely	



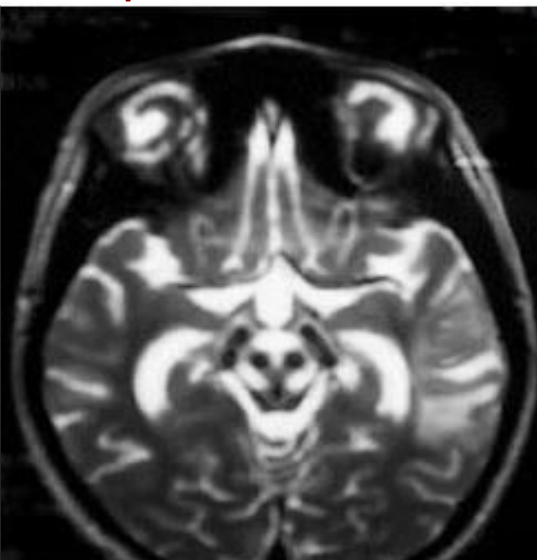
# Wilson-kór

## Kezelés

- Étrend
- D-penicillinamin (Metalcaptase) 20mg/kg/nap 3-4x
- Trientin (Syprine) napi 1-1.5 g, 2-4x
- Cink-acetát és cink-szulfát (Wilsin, Galzin) napi 150 mg, 3x
- Májtranszplantáció



Pallidális és thalamikus gliosis- hyperintenzitás



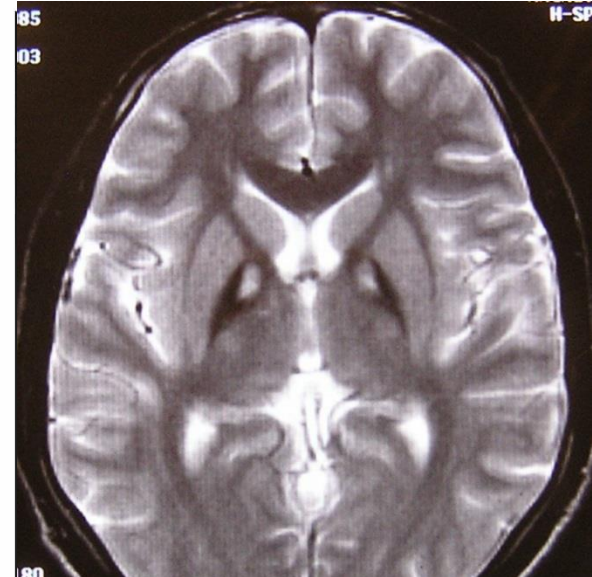
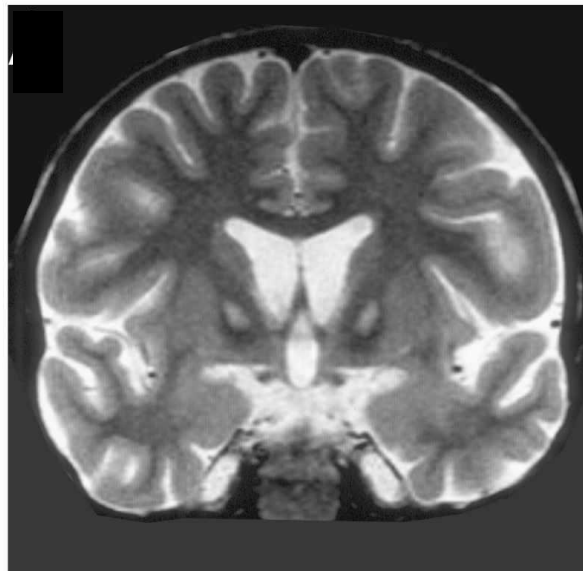
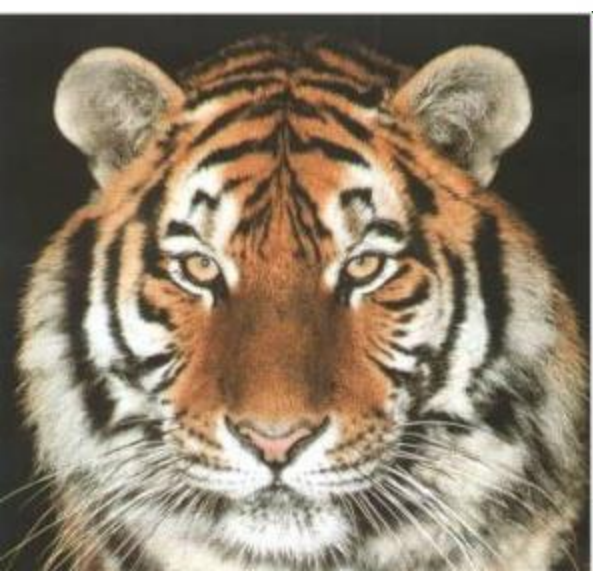
Óriás panda jel





# NBIA

- Pantotenat-kináz (PANK-2) → vas lerakódás, **PKAN**
- Piramis pálya károsodás, mozgászavar és demencia
- Dysphagia: corticobulbaris érintettség
- Ritkábban epilepszia és optikus lézió
- Késői gyermekkor és fiatal felnőttkorban
- Koponya MRI: eye of the tiger sign:  
hyperintenz anteromediális GP (gliosis, neurondegeneráció jele), amit hypointenz gyűrű vesz körül (vas lerakódás)





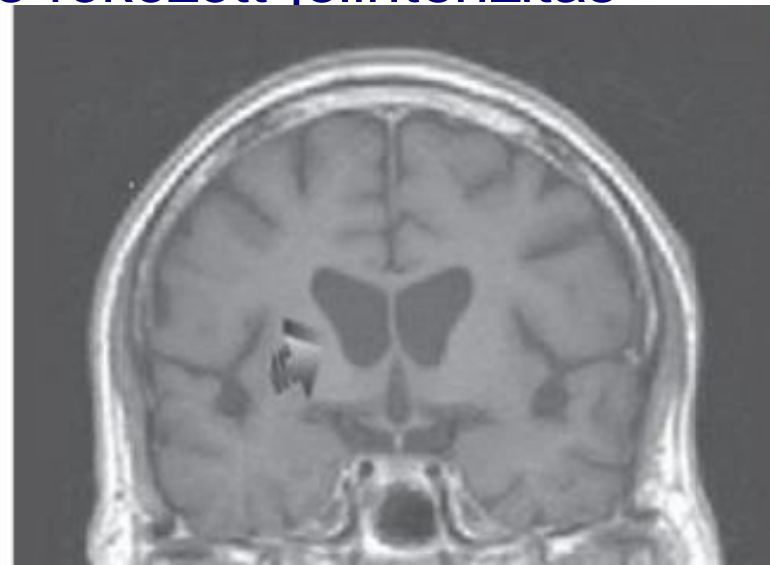
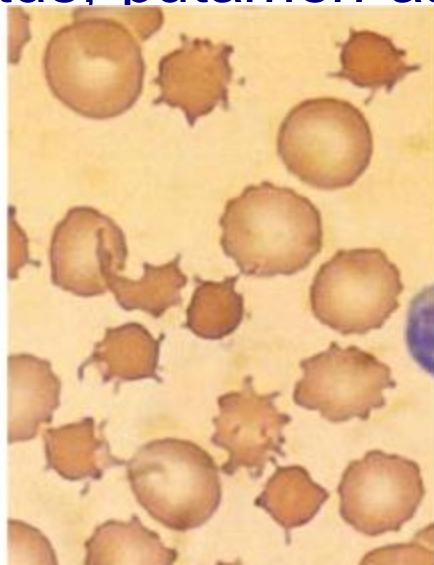
# Hallervorden-Spatz betegség

---



# Neuroacanthocytosis

- Heterogén: HDLD-2, abetalipoproteinaemia, McLeod
- Személyiség változás, mozgászavar, ataxia, szubkortikális demencia, epilepszia és axonális neuropátia
- Orolinguinalis dyskinesis és dysphagia nagyon súlyos lehet
- Acanthocyták észlelhetők a vérkenetben
- Labor: CK és májenzimek emelkedettek lehetnek
- MR: caudatus, putamen atrófia és fokozott jelintenzitás





# Neuroacanthocytosis

---



# Tardív diszkinézia, -disztónia

- Dopamindepletáló, antipszichotikus gyógyszerek, de amfetamin, SSRI (fluoxetin), MAOI, TCA és metoclopramid is kiválthatja
- Genetikai tényezők (DRD2, DRD3, DAT és MnSOD)
- Bizonyos emberek superszenzitívek: Schizophrenia, magzati alkohol szindróma, akár 1 tableta is kiválthatja
- Akut: akathisia, akut disztónia, hiperkinetikus diszkinetikus tünetek, főleg nőkben és idősebbekben alakul ki
- Krónikus: potens szerek, időtartam
- Kezelés:
  - Primer prevenció
  - Atípusos antipszichotikumokra váltás
  - Benzodiazepin
  - Mély agyi stimuláció



# Tardive status dystonicus

---

At admission (December, 2009)

After sedation (January, 2010)

---

Mariotti, Fasano et al. *Mov Disord* 2007;22(7):963-968

Balás, Kovács, Hollódy. *Mov Disord* 2006;21(1):82-85



# Tardive status dystonicus

Postoperative (3 months)

	BFM-DRS	DDS
2009 October	26	11
2009 December (at admission to Dept. of Neurology)	81	22
2010 January (before DBS implantation)	108	28
2 weeks postoperatively	42	18
1 month postoperatively	18	6
2 months postoperatively	14	4
3 months postoperatively	6.5	3
1 year postop	3.5	<sup>32</sup> 2





# Agykárosodáshoz társuló disztónia

- Post-stroke, perinatális károsodás
- Gyakran „fix” tünettán →nyugalomban is súlyos tünetek, deformitások
- Gyakran jelenik meg fájdalom
- A noxa után pár nap – hónap alatt alakul ki, majd stagnál, nem mutat további progressziót
- Nincs specifikus kezelés
- Kimenetele rosszabb a primer disztóniákhoz viszonyítva, paresis és egyéb neurológiai tünet ronthatja az életminőséget
- Spaszticitás esetében baclofen, clonazepam alkalmazása kedvező lehet



# Disztónia kivizsgálása

- **Anamnézis:** antipszichotikus kezelés, családi anamnézis
- **Koponya (és C-gerinc) MRI :** szekunder okok igazolása
- **Labor:** CK, májfunkció
- **Szemészet:** KF-gyűrű, retinitis pigmentosa
- **Wilson-kór irányú kivizsgálás** (se-cöruroplazmin, 24 órás vizeletgyűjtés, D-penicillinamin-teszt, szemészet, MRI)
- **Levodopa-tesztelés:** DOPA-reszponzív disztónia
- **Kenet:** neuroakantocitózis
- **MEP:** piramislézió (Hallervorden-Spatz)
- **ENG:** axonális neuropathia (neurocantocytosis)
- **Májbiopszia:** Wilson-kór gyanúja esetében,  $>250 \mu\text{g}$
- **Videó-felvétel** (tünetek és a progresszió dokumentálása)
- **Genetika**

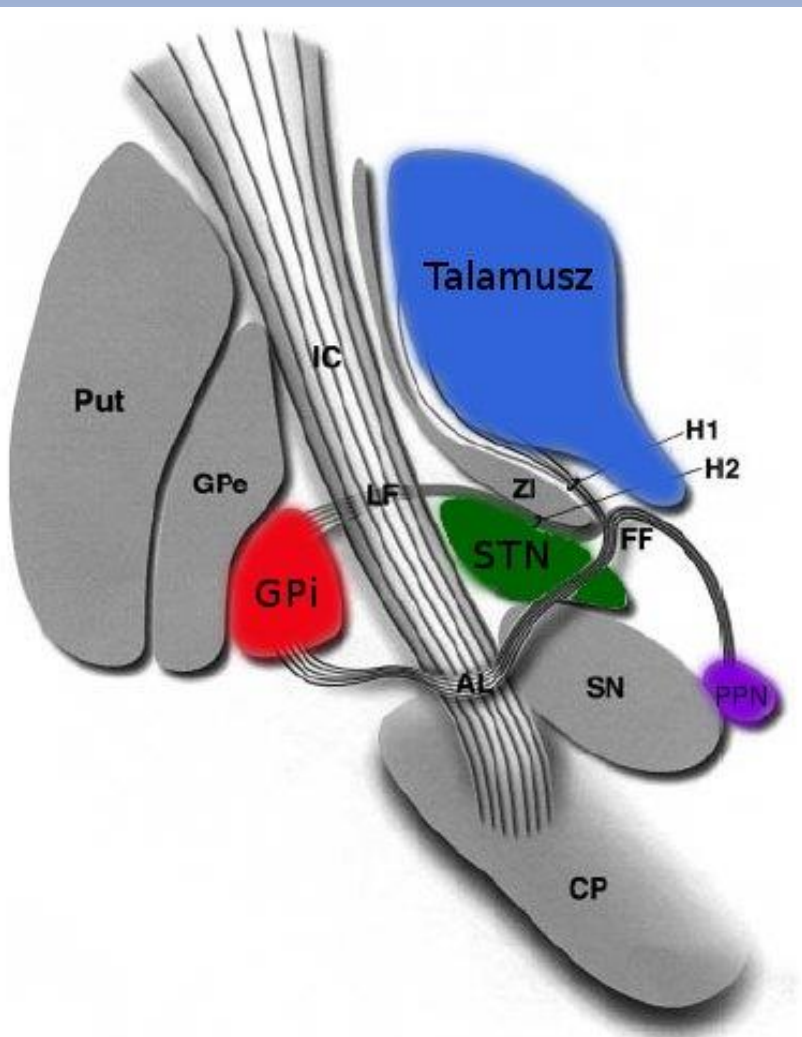


# Gyógyszeres kezelés

- **Levodopa:**
  - alacsony dózis (akár napi 200+50 mg, 3-4x), nem okoz fluktuációt, diszkinéziát
- **Antikolinerg gyógyszerek**
  - Trihexyphenydil (Artane) napi 6-10 mg, 3-4x
  - Biperiden (Akineton) napi 10-16 mg, 3x
  - Metixen (Tremaril) napi 7-10 mg, 3-6x
- **Benzodiazepinek** (clonazepam, napi 3-8 mg, 2-3x)
- **Dopamin depletáló gyógyszerek**
  - Tetrabenazin (Xenazine) napi 25-400 mg, 2-4x
- **Izomrelaxáns**
  - Baclofen (Lioresal) napi 40-120 mg, 3-4x po., de intratekálisan is!
- **Antiepileptikumok**
- **Antipszichotikumok (?)**
- **Gyógytorna**



# Idegsebészeti célpontok



## Talamusz

Vim: tremor

Voa, Vop: tremor, dystonia (?)

Nucl. A: epilepszia (?)

CM: epilepszia (?)

CM+Pf: Guilles de la Tourette (?)

## Globus pallidus p. interna (GPi)

Dystonia

GTS (?)

PD

## N. subthalamicus (STN) stimuláció

PD

Dystonia (?)

Epilepszia (?)

PPN: PD tartási instabilitás (?)



# MRCTs for dystonia

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Bilateral Deep-Brain Stimulation of the Globus Pallidus in Primary Generalized Dystonia

Marie Vidailhet, M.D., Ph.D., Laurent Vercueil, M.D., Jean-Luc Houeto, M.D., Ph.D., Pierre Krystkowiak, M.D., Alim-Louis Benabid, M.D., Ph.D., Philippe Cornu, M.D., Christelle Lagrange, Ph.D., Sophie Tézenas du Montcel, M.D., Ph.D., Didier Dormont, M.D., Ph.D., Sylvie Grand, M.D., Ph.D., Serge Blond, M.D., Olivier Detante, M.D., Bernard Pillon, Ph.D., Claire Ardouin, Ph.D., Yves Agid, M.D., Ph.D., Alain Destée, M.D., and Pierre Pollak, M.D., Ph.D., for the French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group\*

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Pallidal Deep-Brain Stimulation in Primary Generalized or Segmental Dystonia

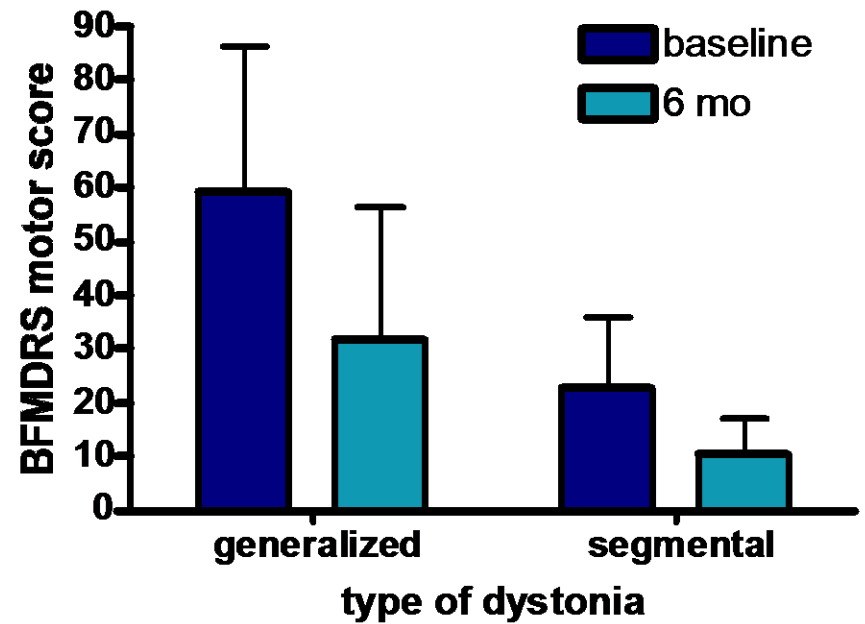
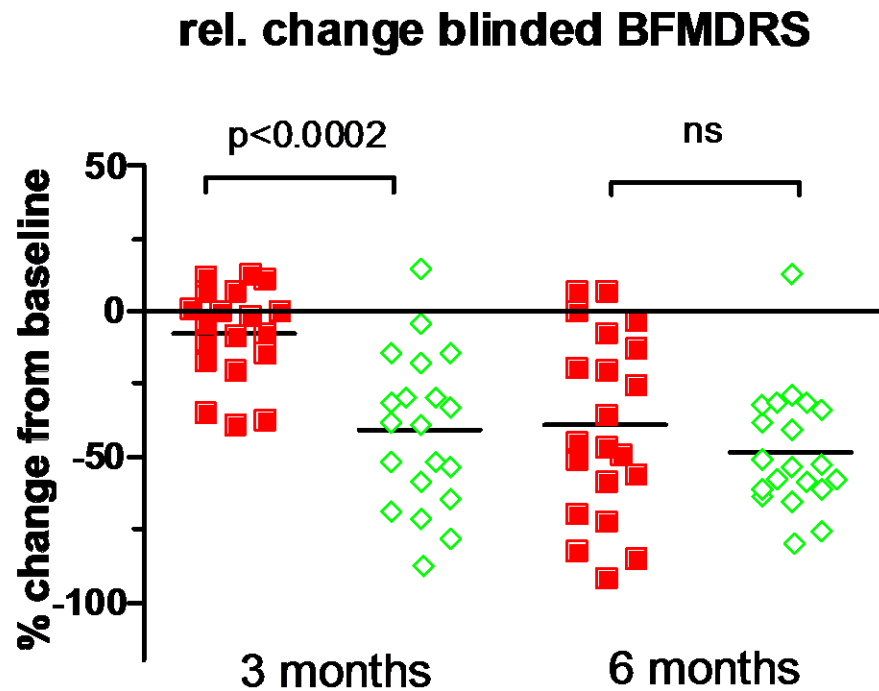
Andreas Kupsch, M.D., Reiner Benecke, M.D., Jörg Müller, M.D., Thomas Trottenberg, M.D., Gerd-Helge Schneider, M.D., Werner Poewe, M.D., Wilhelm Eisner, M.D., Alexander Wolters, M.D., Jan-Uwe Müller, M.D., Günther Deuschl, M.D., Marcus O. Pinski, M.D., Inger Marie Skogseid, M.D., Geir Ketil Roeste, M.D., Juliane Vollmer-Haase, M.D., Angela Brentrup, M.D., Martin Krause, M.D., Volker Tronnier, M.D., Alfons Schnitzler, M.D., Jürgen Voges, M.D., Guido Ninkhah, M.D., Ph.D., Jan Vesper, M.D., Markus Naumann, M.D., and Jens Volkmann, M.D., for the Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group\*

- Bilateral GPi DBS (22), all primary dystonia
- 0, 3, 6, months
- BFMDRS: -55%, disability -44%
- Number of responders: 82%

- 40 patients (20 turned off, 20 turned on)
- 3 months: placebo effect vs. stimulation
- Number of responders: 85%



# GPi DBS disztóniában





# Prognosztikai tényezők

- **Fiatal életkor**
  - **Etiológia (primary > secondary)**
  - **Megjelenés „mobilis dystonia” > tónusos dystonia**
  - **DYT-1 génhiba (?)**
- 
- **MRI abnormality (T2/FLAIR)**
  - **Szkeletomuszkuláris deformitás**
  - **Szociokulturális izoláció**

**Azonban nincs preoperatív teszt, ami egyénre szabott prognózist tenne lehetővé!**



# Mély agyi stimuláció

---

- 7 évnél idősebb gyermekek és a felnőttek esetében végezhető
- Célszerű korán, az ortopédiai és szociális szövődmények megjelenése előtt operálni.





# Cervicalis dystonia

---



# Cervicalis dystonia

---



# Blepharospasmus

---

Born: 1941

Blepharospasm:  
1992

Botulinum toxine  
lost efficacy  
in 2006

Bilateral GPi DBS  
in 2007



# Blepharospasmus

---

Born: 1941

Blepharospasm:  
1992

Botulinum toxine  
lost efficacy  
in 2006

Bilateral GPi DBS  
in 2007



# Primer Fokális Disztónia

---

● 2009 preop



# Primer Fokális Disztónia

---

● 2010 postop



# Status dystonicus és kezelése

---



---

Mariotti, Fasano et al. *Mov Disord* 2007;22(7):963-968  
Balás, Kovács, Hollódy. *Mov Disord* 2006;21(1):82-85



# Status dystonicus és kezelése

Kb. 3 hét

Kb. 3 hó

- Akut, életveszélyes állapot
- Tüneti kezelés: ITO, szedáció, gépi lélegeztetés
- Kétoldali idegsebészeti beavatkozás (lézió vagy DBS), ritkábban ITB (intratekális baclofen pumpa)

---

Mariotti, Fasano et al. Mov Disord 2007;22(7):963-968

Balás, Kovács, Hollódy. Mov Disord 2006;21(1):82-85



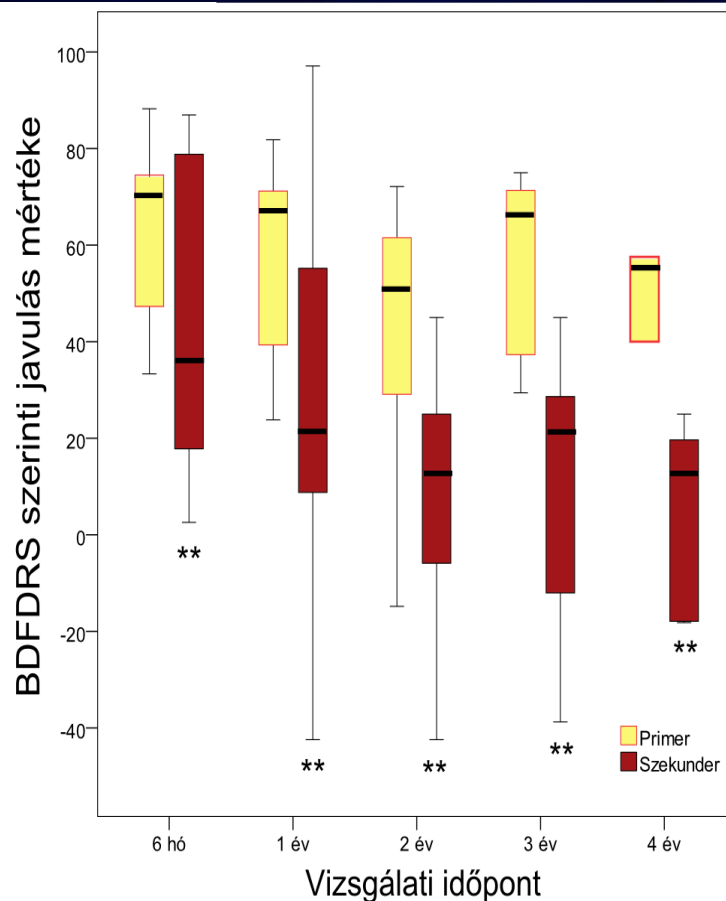
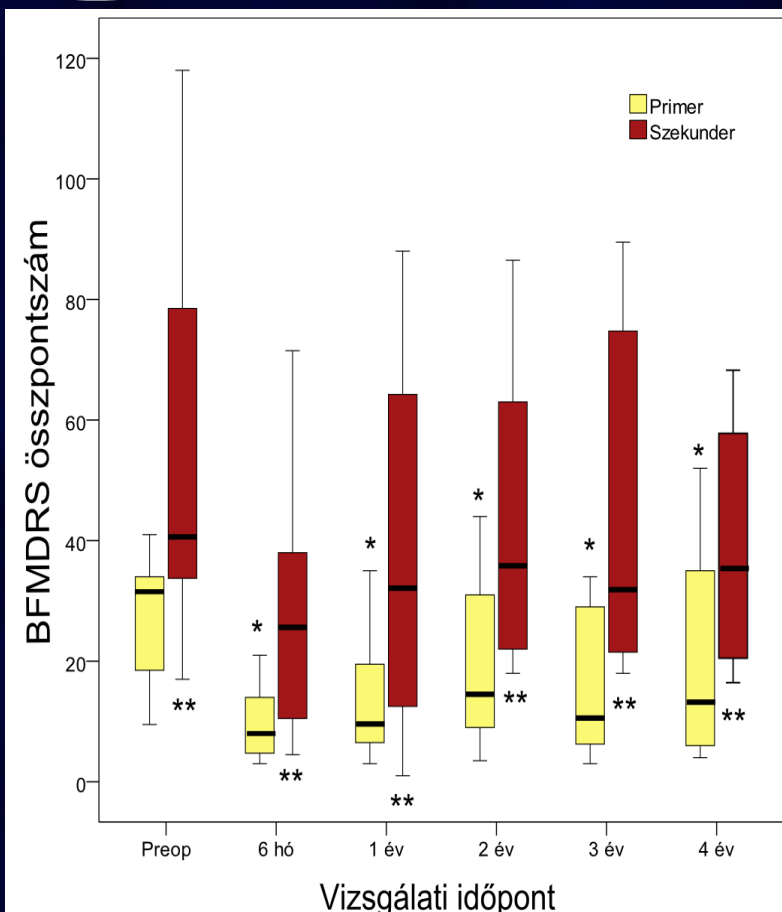


# Pécsi tapasztalatok: Módszerek

- 40 disztóniás beteg
- Életkor:  $43.7 \pm 17.7$  év
- Nem: 22 férfi, 18 nő
- Betegségtartam:  $16.1 \pm 9.3$  év
  
- Etiológia: 24 primer, 16 szekunder (JCP, post-stroke, tardív, Hallervorden-Spatz betegség, mioklonus-disztónia, örökletes süketséggel járó disztónia, agytörzsi cavernosus hemangioma)
  
- Topográfia: 24 generalizált, 12 szegmentális, 4 hemidystonia
  
- Műtéti célpontok: Gpi- 36 (4 egy oldali), Vim:2, egyoldali STN, Voa, Vop: 1, 1 betegnél jobb pallidotómia, bal Gpi stimuláció



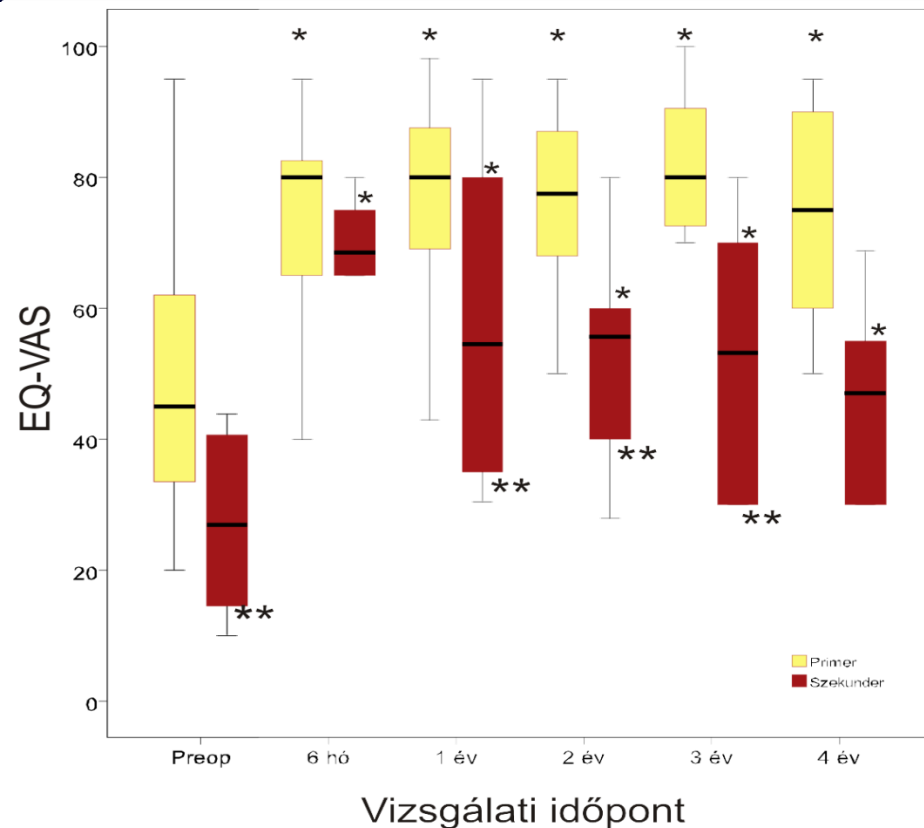
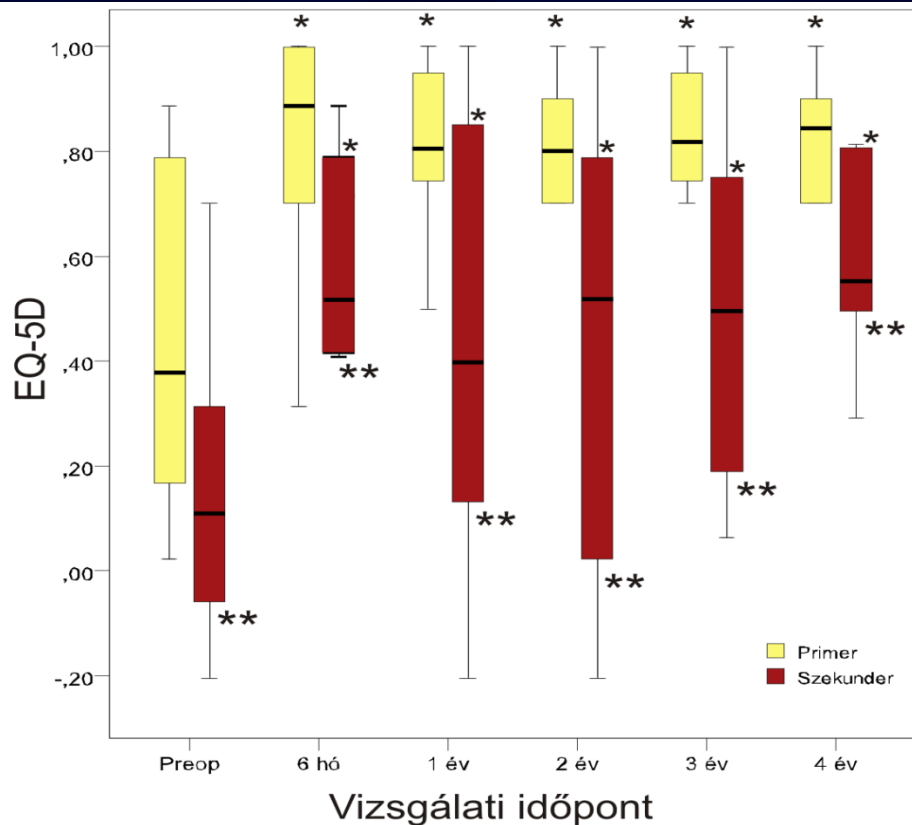
# Eredmények: Súlyosság



- **Primer: szignifikáns** javulás 6 hónap múlva 70,9%-os javulás, 1 év múlva kissé romlott, de tartós maradt.
- **Szekunder: nem szignifikáns** a preop. állapothoz képest.



# Eredmények: Életminőség



- Primer: 0.378 pontról fél év alatt 0.880 pontos javulás következett be, követési időszakban tartósnak bizonyult
- Szekunder: 0.110-ről 0.515-re, követési időszakban tartós



# Eredmények: Terápiás válasz

## ● Terápiás válasz meghatározása:

- BFMDRS:

- **primer** disztónia esetén: **83.3%** (21/24),

- **szekunder** disztónia esetén: **37.5%** (6/16)

- EQ-5D:

- **primer** disztónia **70,8%**,

- **szekunder** disztónia: **50.0%** (tökéletes egészségi állapot 4 esetben)



# Köszönetnyilvánítás

## Neurológusok

Komoly, Sámuel  
Kovács, Norbert  
Nagy, Ferenc  
Janszky, József  
Aschermann, Zsuzsanna

## Neuropszichológus

Karádi, Kázmér

## Idegsebészek

Dóczi, Tamás  
Balás, István  
Llumiguano, Carlos





# További információ

---

Kovács N, Balás I, Llumiguano C, Aschermann Z, Bóné B, Tasnádi E,  
Nagy F, Janszky J, Dóczy T, Varga D, Hollódy K, Karádi K,  
Illés Z, Komoly S.

## **Mély agyi stimuláció a disztónia kezelésének egy új perspektívája**

*Gyermekorvos továbbképzés*

<http://neurology.hu/publications/index.html>