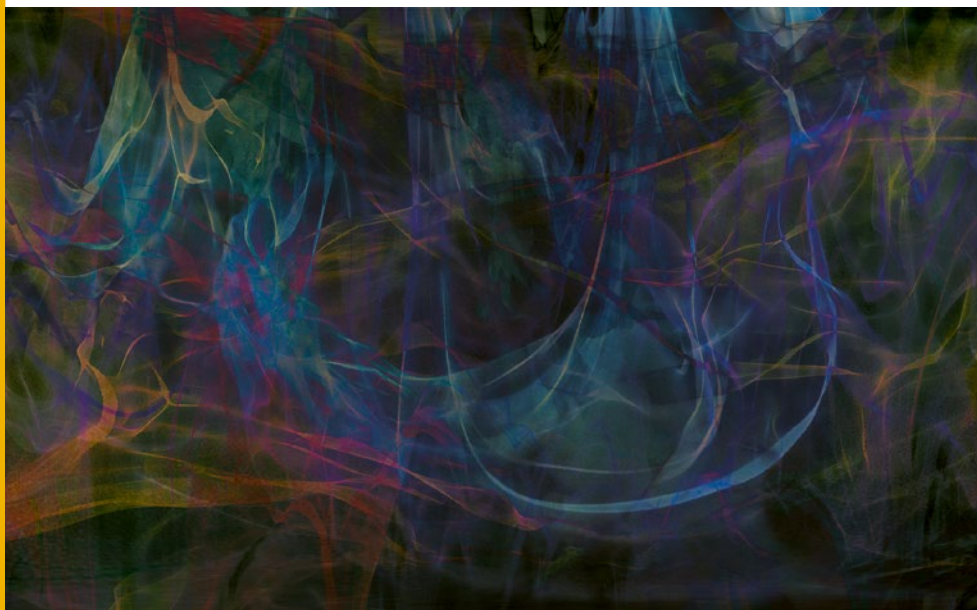


MUDr. Matej ŠKORVÁNEK, PhD.

DYSTÓNIE A DYSTONICKÉ SYNDRÓMY

RECENZENT prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.



Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



MUDr. Matej ŠKORVÁNEK, PhD.

DYSTÓNIE A DYSTONICKÉ SYNDRÓMY

recenzent: prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.

Vydané s podporou spoločnosti Lundbeck



PREDSLOV

Začiatok histórie dystónie pochádza z 19. storočia, kedy Sir Charles Bell ako prvý popísal grafospazmus „writers cramp,“ prvé opisy generalizovanej dystónie sú z konca 19. a začiatku 20. storočia od Gowersa a Destaraca, pojem dystónia sa viaže k roku 1911, kedy ho Oppenheim použil na označenie zvýšeného svalového tonusu. Z hľadiska klasifikácie dystónie je prelomový rok 1976, kedy počas First international symposium on dystonia bol predložený návrh klasifikácie dystónie podľa etiológie (Fahn a Eldridge) a na základe telesnej distribúcie (Mardsen, Harrison a Brundey). V posledných rokoch však pribudli nové poznatky v oblasti etiopatogenézy, neuroanatómie aj klinických prejavov dystónie, ktoré staršie klasifikácie nezahŕňali a preto v roku 2013 došlo k zásadnejšej revízii klasifikácie expertnou medzinárodnou skupinou Movement disorders Society (Albanese), ktorá delí dystónie v dvoch osiach – podľa klinických charakteristík a etiológie. Snahou tejto novej klasifikácie bolo lepšie zohľadniť klinické potreby vyplývajúce z diagnostického testovania, určovania ďalšej prognózy pacienta a vedenia jeho liečby.

Zorientovať sa v tejto náročnej problematike a sledovať nové zmeny nie je v každodennej praxi jednoduché. Dystonické syndrómy predstavujú rozsiahlu, heterogénnu skupinu ochorení. Dystónia môže byť izolovaným prejavom daného ochorenia, môže byť kombinovaná s inými extrapyramídovými prejavmi alebo inými neurologickými a systémovými prejavmi.

A práve cieľom práce k špecializačnej skúške a následne tejto knižky bolo podať čitateľovi stručný a hlavne jasný prehľad ako postupovať v diagnostike, diferenciálnej diagnostike a liečbe dystónií. Práca ponúka aktuálne pohľady na charakteristiku a delenie dystónií, detailný popis klinických fenotypov jednotlivých dystonických ochorení a aktuálne možnosti v genetickej diagnostike, diferenciálnej diagnostike a liečbe dystonických syndrómov.

Autor sa snažil pri každom ochorení zdôrazniť to najdôležitejšie čo je potrebné si všímať a „vidieť“ to čo na pacientovi vidíme. A práve na to má autor mimoriadny cit, ktorý by ale nestačil, keby k tomu nemal aj potrebné vedomosti. Preto mnohokrát vidí to, čo iní nevidia. Odkazom do každodennej praxe je upozornenie na potrebu myslieť v prvom rade na liečiteľné príčiny dystónie, napr. Wilsonovu chorobu, dystóniu asociovanú s hypermanganeziémiou, dopa-responzivnú dystóniu, pretože v súčasnosti máme a otvárajú sa nám nové možnosti liečby pacientov s dystóniou, ale táto liečba si vyžaduje najskôr správnu diagnózu.

Cenným prínosom práce je vlastná obrazová dokumentácia pri prezentácii pacientov z autorovho súboru, čím preukázal, že aj napriek mladému veku patrí k vyzretým osobnostiam v oblasti „movement disorders“, o čom svedčí aj jeho publikačná aktivita, citačné ohlasy na jeho práce a akceptácia medzinárodnou komunitou. A má ešte jednu cennú vlastnosť, vždy sa rád o svoje skúsenosti podelí a nikdy neodmietne radu, keď ho o to kolegovia požiadajú.

Bola som nielen autorovým školiteľom v rámci špecializačného štúdia, ale aj školiteľom v doktorandskom štúdiu, ktoré úspešne ukončil a viesť ho bolo pre mňa potešením. Jeho nadšenie pre prácu, ktorej sa venuje, je neobvyklé a držať krok s jeho aktivitou je niekedy dosť náročné. Už dnes má množstvo nových plánov, pri realizácii ktorých ho budem určite rada podporovať.

prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.

OBSAH

PREDSLOV	3
ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK	6
1. DEFINÍCIA A CHARAKTERISTIKA DYSTÓNIE	9
2. HISTÓRIA A DELENIE DYSTÓNII	10
3. DIAGNOSTICKÝ PRÍSTUP K PACIENTOVI S DYSTÓNIU	14
3.1 Diagnostický prístup podľa starej klasifikácie	14
3.2 Diagnostický prístup podľa novej klasifikácie	15
4. PATOFYZIOLÓGIA DYSTÓNIE	17
4.1 Patofyziologické mechanizmy dystónie	17
4.2 Funkčná neuroanatómia dystónie	19
5. IZOLOVANÉ DYSTÓNIE	22
5.1 Izolovaná cervikálna dystónia	23
5.2 Izolované kraniálne dystónie	25
5.2.1 Idiopatický (izolovaný) blefarospazmus	26
5.2.2 Oromandibulárna a linguálna dystónia	27
5.2.3 Spazmodická dysfónia a dystonický stridor	27
5.3 Grafospazmus a iné profesionálne dystónie	28
5.4 Izolovaná generalizovaná dystónia	30
5.4.1 DYT1 – Dystónia asociovaná s mutáciou v gène TOR1A	30
5.4.2 DYT6 – Dystónia asociovaná s mutáciou v gène THAP1	32
5.4.3 Nové identifikované genetické formy izolovanej dystónie	33
5.5 Liečba izolovaných dystónií	35
5.5.1 Farmakologická liečba dystónie	36
5.5.2 Chemická denervácia botulotoxínom	37
5.5.3 Chirurgická liečba dystónie	41
6. DYSTÓNIA KOMBINOVANÁ S INÝMI EXTRAPYRAMIDOVÝMI ALEBO SYSTÉMOVÝMI PREJAVMI	44
6.1 Kombinované dystónie bez štrukturálnej lézie alebo dôkazu degenerácie mozgu	44
6.1.1 Dopa-responzívna dystónia (Segawa) – DYT5/DYT14	45
6.1.2 Myoklonická dystónia	49
6.1.3 Dystónia-parkinsonizmus s rýchlym nástupom (Rapid-onset dystonia parkinsonism) – DYT12	53
6.1.4 Young-onset dystónia parkinsonizmus – DYT16	54
6.1.5 Syndróm deficiencie dopamínového transportéru (SLC6A3)	54
6.1.6 Polieková dystónia	55
6.1.7 Funkčná (psychogénna) dystónia	57

6.2	Kombinovaná dystónia asociovaná s degeneratívnymi zmenami mozgu	59
6.2.1	Neurodegenerácia asociovaná s akumuláciou železa v mozgu	59
6.2.2	Dystónia asociovaná s akumuláciou mangánu v mozgu	70
6.2.3	Wilsonova choroba	71
6.2.4	Neuroakantocytózy	73
6.2.5	Degeneratívny parkinsonizmus	77
6.2.6	Huntingtonova choroba	91
6.2.7	Spinocerebellárne ataxie	93
6.3	Kombinované dystónie asociované so štrukturálnym poškodením mozgu	96
6.3.1	Detská mozgová obrna	96
6.3.2	Vaskulárne podmienená dystónia	98
6.3.3	Dystónia asociovaná s tumormi	98
6.3.4	Postinfekčná dystónia	98
6.3.5	Autoimunitné a demyelinizačné ochorenia	99
6.3.6	Posttraumatická dystónia	102
6.3.7	Metabolické ochorenia	104
7.	PAROXYZMÁLNE DYSKINÉZY	105
7.1	Paroxyzmálne kinezigénne dyskinézy	105
7.2	Paroxyzmálne non-kinezigénne dyskinézy	107
7.3	Paroxyzmálne ponámahové dyskinézy	108
8.	ZÁVER	111
	LITERATÚRA	112

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK

AD	autozomálne dominantný
ADEM	akútna disseminovaná encefalomyelitída
ADHA	autozomálne dominantné hereditárne ataxie
ADR	akútne dystonické reakcie
AFP	alfa fetoproteín
AIDS	acquired immune deficiency syndrome
ANA	antinukleárne protilátky
AR	autozomálne recesívny
ARHA	autozomálne recesívne hereditárne ataxie
AT	ataxia teleangiectazia
AV	artériovenózna
BG	bazálne gangliá
BNT	botulínový neurotoxín
BoNT	botulotoxín
BPAN	beta-proppeler protein asociovaná neurodegenerácia
BT	botulotoxínový komponent
CBD	kortikobazálna degenerácia
CD	cervikálna dystónia
CK	kreatínkinéza
CT	počítačová tomografia
DaT	dopamínový transportér
DBS	hlbková mozgová stimulácia
DK	dolná končatina
DMD	Dystonia musculorum deformans
DMO	detská mozgová obrna
DRD	dopa-responzívna dystónia
EEG	elektroencefalografia
FA	Friedreichova ataxia
FAHN	FA2H asociovaná neurodegenerácia
FHD	fokálna dystónia ruky
fMRI	funkčná magnetická rezonancia
FPH	funkčné poruchy hybnosti
GP	globus pallidus
GPI	globus pallidus internus
GTD	generalizovaná torzná dystónia
HDL2	Huntington's disease like 2
HCh	Huntingtonova choroba
HIV	human immunodeficiency virus

HK	horná končatina
CHAc	choreoakantocytóza
IB	idiopatický blefarospazmus
IBZM	iodobenzamide
INAD	infantilná neuroaxonálna dystrofia
LTD	fenomén dlhodobej depresie
LTP	fenomén dlhodobej potenciácie
MD	myoklonická dystónia
MEP	motorické evokované potenciály
MIBG	metaiodobenzylguanidine
MLS	McLeodov syndróm
MPAN	neurodegenerácia asociovaná s mitochondriálnym membránovým proteínom
MRI	magnetic resonance imaging
MSA	multisystémová atrofia
NA	neuroakantocytózy
NBIA	neurodegenerácia asociovaná s akumuláciou železa v mozgu
NCMP	náhla cievna mozgová príhoda
NMO	neuromyelitis optica
OMD	oromandibulárna dystónia
PED	paroxyzmálne ponámahové dyskinézy
PET	pozitrónová emisná tomografia
PCH	Parkinsonova choroba
PKAN	neurodegenerácia asociovaná s pantotenát kinázou
PKD	paroxyzmálne kinezigénne dyskinézy
PLAN	PLA2G6 asociovaná neurodegenerácia
PNKD	paroxyzmálne nonkinezigénne dyskinézy
PSP	progresívna supranukleárna obrna
RDP	rapid-onset dystónia-parkinsonizmus
SCA	spinocerebellárne atrofie
SD	spazmodická dysfónia
SENDA	statická encefalopatia v detstve s neurodegeneráciou v dospelosti
SLE	systémový lupus erythematosus
SM	sclerosis multiplex
SN	substantia nigra
SPECT	jednofotónová emisná tomografia
SS	Sjögrenov syndróm
SSEP	somatosenzorické evokované potenciály
TIA	tranzitórny ischemický atak
VIM	ventrálne intermediálne jadro thalamu

1. DEFINÍCIA A CHARAKTERISTIKA DYSTÓNIE

Dystónia bola historicky definovaná ako syndróm charakterizovaný protrahovanou, resp. trvalou kontrakciou jednej alebo niekoľkých svalových skupín, ktoré spôsobujú krútenie a opakované pohyby alebo abnormálne postavenie postihnutých častí tela (*Fahn 1988*). Táto definícia však vo svetle aktuálnych vedomostí nevystihuje všetky aspekty dystónie a preto bola recentne expertnou skupinou Movement Disorder Society odporučená jej nasledovná definícia: „Dystónia je pohybové ochorenie charakterizované protrahovanými alebo intermitentnými svalovými kontrakciami, ktoré spôsobujú abnormálne, často repetitívne pohyby, abnormálne postúry alebo oboje. Dystonické pohyby majú typický vzorec, sú krútivé a môžu mať charakter tremoru. Dystónia je často iniciovaná alebo zhoršovaná vôľovými pohybmi a je asociovaná s pretekaním abnormálnej svalovej aktivácie na okolité svalové skupiny“ (*Albanese 2013*).

Normálna motorická aktivita je pri dystónii rušená nadmernými sťahmi zúčastnených svalov a zapojovaním svalových skupín, ktoré sa na danom pohybe normálne nezúčastňujú (ko-kontrakcia) a chýbaním recipročnej inhibície iných svalov. Ide o vysoko organizovaný, komplexný, ale aberantný pohyb. Fixná dystónia znamená trvalé abnormálne držanie postihnutej časti tela, vzorec dystónie je konštantný, dlhodobo pretrváva kontrakcia dystonických svalov. Pri mobilnej dystónii sa abnormálne postavenie mení vzhľadom na polohu a aktivitu postihnutej časti tela. Dystonické prejavy sa môžu objaviť na ktorejkoľvek časti tela a zvyčajne sa zvyrazňujú pri pohybe, v spánku miznú. Dystonické prejavy, ktoré sú prítomné len pri aktívnom pohybe, označujeme „akčná dystónia“. Termín atetóza je niekedy používaný pre označenie dystonických krútivých pohybov predovšetkým na distálnych častiach končatín.

Dôležitým prvým krokom pri diagnóze dystónie je rozoznanie abnormálneho pohybu ako dystonického. Najcharakteristickejšou črtou dystonických pohybov je ich konštantná smerovosť (direkcionalita). Pri dystónii majú pohyby konkrétny vzorec a často zahŕňajú rovnakú skupinu svalov na rozdiel od chorey, pri ktorej je často nemožné predpovedať, aký nasledovný pohyb pacient vykoná. Pohyby pri dystónii typicky spôsobujú krútenie častí tela a sťahy sú prolongované na rozdiel od pohybov, ktoré môžeme vidieť pri myoklone. Dystonický tremor na rozdiel od pravého tremoru je nepravidelný a škubavý, vykazuje smerovú prevahu (t.j. myknutie jedným smerom je nasledované pomalším pohybom opačným smerom). Na rozdiel od tikov, ktoré pacient s tikmi vie prechodne potlačiť, nie sú dystonické pohyby predchádzané nutkaním vykonať pohyb a nasledované uvoľnením vnútornej tenzie po jeho vykonaní.

2. HISTÓRIA A DELENIE DYSTÓNII

Z historického hľadiska súvisí delenie dystónií s postupujúcimi vedomosťami v tejto oblasti. Prvé popisy pacientov s generalizovanou dystóniou sa prisudzuje Gowersovi z roku 1893, ktorý toto ochorenie označoval ako tetanoidnú choreu a Destaracovi, ktorý v roku 1901 popísal 17-ročnú pacientku s nálezom torticollis, tortipelvis, grafospazmu a spazmodického talipes equinovarus. V roku 1911 Openheim ako prvý použil pojem dystónia na označenie zvýšeného svalového tonusu a samotné ochorenie nazval dystonia musculorum deformans (DMD). Napriek významnému prínosu Openheima dva aspekty jeho popisu DMD boli nesprávne – konkrétne tvrdenie, že hypotónia je významnou súčasťou ochorenia a naopak, že mimovoľné pohyby nie sú jeho významnou súčasťou. Od používania pojmu „dystonia musculorum deformans“ sa neskôr upustilo aj vzhľadom na argumenty, ktoré tvrdia, že sa nejedná o primárne ochorenie svalov, a že toto ochorenie nemusí nevyhnutne viesť k vzniku deformít (*Fahn 1988*).

Tabuľka 2.1 Pôvodná klasifikácia dystónie podľa Fahn 2011

podľa veku vzniku
so skorým začiatkom (≤ 26 rokov)
s neskorým začiatkom (> 26 rokov)
podľa telesnej distribúcie
fokálna
segmentálna
multifokálna
generalizovaná
hemidystónia
podľa etiológie
primárna
dystónia-plus
sekundárna
heredodegeneratívna
prejav iného neurologického ochorenia (napr. dystonické tiky, paroxyzmálne dyskinézy, Parkinsonova choroba, progresívna supranukleárna obrna, kortikobazálna degenerácia)

Napriek vyššiemu výskytu generalizovanej dystónie u židovskej populácie bol genetický aspekt ochorenia dlhodobo prehliadaný až do roku 1959, kedy Zeman et al. (1959) potvrdili hereditárnu bázu ochorenia u časti pacientov. O rok neskôr táto skupina popísala u blízkych príbuzných pacientov výskyt miernej formy – fokálnej dystónie končatín a trupu, menej často tváre a tieto prejavy označili ako „formes frustes“ (*Zeman 1960*). S ohľadom na dedičnosť dystónie bol v roku 1989 identifikovaný prvý gén zodpovedný za vznik izolovanej generalizovanej dystónie. Tento gén s označením DYT1 bol lokalizovaný na chromozóme 9, pričom jeho objav viedol k významnému pokroku v chápaní tohto ochorenia (*Bressman 1989*).

Tabuľka 2.2 Pôvodná klasifikácia dystónie podľa telesnej distribúcie
(modifikované podľa Fahn 2011)

fokálna dystónia
postihnutá je len jedna svalová skupina/časť tela, napr: blefarospazmus (očné viečka) linguálna dystónia (svaly jazyka) oromandibulárna dystónia (svaly inervované hlavovými nervami V, VII, X a XII s postihnutím sánky, dolnej časti tváre a úst) spasmodická dysfónia (laryngeálne svaly, pri spazmoch adduktorov hlasiviek prítomné priškrtie hlasu s pauzami a pri spazmoch abduktorov hlasiviek prítomná šeptavá reč) grafospazmus (svaly ruky)
segmentálna dystónia (dve a viac susediacich svalových skupín)
kraniálna: postihnutie dvoch a viac svalových skupín hlavy a krku axiálna: postihnutie krku a trupu brachiálna: jedna ruka + axiálna dystónia; obidve ruky ± krk ± trup krurálna: jedna noha a trup; obidve nohy ± trup
generalizovaná dystónia
postihnutie dolných končatín, trupu a akejkolvek inej časti tela
multifokálna dystónia
postihnutie dvoch alebo viacerých nesusediacich svalových skupín
hemidystónia
postihnutie ipsilaterálnej hornej a dolnej končatiny

Prvé delenie dystónií bolo predložené počas First international symposium on dystonia v roku 1976. Počas tohto sympózia predložili návrh na klasifikáciu podľa etiológie Fahn a Eldridge (Fahn 1976), pričom dystóniu delili na idiopatickú (familiárnu a sporadickú), sekundárnu (heredodegeneratívnu a získanú) a psychogénnu (v tom čase považovanú za zriedkavú). Delenie na základe telesnej distribúcie na tom istom sympóziu predložili Marsden, Harrison a Brundey (Marsden 1976), ktorí dystóniu delili na fokálnu, segmentálnu a generalizovanú. Podľa klasifikácie z roku 2011 (Fahn) bola dystónia klasifikovaná v troch doménach: podľa veku vzniku, podľa telesnej distribúcie a podľa etiológie. Klasifikáciu dystónie podľa Fahn 2011 viď v tab. 2.1, tab. 2.2 a tab. 2.3. Toto delenie však neodráža viacero nových poznatkov v oblasti etiopatogenézy, neuroanatómie ako aj klinických charakteristík dystónie, preto bola táto klasifikácia recentne zásadnejším spôsobom revidovaná expertnou medzinárodnou skupinou Movement Disorder Society (Albanese 2013), ktorá delí dystónie v dvoch osiach – podľa klinických charakteristík a podľa etiológie – bližšie viď tab. 2.4. Táto nová klasifikácia sa snažila lepšie odraziť klinické potreby vyplývajúce z diagnostického testovania, určovania ďalšej prognózy pacienta a vedenia jeho terapie, ako aj potreby v ďalšom výskume a etiopatogenetickej klasifikácii dystónií.

Tabuľka 2.3 Pôvodná klasifikácia dystónie podľa etiológie (modifikované podľa Fahn 2011)

I. PRIMÁRNA DYSTÓNIA
sporadická a familiárna – dystónia je jediným prejavom (okrem možného tremoru) napríklad DYT1, DYT6 dystónia, pri neurozobrazovacích vyšetreniach bez štrukturálnej abnormality
II. DYSTÓNIA-PLUS
familiárna a sporadická – črty primárnej dystónie plus iný prejav, napr. parkinsonizmus pri dopa-responzívnej dystónii (DYT5) alebo pri rapid-onset dystonia parkinsonizme (DYT12), myoklonus pri myoklonickej dystónii (DYT11)
III. SEKUNDÁRNA DYSTÓNIA
dystónia v rámci postihnutia CNS inou príčinou – napríklad fokálna lézia bazálnych ganglií (cievna mozgová príhoda, tumor, metastáza, encefalitída), liekmi (neuroleptiká) alebo toxínmi (CO, Mn) indukovaná dystónia, po úraze hlavy, pri sclerosis multiplex, po perinatálnom poškodení mozgu
IV. HEREDODEGENERATÍVNA DYSTÓNIA
dystónia je súčasťou syndrómu spôsobeného progresívnym degeneratívnym/metabolickým ochorením
V. PREJAV INÉHO NEUROLOGICKÉHO OCHORENIA
dystónia je súčasťou iného definovaného neurologického ochorenia – dystonické tiky, Parkinsonova choroba, progresívna supranukleárna obrna, kortikobazálna degenerácia, paroxysmálne dyskínie (heterogénna skupina ochorení charakterizovaná náhlým začiatkom mimovôľových abnormálnych pohybov, medzi ktorými je obdobie normálnej motorickej aktivity)

Tabuľka 2.4 Nová klasifikácia dystonických syndrómov podľa Movement Disorder Society Consensus Update (Albanese 2013)

Os I: delenie podľa klinických charakteristík	Os II: delenie podľa etiológie
klinické charakteristiky dystónie vek vzniku • novorodenecký vek (<2 roky) • detstvo (3 – 12 rokov) • adolescencia (13 – 20 rokov) • mladšia dospelosť (21 – 40 rokov) • staršia dospelosť (>40 rokov)	patológia nervového systému • dôkaz degenerácie • dôkaz štrukturálnej (často statickej) lézie • bez dôkazu degenerácie alebo štrukturálnej lézie
telesná distribúcia • fokálna • segmentálna • multifokálna • generalizovaná (s alebo bez postihnutia DK) • hemidystónia	vrodené alebo získané ochorenie vrodené ochorenie • autozomálne dominantný typ dedičnosti • autozomálne recesívny typ dedičnosti • X-viazaný recesívny typ dedičnosti • mitochondriálny typ dedičnosti
priebeh v čase • priebeh ochorenia - statický - progresívny • variabilita - perzistentné ťažkosti - dystónia viazaná na konkrétnu činnosť - diurnálne fluktuácie - paroxyzmálna dystónia	získané ochorenie • perinatálne poškodenie mozgu • infekcia • polievkové • toxické • vaskulárne • neoplazma • poranenie mozgu • psychogénne
asociované prejavy dystónia izolovaná alebo kombinovaná s iným extrapyramidovým prejavom • Izolovaná dystónia • Kombinovaná dystónia	idiopatické ochorenie • sporadické • familiárne
prítomnosť iných neurologických alebo systémových prejavov	

3. DIAGNOSTICKÝ PRÍSTUP K PACIENTOVI S DYSTÓNIOU

Prvým krokom je rozpoznanie abnormálneho pohybu alebo postúry ako dystonickej (viď kapitola 1). Druhým krokom je správne popísanie klinických charakteristík dystónie – vek vzniku, telesná distribúcia, priebeh v čase a prítomnosť iných extrapyramidových alebo neurologických a systémových prejavov (viď tab. 2.5).

3.1 Diagnostický prístup podľa starej klasifikácie

Správne zhodnotenie fenomenológie je jedným z hlavných predpokladov k úspešnému stanoveniu diagnózy. Pri hodnotení klinického nálezu je takisto potrebné určiť, či fenotyp dystónie vzhľadom na telesnú distribúciu a progresiu stavu je typický pre daný vek vzniku. V tomto smere boli pri starej klasifikácii popísané niektoré základné diagnostické princípy, ktoré sú platné aj v súčasnosti. Tieto základné princípy zahŕňali nasledovné:

- Fenotyp primárnej dystónie je u väčšiny pacientov závislý od veku vzniku, kedy sa so stúpajúcim vekom prvých prejavov miesto iniciálnej manifestácie presúva od dolných končatín smerom k hlave.
- Primárna dystónia so vznikom v detskom veku vzniká väčšinou na dolných > horných končatinách, dystónia v mladšej dospelosti sa iniciálne manifestuje v oblasti krku a v neskoršom veku v oblasti hlavy – oromandibulárna dystónia a blefarospazmus.
- Primárna dystónia s manifestáciou v detskom veku často generalizuje, naopak primárna dystónia v dospelosti ostáva najčastejšie fokálna, menej často segmentálna.
- Pre sekundárny pôvod dystónie svedčí atypický resp. „nesprávny“ vzorec postihnutia vzhľadom na vek vzniku – napr. dystónia dolnej končatiny so vznikom v dospelosti a tendenciou ku generalizácii alebo výrazná kraniálna, napr. oromandibulárna dystónia so vznikom v detskom veku.
- Vznik dystónie v prvých mesiacoch/rokoch života svedčí skôr pre sekundárnu príčinu dystónie, najmä pre metabolické ochorenia alebo detskú mozgovú obrnu.
- Náhly vznik dystónie a jej rýchla progresia svedčia pre sekundárnu príčinu, nakoľko primárna dystónia typicky vzniká a progreduje pozvoľne.
- Primárna dystónia so vznikom v detskom/adolescentnom veku je najčastejšie hereditárna, ak vzniká v dospelom veku, je častejšie sporadická.
- Rutinné neurozobrazovacie vyšetrenia (CT, MRI) pri primárnej dystónii sú negatívne v zmysle štrukturálneho poškodenia mozgu. Podobne negatívne nálezy neurozobrazovacích vyšetrení nachádzame aj pri dystónii plus syndrómoch, kde ale na rozdiel od primárnej dystónie nachádzame aj iné extrapyramidové prejavy napr. parkinsonizmus pri dopa-responzívnej dystónii alebo myoklonus pri myoklonickej dystónii.
- Pri sekundárnej dystónii zvyčajne nachádzame aj iné neurologické prejavy nesúvisiace so samotnou dystóniou, navyše u časti pacientov nachádzame štrukturálnu abnormalitu mozgu pri neurozobrazovacích vyšetreniach.

Klinické prejavy svedčiace pre primárnu alebo sekundárnu etiológiu dystónie podľa starej klasifikácie sú zhrnuté v tab. 3.1. Pokiaľ klinické prejavy svedčia skôr pre primárnu dystóniu, rozsiahle laboratórne vyšetrenia sú len minimálne výťažné. Vyšetrenia by v tomto prípade mali zahŕňať vyšetrenie krvného obrazu, sedimentácie, rutínnej biochémie vrátane hepatálnych parametrov a kyseliny močovej, ANA a screening na syfilis a HIV (*Schneider 2010*). Vo veku < 50 rokov by mala byť vylúčená Wilsonova choroba. Taktiež je vhodné doplniť CT alebo lepšie MRI mozgu.

Tabuľka 3.1. Klinické prejavy poukazujúce na primárnu resp. sekundárnu etiológiu dystónie
(adaptované podľa Donaldson 2011)

znaky svedčiace pre primárnu dystóniu	znaky svedčiace pre sekundárnu dystóniu
• pozvoľný nástup a progresia • vznik na dolnej končatine v detstve • generalizácia pri vzniku v detstve • vznik na hlave, krku alebo ruke v dospelosti • fokálna alebo segmentálna distribúcia pri vzniku v dospelosti • mobilná dystónia • bez iných neurologických alebo systémových prejavov	• náhly vznik a rýchla progresia • vznik v prvých rokoch života • iniciálna manifestácia na hlave u detí • výrazné oromandibulárne postihnutie • fokálna alebo segmentálna dystónia pri vzniku v detstve • vznik na dolnej končatine v dospelosti • generalizácia pri vzniku v dospelosti • fixná dystónia • hemidystónia • iné neurologické alebo systémové prejavy

V súčinnosti s vyššie uvedenými vyšetreniami je pri klinicky pravdepodobnej sekundárnej dystónii väčšinou potrebné realizovať množstvo iných vyšetrení. Na základe klinických prejavov a syndromologických asociácií (viď kap. 6) je vhodné zvážiť vyšetrenie akantocytov v krvnom nátere, enzymatickej aktivity leukocytov, kultivovaných fibroblastov alebo plazmy a pri metabolických ochoreniach určiť koncentráciu určitých substrátov v plazme, moči alebo bioptických tkanivách. Špecifické vyšetrenia zahŕňajú vylúčenie poruchy metabolizmu medi, lipidózy, abnormality v metabolizme uhľovodíkov a poruchy v metabolizme aminokyselín a organických kyselín (viď kap. 6.3.7). Krvné plyny, pH, laktát a pyruvát sú nápomocné pri diagnostike Leighovej choroby a mitochondriálnych ochorení. Taktiež môže byť nápomocná biopsia pečene pri Wilsonovej chorobe, nervus suralis pri metachromatickej leukodystrofii a kože alebo spojky pri ceroidnej lipofuscinóze.

3.2 Diagnostický prístup podľa novej klasifikácie

Problém starej klasifikácie deliacej dystónie na primárne a non-primárne je fakt, že fenotyp dystónie môže byť pri rovnakom ochorení (resp. mutácii rovnakého génu) rôzny, na druhej strane rôzne ochorenia môžu viesť k rovnakému fenotypu dystónie. V tomto zmysle môžu aj niektorí pacienti so sekundárnou dystóniou manifestovať fenotyp primárnej dystónie. Nová klasifikácia preto rozlišuje dve osi – klinické charakteristiky a etiológiu, ktoré sú samostatné

avšak nezávisle sa dopĺňajú s určitým logickým prepojením (viď tab. 2.4) a ich cieľom je predovšetkým poskytnúť globálny pohľad na charakter dystonického syndrómu. V prvom rade sa vyhodnotia klinické charakteristiky dystónie, na základe ktorých je možné pacientovi prideliť klinickú diagnózu, ktorá sa nemení bez ohľadu na etiológiu ťažkostí – napr. izolovaná generalizovaná dystónia so vznikom v detstve alebo progredujúca dystónia kombinovaná s parkinsonizmom so vznikom v mladšej dospelosti. V druhom kroku a nezávisle na prvej osi je možné zatriediť pacienta na etiologickej osi na základe dôkazu prítomnosti degeneratívnych alebo štrukturálnych zmien mozgu a mechanizmu vzniku (vrodená, získaná, idiopatická) – napr. familiárna dystónia s AD typom dedičnosti s redukovanou penetranciou bez degenerácie a ložiskových zmien mozgu, alebo získaná dystónia s prítomnosťou degeneratívnych zmien mozgu. Kombinácia týchto dvoch osí nám pomôže významne zúžiť okruh ochorení, ktoré by sa mohli manifestovať daným fenotypom – v hore uvedených prípadoch fenotyp u pacienta s izolovanou generalizovanou dystóniou so vznikom v detstve s AD typom dedičnosti s redukovanou penetranciou bez degenerácie a štrukturálnych zmien mozgu bude s najväčšou pravdepodobnosťou podmienený mutáciou génov DYT1 alebo DYT6. V prípade druhého pacienta s progredujúcou idiopatickou dystóniou kombinovanou s parkinsonizmom so vznikom v mladšej dospelosti a s dôkazom degenerácie mozgu bude fenotyp podmienený najskôr pri juvenilnej resp. young-onset Parkinsonovej chorobe. Ak je známa aj konkrétna etiológia alebo mutácia, ktorá spôsobuje u pacienta dané ochorenie, nie je potrebné celú diagnózu meniť avšak etiologická diagnóza sa po jej stanovení pridá ku klinickej opisnej diagnóze – napr. izolovaná generalizovaná dystónia so vznikom v detstve podmienená mutáciou génu DYT1. Na základe novej klasifikácie sa teda plne upúšťa od pojmov „primárna, dystonia-plus, here-dodegeneratívna a sekundárna“, pričom tieto pojmy sa v rámci názvu diagnózy nahrádzajú detailnejším opisom stavu ako je uvedené vyššie. Bližšie klinické charakteristiky jednotlivých dystonických syndrómov sú popísané v kapitolách 5 až 7.

4. PATOFYZIOLÓGIA DYSTÓNIE

4.1 Patofyziologické mechanizmy dystónie

Napriek významným pokrokom vo výskume dystónie nie je jej patofyziologický mechanizmus doteraz jednoznačne uspokojivo vysvetlený. Podľa súčasnej predstavy je dystonický pohyb kombináciou vôľového a automatického (podvedomého aktu) (Kaňovský 2010). Normálna hybnosť je pri dystónii rušená ko-kontrakciou agonistov aj antagonistov a chýbajúcou recipročnou inhibíciou svalov, ktoré sa na pohybe za normálnych okolností nepodieľajú. Pri dystónii dochádza k „pretekaniu“ (overflow) dystonickej aktivity na okolité ale aj vzdialené svalové skupiny. Podkladom tejto abnormálnej aktivity je zrejme kombinácia poruchy inhibičnej funkcie, poruchy senzomotorickej integrácie a abnormálnej plasticity. Dystónia je podobne ako iné ochorenia podmienená kombináciou genetických a environmentálnych faktorov.

Nadmerné množstvo pohybov pri dystónii je spojené s poruchou inhibičnej motorickej kontroly (Hallett 2004). Nervový systém pozostáva z excitačných a inhibičných okruhov, ktoré sú za normálnych okolností v rovnováhe. Pri dystónii porucha inhibície vedie k strate selektivity a „pretekaniu“ motorickej aktivity na okolité svalové skupiny. Riadenie pohybov, napr. na úrovni bazálnych ganglií, pozostáva z excitačných príkazov, ktoré selektujú požadovaný pohyb a inhibičných príkazov, ktoré selektujú nechcené, nadmerné pohyby (Sohn 2004a). Inhibícia pri tomto kombinovanom príkaze môže byť označená ako okolitá (surround) inhibícia alebo laterálna inhibícia a jej cieľom je „zaostriť“ motorický príkaz. Efekt okolitej inhibície je u pravákov silnejší v dominantnej ako v nedominantnej hemisfére (Shin 2009). Okolitá inhibícia je takisto silnejšia pri komplexnejších motorických úlohách (Beck 2010). Navyše, okolitá inhibícia je pri použití rôznej intenzity svalovej sily agonistu najvyššia pri použití 10% sily a mizne pri použití 40% sily (Beck 2009). U pacientov s fokálnou dystóniou ruky pri pohyboch ukazovákom boli detekované zvýšené motorické evokované potenciály (MEP) v m. flexor digitorum superficialis ako aj v m. abductor digiti minimi, čo poukazuje na poruchu okolitej inhibície (Sohn 2004b). V podobnej experimentálnej paradigme bola porucha okolitej inhibície zistená aj pri pohyboch ukazováka a súčasnej aktivácii m. abductor pollicis brevis (Stinear 2004). Porucha okolitej (surround) inhibície teda logicky môže viesť k „pretekaniu“ svalovej aktivity na okolité svalové skupiny pozorovanému pri dystónii (Hallett 2011). Okrem poruchy inhibície na úrovni bazálnych ganglií, bola porucha inhibície zistená aj na spinálnej, kmeňovej a kortikálnej úrovni. Porucha recipročnej inhibície aj inhibície pri žmurkanom reflexe, ktoré zodpovedajú supraspinálnej/kmeňovej úrovni, bola zistená u pacientov tak s blefarospazmom (Berardelli 1985), ako aj u pacientov s generalizovanou dystóniou (Tisch 2006). Poruchy inhibície boli opakovane popisované aj na kortikálnej úrovni. Pri vyšetrení somatosenzorických evokovaných potenciálov (SSEP) z n. medianus u pacientov s cervikálnou dystóniou boli popísané abnormality vrcholu N30 resp. komplexu P22/N30 (Kaňovský 1997). Ďalšie štúdie od tejto skupiny pri vyšetrení transkraniálnej magnetickej stimulácie a aplikácii párového stimulu v oblasti motorického a premotorického kortexu u pacientov s cervikálnou dystóniou poukazujú na poruchu kortikálnej excitability a kortiko-kortikálnej inhibície, pričom porucha je lateralizovaná na kontralaterálnu stranu k strane deviácie hlavy (Kaňovský 2003).

Napriek tomu, že dystónia je predovšetkým motorický problém, viaceré práce preukázali drobné abnormality citlivosti, ktoré sú zväčša odhalené až pri špeciálnom vyšetrowaní. Medzi tieto abnormality patrí porucha priestorovej diskriminácie – napr. schopnosti rozoznať smer vrúbkovania predmetu pritlačeného o kožu (*Bara-Jimenez 2000a*). Ďalšou abnormalitou je porucha temporálnej diskriminácie, pri ktorej subjekt nedokáže odlíšiť, že boli aplikované dva senzorické stimuly v krátkom čase po sebe (*Bara-Jimenez 2000b*). Narušená je tiež kineztezia. V tomto smere bol zistený zvýšený perцепčný prah pre identifikáciu smeru pasívneho pohybu prstov pri fokálnej dystónii (*Putzki 2006*). Takisto sú prítomné poruchy vnímania pri vibračnej stimulácii šliach (*Yoneda 2000*). Pátranie po poruchách citlivosti bolo stimulované po popísaní zväčšených a prelínajúcich sa recepcných polí pre jednotlivé prsty v primárnom somatosenzorickom kortexe vo zvieracom modeli dystónie u primátov (*Byl 1996*). Následne bola popísaná abnormálna somatotopia v primárnom somatosenzorickom kortexe u ľudí pomocou mapovania SSEP s EEG (*Bara-Jimenez 1998*), motorických evokovaných potenciálov (*Meunier 2001*) a fMRI (*Nelson 2009*). Okrem čisto motorických alebo čisto senzorických abnormalít pozorujeme pri dystónii aj poruchy senzomotorickej integrácie. Senzorické triky, tzv. „geste antagoniste“ jednoznačne poukazujú na vplyv citlivosti na motorický systém.

Jedným z kľúčových faktorov, ktorý vedie k vzniku dystónie je aj abnormálna plasticita. Zmeny synaptickej plasticity kortikostriátnej dráhy sú považované za bunkový korelát aberantných motorických vzorcov pozorovaných pri rôznych extrapyramidových ochoreniach. (*Kreitzer 2008*) Abnormálna synaptická plasticita bola zistená nielen u pacientov s manifestnou hereditárnou dystóniou DYT1 (*Edwards 2006*), ale aj u non-manifestných nositeľov tejto genetickej mutácie (*Ghilardi 2003*). Strata synaptickej plasticity bola zistená aj v nepostihnutých častiach tela u pacientov s fokálnou dystóniou (*Quartarone 2008*). V zmysle plasticity sú v ľudskom mozgu najlepšie preskúmané fenomény dlhodobej potenciácie (LTP) a dlhodobej depresie (LTD). Na jednej strane môže strata dlhodobej depresie naznačovať, že „strata inhibície“ ako jeden zo základných patofyziologických mechanizmov môže viesť k defektnej okolitej inhibícii. Na druhej strane môže viesť zvýraznenie LTP ako aj neschopnosť vrátiť synaptickú silu do pred-LTP stavu k poruche inhibície na úrovni okruhov a následne k neschopnosti vybrať si z rôznych motorických vzorcov a teda k fenoménu „pretekania“ pozorovanému pri dystónii (*Quartarone 2011*).

Z hľadiska patofyziológie fokálnej dystónie ruky (FHD) bola supponovaná dvojfaktorová hypotéza, ktorá v mechanizme vzniku primárnej dystónie predpokladá súhrn environmentálnych faktorov, napr. periférnej traumy alebo repetitívneho tréningu/pohybov danej časti tela a abnormálnych mechanizmov plasticity v rámci senzomotorických okruhov (*Quartarone 2006; Altenmuller 2010*). Pri FHD sa predpokladá, že synchronne, konvergentné aferentné vstupy pri repetitívnej motorickej úlohe môžu viesť k maladaptívnej kortikálnej plasticite (*Quartarone 2011*). Byl et al. pozorovali pri pretrénovaní repetitívnych motorických úloh u primátov abnormálnu remodeláciu primárneho somatosenzorického kortexu a zároveň vznik motorických ťažkostí podobných FHD (*Byl 1996*). V tomto smere hrajú významnú úlohu pri dystónii u hudobníkov (*Altenmuller 2010*) a pri grafospazme (*Roze 2008*) aj nadmerne sa opakujúce pohybové vzorce. Periférna trauma ako spúšťač dystónie ostáva kontroverznou

témou. V tomto smere boli publikované viaceré práce, kde pozorovali vznik oromandibulárnej dystónie po úraze alebo chirurgickom výkone vo facio-bukálnej oblasti (Sankhla 1998; Schrag 1999). Je však pravdepodobné, že enviromentálne faktory vedú k vzniku dystónie len ak nasadajú na latentnú poruchu plasticity v rámci senzomotorických a kmeňových okruhov (Quartarone 2006; Quartarone 2011). Predpokladá sa, že v dôsledku nedostatočnej synaptickej homeostázy pri motorickom cvičení môže dôjsť k zvýšenej tendencii vytvárať asociácie medzi senzorskými vstupmi a motorickými výstupmi a dediferenciácii motorických reprezentácií v kortexe. Za normálnych okolností zrejme jemná regulácia synaptickej sily napomáha predchádzať v interferencii medzi prelínajúcimi sa motorickými úlohami a teda potláčať neželané pohyby. Porucha tohto mechanizmu môže byť podkladom fenoménu „pretekania“ typického pre dystóniu (Quartarone 2011). Nadmerná plasticita však nemusí byť vždy nežiadúca. U zdravých hudobníkov vedie zvýšená plasticita v senzomotorickom kortexe k zlepšeniu profesionálnej zručnosti (Rosenkranz 2007). V tomto ohľade je zaujímavé, že u zručných hudobníkov sú prítomné supranormálne inhibičné kortikálne mechanizmy (Rosenkranz 2007). Dalo by sa teda predpokladať, že zdraví hudobníci majú zvýšenú kortikálnu plasticitu, ale aj zvýšenú inhibičnú kontrolu, kdežto dystonickí pacienti majú zvýšenú plasticitu, avšak bez adekvátnej inhibície súperiácií motorických programov (Quartarone 2011). Registrácia neuronálnej aktivity v globus pallidus internus u pacientov s DYT1 dystóniou demonštrovala abnormálne vzorce výbojov s nadmernou synchronizáciou v nízkofrekvenčnom pásme (Vitek 1998). Neuronálne oscilácie môžu facilitovať neuroplasticitu (Buzsaki 2004). Dá sa preto predpokladať, že abnormálna senzomotorická a kmeňová plasticita sú aspoň parciálne asociované s abnormálnou synchronizáciou v bazálnych gangliách (Vitek 2002; Hallett 2011).

4.2 Funkčná neuroanatómia dystónie

Historicky sa dystónia spájala predovšetkým s poruchami v oblasti bazálnych ganglií (BG). V článku z roku 1985 Marsden uvádza, že u 28 pacientov s hemidystóniou boli najčastejšie zmeny na CT verifikované v oblasti putamen, nucleus caudatus a postero-ventrálnej oblasti thalamu (Marsden 1985). Časté štrukturálne zmeny v oblasti BG u pacientov predovšetkým so sekundárnou dystóniou neskôr popisovali aj iní autori (Pettigrew 1985; Bhatia 1994). Zmeny v oblasti BG boli pomocou sofistikovanejších zobrazovacích metód – pozitronovej emisnej tomografie (PET), voxel-based morfometrie, funkčnej MRI (fMRI) a diffusion tensor imaging nájdené aj u pacientov, bez evidentnej štrukturálnej lézie v tejto oblasti (Neychev 2011). Dôkaz pre zapojenie BG v patofyziológii predstavujú aj výsledky funkčnej neurochirurgie, pri ktorých po implantácii hlbkej mozgovej stimulácie globus pallidus internus (GPi DBS) dochádza k zmierneniu dystónie a naopak po vypnutí stimulácie sa dystónia opätovne objavuje (Grabli 2009). Na druhej strane nie všetky lézie v oblasti BG vedú ku vzniku dystónie (Bhatia 1994). Takisto v prípadoch, kde je dystónia evidentne spojená s léziou v oblasti BG, jej klinická manifestácia je často oneskorená aj o niekoľko týždňov až rokov, čo poukazuje na skutočnosť, že strata funkcie v dôsledku samotnej lézie nie je priamou príčinou dystónie (Pettigrew 1985).

Z vyššie uvedeného, ako aj na základe poznatkov uvedených v kap. 4.1 „Patofyziologické mechanizmy dystónie“ je evidentné, že tradičný dôraz na dysfunkciu v okruhoch bazálnych

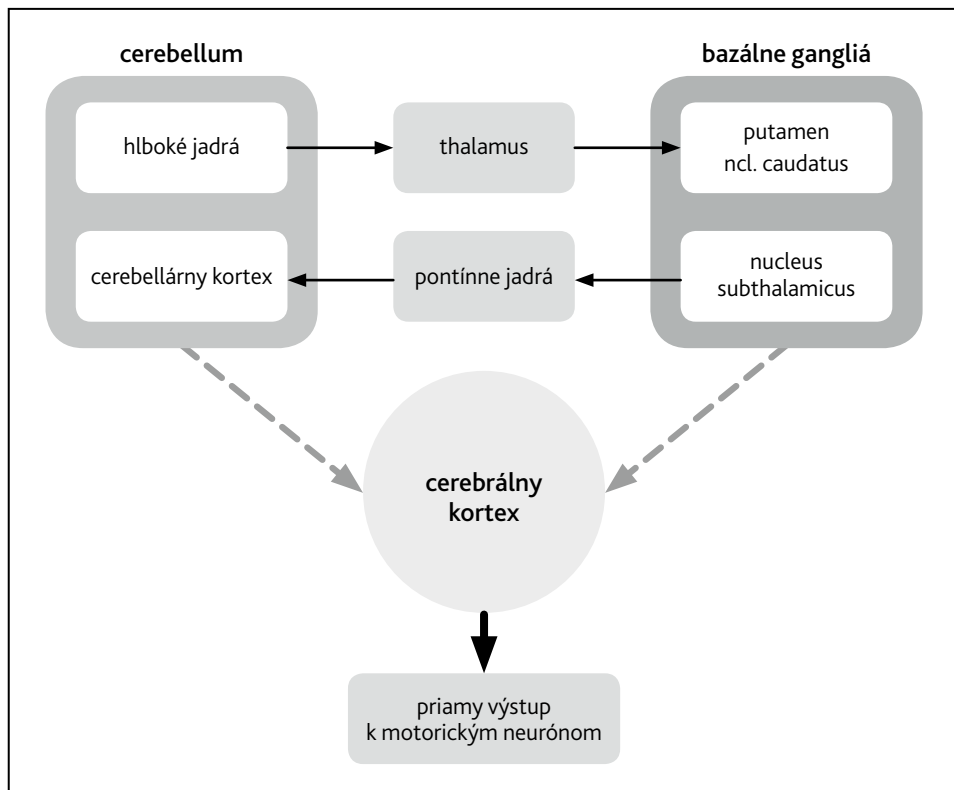
ganglií ako centrálnej príčiny vzniku každej dystónie je obsolentný. Pri dystónii sa jedná o poruchu zložitejšej siete so spoluúčastou mnohých ďalších centier. Neuropatologické štúdie v minulosti opakovane asociovali tumory vo fossa posterior s cervikálnou dystóniou (*Turgut 1995; Kumandas 2006*). Tento vzťah je zrejmy predovšetkým v prípadoch, keď po odstránení tumoru došlo k vymiznutiu dystonických prejavov (*Turgut 1995; Krauss 1997*). Mechanizmy vzniku dystónie pri týchto tumoroch nie sú jednoznačne vysvetlené, ale predpokladajú poruchu cerebellárnej funkcie, skreslenie propiocepce z oblasti hlavy a krku a polohovanie hlavy pri bolestiach v dôsledku meningeálnej iritácie. U 25 pacientov so sekundárnou cervikálnou dystóniou našiel LeDoux (2002) léziu v oblasti mozgového kmeňa resp. cerebella u 11 pacientov, v oblasti BG u 6 pacientov a v cervikálnej mieche u 6 pacientov. PET štúdie opakovane preukázali znížené vychytávanie 18F-fluorodopy v oblasti bazálnych ganglií, čo indikuje postihnutie nigrostriálnych dráh. Je preto možné, že lézie v oblasti mesencefala/mozgového kmeňa môžu spôsobovať dystóniu porušením okruhov bazálnych ganglií (*Loher 2008*). Vo viacerých štúdiách boli izolované lézie cerebella alebo cerebellárnych dráh asociované s dystóniou. Cerebellárny iktus bol asociovaný s hemidystóniou (*Rumbach 1995*), cervikálnou dystóniou (*Zadro 2008*) a paroxyzmálnou dystóniou (*O'Rourke 2006*). U viacerých pacientov s cerebellárnym tumorom a hemidystóniou resp. oromandibulárnou dystóniou došlo po resekcii tumoru k zmierneniu dystónie (*Krauss 1997, Persing 1990*). Viacero zobrazovacích štúdií asociovalo dystóniu s léziami v oblasti thalamu – jednak v oblasti jadier, ktoré dostávajú informácie z bazálnych ganglií a tiež jadier asociovaných s cerebellom. Podľa toho sa môže líšiť aj klinická manifestácia dystónie, keď pri postihnutí striatopallidálnych okruhov môže mať skôr krúživý charakter, kdežto pri postihnutí cerebellárnych okruhov skôr tremorózný, resp. škubavý charakter (*Lehericy 1996; Krystowiak 1998; Kim 2001*). Takisto existuje viacero prác, kde bola sekundárna dystónia asociovaná s izolovanou léziou v oblasti parietálneho kortexu (*Burguera 2001; Khan 2004*) a tiež v oblasti cervikálnej miechy (*Kumandas 2006*). Pri PET štúdiách s použitím 18F-fluorodeoxyglukózy boli najčastejšie pozorované zmeny metabolizmu v oblasti cerebrálneho kortexu, cerebella, bazálnych ganglií, thalamu a mesencefala/mozgového kmeňa (*Neychev 2011*). Výsledky ako aj jednotlivé vzorce zmien sa však v týchto štúdiách líšili, čo môže byť čiastočne vysvetlené vyšetrovaním rôznych skupín pacientov. Napríklad pri vyšetrovaní pacientov s DYT1 a DYT6 dystóniou bolo zistené presne opačné vychytávanie rádiofarmaka v oblasti putamen (*Carbon 2009*). U pacientov s blefarospazmom boli taktiež pozorované v porovnaní s bazálnymi gangliami a cerebrálnym kortexom výraznejšie zmeny v oblasti thalamu a mesencefala (*Emoto 2010*).

Klinicko-radiologické ako aj klinicko-patologické korelácie však majú viacero limitácií. Nie je vždy jednoznačné, či podkladom dystónie je detekovaná abnormalita alebo iné funkčné zmeny. Je pravdepodobné, že primárna príčina vzniku dystónie bude viesť k sekundárnym zmenám v iných častiach CNS. Funkčné neurozobrazovacie metodiky nedokážu odlíšiť túto príčinu od jej následkov. Takisto je pravdepodobné, že samotný dystonický pohyb bude viesť k senzorickému feedbacku, ktorý povedie k ďalším zmenám.

Integrovaný model dystonickej siete teda zahŕňa bazálne gangliá, cerebellum, thalamus, mozgový kmeň a kortex. Dystónia je v tomto modeli zrejme spôsobená kombinovanou

dysfunkciou viacerých uzlov resp. aberantnou komunikáciou medzi týmito uzlami. Jeden z najakceptovanejších modelov (*Bostan 2010*) predpokladá defektnú komunikáciu medzi BG a cerebellom cez thalamus a jadrá mozgového kmeňa, resp. priamymi dráhami medzi BG a cerebellom, pričom až výsledný výstup z motorického kortexu vedie k samotnému dystonickému pohybu, ktorý je vôľového alebo automatického pôvodu (viď obr. 4.1).

Obr. 4.1 Model funkčnej neuroanatómie dystónie (*adaptované podľa Bostan 2010*)



5. IZOLOVANÉ DYSTÓNIE

Dystónia je s výnimkou tremoru jediným hybným prejavom izolovaných dystónií a nevyskytujú sa pri nej iné neurologické alebo systémové prejavy. V metanalýze štúdií publikovaných v rokoch 1985 – 2010 Steeves et al. (2012) odhadli celkovú prevalenciu izolovanej dystónie na 16,43/100 000 obyvateľov. Táto prevencia je ale zrejme podhodnotená, nakoľko je uvedený odhad založený prevažne na service-based štúdiách, ktoré zohľadňovali len počet pacientov liečených v terciárnych centrách. Nie všetci pacienti s izolovanou dystóniou však vyhľadajú medicínsku pomoc. Iniciálne miesto manifestácie izolovanej dystónie s vekom stúpa, pričom v detstve začína najčastejšie na dolných končatinách a neskôr na horných končatinách, v mladej dospelosti v oblasti krku a pre stredný a vyšší vek sú typické kraniálne dystónie (oromandibulárna dystónia a blefarospazmus). Dystónie so začiatkom v mladosti na končatinách, najmä dolných, generalizujú častejšie. Naopak fokálne a segmentálne izolované dystónie so vznikom v oblasti krku a hlavy v dospelosti generalizujú veľmi zriedkavo. Podstatné je teda posudzovať správnosť vzorca dystónie vzhľadom na vek vzniku. Napríklad výrazná oromandibulárna dystónia alebo blefarospazmus vzniknuté v detstve poukazujú skôr na inú získanú príčinu dystónie, kdežto rovnaký vzorec postihnutia vo veku 50 – 60 rokov bude skôr typický pre idiopatickú izolovanú dystóniu. Jednotlivé formy idiopatickej a familiárnej izolovanej dystónie budú bližšie rozobrané v nasledujúcej časti.

Rozpoznanie dystónie môže byť komplikovanejšie pri dystonickom trase s nástupom v dospelosti s minimálnymi inými prejavmi dystónie, kedy môžu byť dystonické prejavy zamenené napríklad za esenciálny tras, parkinsonský tras alebo myoklonus (Lalli 2010). Príkladom môžu byť pacienti s nesprávne stanovenou diagnózou tremor-dominantnej formy Parkinsonovej choroby, ktorí majú normálny nález vychytávania radiofarmaka pri DaT SPECT vyšetrení – tzv. „scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)“ (Schneider 2007).

Okrem motorických prejavov dystónie sa v priebehu posledných rokov dostávajú do popredia klinického aj výskumného záujmu nemotorické prejavy izolovaných dystónií, ktoré sú integrálnou súčasťou tejto skupiny ochorení, podobne ako tomu je pri iných extrapyramidových/neurodegeneratívnych ochoreniach (Stamelou 2012). V tomto smere sú najlepšie popísané senzorické a neuropsychiatrické abnormality, poruchy kognície a spánku.

Senzorické deficity pri dystónii môžu byť buď primárne v rámci samotného ochorenia alebo sekundárne, keď v dôsledku abnormálnych postúr alebo pohybov dochádza k vzniku mechanických komplikácií, napr. syndrómu karpálneho tunela a iných (Drory 1991). Mierne senzorické prejavy, napr. diskomfort v oblasti krku predchádzajúci cervikálnu dystóniu aj o niekoľko mesiacov alebo iritácia v oblasti očí pred vznikom blefarospazmu boli popísané vo viacerých štúdiách (Ghika 1993). Bolesť spojená s dystonickým ochorením môže byť prítomná až u 70 % pacientov s cervikálnou dystóniou a 30 % pacientov s fokálnou dystóniou ruky a grafospazmom (Pekmezovic 2009, Tepavcevic 2009), pričom bolesť asociovaná s dystóniou je jedným z najvýznamnejších faktorov zníženej kvality života u týchto pacientov (Ben-Schlomo 2002; Slawek 2007).

V oblasti neuropsychiatrických ťažkostí je depresia častou nemotorickou komorbiditou tak u pacientov s idiopatickou fokálnou dystóniou ako aj u pacientov s DYT1 dystóniou (manifestní aj non-manifestní nositelia). Depresia u týchto pacientov je signifikantne častejšia ako u zdravých kontrol, resp. pacientov s hemispazmus faciei a môže vznik dystónie predchádzať aj o viacero rokov (*Heiman 2004; Fabbrini 2010; Stamelou 2012*). V týchto štúdiách neboli nájdené signifikantné rozdiely medzi depresívnymi a nedeprívnymi pacientami s izolovanou dystóniou v zmysle veku, dĺžky a závažnosti ochorenia a dĺžky liečby botulotoxínom, a teda sa zdá, že depresia je skôr primárnou komorbiditou ako následkom dystonického ochorenia (*Fabbrini 2010*). Naopak doteraz publikované výsledky týkajúce sa anxiety pri izolovanej dystónii sú nekonštantné a viacero štúdií nenašlo pri anxiety signifikantný rozdiel medzi pacientami s dystóniou a zdravými kontrolami, resp. pacientami s hemispazmus faciei (*Fabbrini 2010*). Rovnako nekonštantné výsledky týkajúce sa anxiety boli popísané u DYT1 vs. non-DYT1 nositeľov (*Heiman 2007*).

Väčšina štúdií v oblasti kognície pri izolovanej dystónii nenašla výraznejšie deficity v porovnaní so zdravými kontrolami. Ojedinelo boli publikované izolované deficity v oblasti pozornosti (*Allam 2007*), ktoré však môžu byť často vysvetlené vyššie uvedenými nemotorickými ťažkosťami najmä bolesťou a depresiou (*Vidailhet 2005*). Kognitívny deficit nebol zistený u pacientov s DYT1 dystóniou (*Anca 2003*). Poruchy spánku predovšetkým v oblasti zníženej kvality nočného spánku boli opakovane popísané u pacientov s primárnou kraniálnou dystóniou (*Silvestri 1990; Sforza 1991*). Problémy s nočným spánkom ale často signifikantne korelujú s depresívnou symptomatikou (*Avanzino 2010; Paus 2011*), a teda nie je jasné, či sú primárne spánkové abnormality súčasťou tejto skupiny ochorení (*Stamelou 2012*).

5.1 Izolovaná cervikálna dystónia

Cervikálna dystónia (CD) je najčastejšou formou izolovaných dystónií, pričom jej prevalencia sa v Európe odhaduje na 6,71/100 000 obyvateľov (*Steeves 2012*) a incidencia na 1,07/100 000 obyvateľov ročne (*Maras 2007*). Ochorenie môže byť sporadické alebo familiárne viazané. Familiárny výskyt CD je však podstatne zriedkavejší, pričom doteraz publikované štúdie odhadujú jej výskyt na 1,3 % (*Rondot 1991*) až 11,7 % pacientov s CD (*Chan 1991*). Napriek tomu, že cervikálna dystónia môže byť súčasťou prejavov DYT1 dystónie asi u 25 – 35 % pacientov a môže byť najviac zneschopňujúcim prejavom ochorenia (*Chinnery 2002*), jej iniciálna manifestácia v oblasti krku je pri DYT1 vyslovene zriedkavá – len asi 3 % (*Bressman 2000*). U mladých pacientov s iniciálnou manifestáciou dystónie v oblasti krku a následnou generalizáciou je potrebné myslieť viac na DYT6 dystóniu, pri ktorej ochorenie začína u štvrtiny pacientov práve v oblasti krku (*Ozelius 2011*). Leube et al. (1996) asociovali čisto fokálnu cervikálnu dystóniu so vznikom v dospelosti a autozomálne dominantným typom dedičnosti u veľkej nemeckej rodiny s lokusom na chromozóme 18p. Konkrétny gén však v tomto prípade identifikovaný nebol a ochorenie dostalo označenie DYT7. U jednej veľkej talianskej rodiny bola primárna torzná dystónia asociovaná s lokusom na chromozóme 1p36 a ochorenie bolo označené ako DYT13 (*Valente 2001*). Pri DYT13 dystónii ochorenie najčastejšie začalo v adolescencii (cca 16 rokov) a iniciálna manifestácia bola najčastejšie v krano-cervikálnej oblasti alebo na hornej končati-

ne, dystónia je väčšinou segmentálna, generalizuje zriedkavo (*Bentivoglio 2004*). V roku 2008 bol v pokrvnej Libanonskej rodine zmapovaný lokus DYT17 na chromozóme 20. Ochorenie sa manifestovalo u troch súrodencov vo veku 14 – 19 rokov v oblasti krku a následne progredovalo do segmentálnej alebo generalizovanej dystónie so závažnou dysfóniou a dysartriou (*Chouery 2008*). V roku 2012 bol identifikovaný gén CIZ1 (DYT23) na chromozóme 9q ako zatiaľ len tretí gén asociovaný s izolovanou torznou dystóniou (*Xiao 2012*), pričom pacienti v tejto rodine manifestovali fokálnu cervikálnu dystóniu (viď kap. 5.4.3.2). V roku 2012 bola tiež identifikovaná mutácia génu ANO3 (DYT24) na chromozóme 11p ako štvrtá geneticky potvrdená primárnej torznej dystónie (viď kap. 5.4.3.3). V roku 2013 bol identifikovaný gén GNAL (DYT25) na chromozóme 18p ako piaty gén asociovaný s primárnou torznou dystóniou (*Fuchs 2013*). U väčšiny pacientov v ôsmich identifikovaných rodinách sa dystónia iniciálne manifestovala v mladšej dospelosti v oblasti krku, pričom väčšinou ostávala fokálna alebo segmentálna, výnimočne ale aj generalizovala (viď kap. 5.4.3.4).

Pri častejšej sporadickej forme začína CD najčastejšie medzi 30. – 50. rokom života s prevahou postihnutia žien (*Bednařík 2010*). Ťažkosti sa u väčšiny pacientov – približne 70% začínajú ako nešpecifické pocity ťahu alebo tlaku v oblasti krku a šíje. Asi u 30% pacientov je prvým prejavom CD nepravidelný dystonický tras hlavy (*Donaldson 2012*). Ťažkosti sa zvyčajne zhoršujú v strese, pri emočnom vypätí alebo pri činnosti. Dystónia väčšinou v spánku mizne. Postupne sa vyvinie jednoznačne abnormálna výchylka hlavy, ktorá je sprevádzaná obmedzením pohybu v opačnom smere voči výchylke. Časť pacientov dokáže určitým pohybom, dotykom alebo zmenou polohy túto dystóniu zmierniť (tzv. geste antagoniste), napr. dotykom na bradu, tlakom na šíju alebo rameno (viď obr. 5.1). Geste antagoniste je typickým prejavom pre izolovanú dystóniu a jeho prítomnosť je v súlade s predpokladom dominantnej úlohy somatosenzorického systému v patofyziológii dystónie (*Karnath 2000*).

Podľa smeru deviácie hlavy rozlíšujeme typy:

- rotatocollis – hlava rotovaná v sagitálnej rovine na jednu stranu
- anterocollis – hlava je predsunutá dopredu a priťahovaná k hrudníku, retrocollis – hlava je ťahaná dozadu
- laterocollis – úklon (dukcia) hlavy na jednu stranu
- bajonetové postavenie hlavy, antepozícia, retropozícia – stranový alebo predno – zadný posun osi tváre voči osi trupu

Ochorenie sa môže manifestovať aj formou dystonického tremoru, ktorý je nepravidelný a spravidla sa zvyrazňuje pri otočení hlavy v opačnom smere.

Obrázok 5.1 Pacient s idiopatickou izolovanou cervikálnou dystóniou – A) dominujúci torticollis doľava, B) geste antoagoniste manéver – dotyk v oblasti brady kompenzuje dystonické prejavy (fotoarchív NK UPJŠ a UNLP)



V štúdií 300 pacientov s CD Jankovic et al. (1991) zistili prítomnosť rotatocollis o 82%, laterocollis u 42%, retrocollis u 29% a anterocollis u 25% pacientov. Väčšina pacientov (66%) v tejto štúdií však mala prítomnú kombináciu rôznych smerových výchylek. CD býva častou príčinou sekundárnych vertebrogénnych zmien a bolestí (bolesti krčnej chrbtice, ramien, bolesti vyžarujúce do hornej končatiny). V Jankovicovej sérii boli lokálne bolesti v oblasti krku prítomné u 68% pacientov a 32% pacientov malo prítomnú sekundárnu cervikálnu radikulopatiu (Jankovic 1991). U niektorých pacientov pozorujeme šírenie (spreading) dystónie na susediace svalové skupiny tváre, ramena a trupu. K spontánnej remisii môže dôjsť asi u 25% pacientov (Donaldson 2012), ale tieto remisie sú často len prechodné. Remisie sú častejšie u mladších pacientov s kratším trvaním ochorenia. (Friedman 1986)

Liekom voľby pri CD je lokálna aplikácia botulotoxínu typu A do svalov s dystonickou aktivitou. Pri jeho zlyhaní botulotoxín typu B. Perorálna liečba má väčšinou len podporný význam. Pri zlyhaní ostatných možností liečby je účinná hlboká mozgová stimulácia vnútorného pallida (DBS GPi). Bližšie viď kap. 5.5.

5.2 Izolované kraniálne dystónie

Ochorenie je charakterizované repetitívnymi, nepravidelnými, mimovoľnými, symetrickými dystonickými kontrakciami svalov hlavy. Postihnuté môžu byť svaly periokulárne alebo periorálne, svaly sánky, ústnej dutiny, faryngu a laryngu. Okohybné svaly postihnuté nie sú. Rozdiely medzi kraniálnou dystóniou a orofaciálnou choreou sú uvedené v tab. 5.1. Dystónia prítomná len v hornej polovici tváre je označovaná ako blefarospazmus. Spazmodická dysfónia označuje poruchu reči pri dystónii hlasiviek – viď nižšie. Meigeho (Brueghelov) syndróm predstavuje kombináciu dystónie hornej a dolnej polovice tváre a je najčastejšou formou kraniálnej dystónie. Kraniálne dystónie sa vyskytujú asi 3 krát častejšie u žien (Jankovic 1984) a vznikajú najčastejšie v šiestej dekáde. V metaanalýze 83 štúdií zahrňajúcich 5057 pacientov s primár-

nou fokálnou dystóniou bol priemerný vek manifestácie blefarospazmu spolu s ostatnými kraniálnymi dystóniami 55,7 rokov (O’Riordan 2004). Kraniálne dystónie zodpovedajú približne za štvrtinu pacientov s dystóniou v špecializovaných centrách (Bednařík 2010). Väčšina prípadov primárnej kraniálnej dystónie je sporadická, menej často môže byť prítomný familiárny výskyt. Pozitívna rodinná anamnéza akejkoľvek formy kraniálnej dystónie je približne 15% (Elia 2006). Dystónie s pozitívnou rodinnou anamnézou začínajú v porovnaní so sporadickými formami relatívne skôr a majú väčšiu tendenciu k šíreniu (Elia 2006). Pri DYT1 dystónii môže byť kraniálne postihnutie v priebehu ochorenia prítomné asi u 15% pacientov (Ozelius 2011), napriek tomu je iniciálna manifestácia DYT1 v oblasti hlavy vyslovene zriedkavá. Kraniálna dystónia je podstatne častejšia u pacientov s DYT6 dystóniou (Almasy 1997), pričom v oblasti hlavy (larynx, jazyk, svaly tváre) sa iniciálne manifestuje asi štvrtina prípadov (Ozelius 2011). Kraniálna dystónia môže byť súčasťou manifestácie DYT7, DYT13 a DYT17 dystónie (viď kap. 5.1), takisto ako mutácie v géne GNAL a ANO3 (viď kap. 5.4.3.3, kap. 5.4.3.4). Nedávno bol zmapovaný lokus DYT21 na chromozóme 2q vo veľkej rodine zo Švédska s iniciálnou manifestáciou blefarospazmom alebo dystóniou ruky s následnou generalizáciou a AD typom dedičnosti s vysokou penetranciou (90%) (Norgren 2011).

Liečbou voľby pri primárnej kraniálnej dystónii je lokálna aplikácia botulotoxínu typu A. Perorálna liečba má väčšinou len podporný význam. Pri zlyhaní liečby botulotoxínom do úvahy prichádzajú vo vybraných prípadoch aj chirurgické možnosti liečby. Bližšie k liečbe viď kap. 5.7.

Tabuľka 5.1 Rozdiely medzi kraniálnou dystóniou a orofaciálnou choreou
(adaptované podľa Donaldson 2012)

kraniálna dystónia	orofaciálna chorea
• prolongované pohyby • horná aj dolná časť tváre • pacienta obťažuje • vedie k funkčnej disabilite • zriedkavo polieková	• rýchle pohyby • orobulbárna/oromandibulárna • pacienta neobťažuje • nevedie k funkčnej disabilite • často polieková

5.2.1 Idiopatický (izolovaný) blefarospazmus

Idiopatický blefarospazmus (IB) je charakteristický opakovanými mimovoľnými kontrakciami m.orbicularis oculi. Prevalencia IB je približne 4 – 5/100 000 obyvateľov (Steeves 2012), pričom podobne ako ostatné kraniálne dystónie vzniká najčastejšie v 6. dekáde a je častejší u žien. V porovnaní s ostatnými formami pôvodne fokálnej dystónie pozorujeme pri IB častejšie šírenie (spreading) dystonickej aktivity na okolité svalové skupiny, najmä do oromandibulárnej oblasti (Martino 2012). V štúdií, ktorá sledovala 602 pacientov s pôvodne fokálnou dystóniou bolo pri blefarospazme pozorované šírenie dystónie (mimo hlavy) u 31%, pri cervikálnej dystónii u 9%, pri laryngeálnej dystónii u 12% a pri dystónii hornej končatiny u 16% pacientov (Weiss 2006). Šírenie dystónie na okolité svalové skupiny pri blefarospazme je prítomné najmä v prvých piatich rokoch (Martino 2012).

Blefarospazmus sa začína nenápadne pocitom nutkania na častejšie žmurkanie, typicky na svetle, pri čítaní a pozeraní televízie. Neskôr sa dostaví silné žmúrenie očami (postupne aj v klude) a tieto sťahy sa progresívne predlžujú, až môžu viesť k funkčnej slepote. Blefarospazmus môže približne v 20% prípadov začať jednostranne, ale prakticky u všetkých pacientov s latenciou priemerne 2 roky postihuje aj druhé oko (*Grandas 1988*). Asi 17% pacientov môže mať pri blefarospazme prítomný geste antagoniste manéver, napr. tlak na nadočnicový oblúk, natiahnutie krku, otvorenie úst, ktorým dokáže zmierniť prejavy dystónie (*Donaldson 2012*).

V diferenciálnej diagnostike je potrebné odlíšiť konjunktivitídy, ptózu, hemispazmus facialis (je vždy jednostranne), event. apraxiu otvárania viečok, ktorá sa od klasického idiopatického blefarospazmu líši sťahom m. frontalis a dvíhaním obočia.

5.2.2 Oromandibulárna a linguálna dystónia

Oromandibulárna a orolingválna dystónia (OMD) postihujú mimické svaly dolnej polovice tváre, úst, sánky, jazyka a spodiny ústnej dutiny. OMD je prítomná u 67% pacientov s kraniálnou dystóniou (*Marsden 1976b*). OMD vzniká najčastejšie v šiestej dekáde a je častejšia u žien. Prevalencia OMD je odhadovaná na 0,52/100 000 obyvateľov (*Steeves 2012*). Ochorenie sa prejavuje otváraním alebo zatváraním úst, špúlením pier, plazením jazyka a grimasovaním. Najčastejšou formou OMD je otváranie úst, ktoré zväčša sprevádza protrakcia sánky a retrakcia pier. Znaky rozlišujúce OMD od periorálnej chorey sú uvedené v tab. 5.1. Zásadným rozdielom je dĺžka abnormálnych pohybov a funkčné zneschopnenie pacienta pri OMD na rozdiel od chorey, kde sú pohyby zvyčajne kratšieho trvania a nespôsobujú funkčnú disabilitu. Abnormálne pohyby sa zo začiatku typicky objavujú pri rozprávaní alebo žuvaní. Pri progresii ochorenia sa môžu objavovať spontánne aj bez aktivačných manévrov. Dotyk v dolnej polovici tváre alebo vloženie nejakého predmetu medzi pery môže zmierniť ťažkosti podobne ako geste antagoniste manéver pri CD alebo IB. U väčšiny pacientov spôsobuje OMD dysartriu alebo problémy s prehĺtaním. Približne tretina až polovica pacientov môže mať prítomnú aj dysfágiu. Pri závažnej dystonickej protrúzii jazyka je vysoko pravdepodobná sekundárna príčina dystónie (*Schneider 2006*).

5.2.3 Spazmodická dysfónia a dystonický stridor

Spazmodická dysfónia (SD) vzniká pri dystónii hlasiviek a laryngu. SD sa môže vyskytovať buď samostatne alebo v kombinácii s inými prejavmi pri komplexnejšej kraniálnej dystónii. Ochorenie začína väčšinou v strednom veku. V štúdií 150 pacientov so SD bol priemernej vek manifestácie 46 rokov (*Tanner 2011*). SD častejšie postihuje ženy. Približne u troch štvrtín pacientov začína SD postupne, v jednej štvrtine náhle. Prevalencia SD sa odhaduje na 1,54/100 000 obyvateľov ročne (*Steeves 2012*). V niektorých prípadoch môže predchádzať manifestácii SD respiračný infekť, úraz hrtana alebo nadmerné používanie hlasiviek. SD môže spočiatku meniť zafarbenie hlasu, pacienti môžu udávať zastrený alebo chraptivý hlas. Dystónia môže byť v úvode prítomná len pri spievaní určitých tónov alebo pri vydávaní konkrétneho zvuku, neskôr ochorenie progreduje a reč sa môže stať prakticky úplne nezrozumiteľnou. Adduktorová forma SD (cca 70% prípadov) je spôsobená dystonickými spazmami m. thyroarytemoideus. Hlas je pri nej priškrtý, násilný s fonačnými výpadkami

(Tanner 2011). Pri abduktorovej forme (cca 30% prípadov) je hlas šeptavý, dýchavičný pri pretrvávajúcom otvorení hlasoviek pri dystonickej aktivite m.cricothyroideus posterior (Tanner 2011). U časti pacientov môže SD progredovať do Meigeho syndrómu, takisto môže byť so SD asociovaný tremor.

Laryngeálny stridor (Gerhardtov syndróm) môže byť spôsobený spazmom adduktorov hlasoviek, ktoré sú v paramediánnej pozícii (Marion 1992).

5.3 Grafospazmus a iné profesionálne dystónie

Grafospazmus a iné profesionálne dystónie sú akčné dystónie, viazané na špecifické činnosti s vysokými nárokmi na koordináciu a dlhodobý nácvik pohybového programu (Bednařík 2010). Samotné „pretrénovanie“ končatiny, napríklad pri častom písaní alebo hre na hudobný nástroj, nie je príčinou ochorenia, ale skôr spúšťačom dystonických prejavov u pacientov s určitou predispozíciou – endofenotypom pre vznik profesionálnej dystónie (Rosenkranz 2007, Quartarone 2011). Profesionálne dystónie zvyčajne nevedú k zásadnejšiemu zhoršovaniu celkového zdravia daného pacienta, avšak môžu výrazným spôsobom limitovať jeho pracovné schopnosti a niekedy až viesť k nemožnosti ďalšieho zamestnania v profesii (Bednařík 2010).

Grafospazmus, písarsky krč, bol prvýkrát medicínsky opísaný Bellom (1830) a neskôr bol jeho popis rozšírený viacerými autormi 19. storočia, ktorí toto ochorenie označovali ako „Occupational/Scriveners Palsy“ (Solly 1864). Vyšší výskyt grafospazmu v tomto období súvisel predovšetkým so zvýšeným množstvom ľudí používajúcich pero ako pracovný nástroj (Solly 1864). V 20. rokoch 20. storočia prevládala názor, podľa ktorého bol grafospazmus a iné profesionálne dystónie podmienené psychogénnymi a nie organickými príčinami (Janet 1925; Culpin 1931). Tento názor bol upravený až v priebehu 70. a 80. rokov, kedy väčšie vedecké štúdie nepreukázali žiadne psychologické abnormality a rozdiely oproti zdravej kontrolnej populácii (Sheehy 1982).

Incidencia grafospazmu, ktorá bola v Európskej populácii 14/1 000 000 a v Rochesteri, Minnesote 2,7/1 000 000 obyvateľov je pravdepodobne podhodnotená, nakoľko množstvo pacientov s týmto problémom nevyhľadá medicínsku pomoc (Nutt 1988; ESDE 2000). Recentná metaanalýza Steevesa et al. (2012) odhaduje prevalenciu grafospazmu na 1,65/100 000 obyvateľov. Grafospazmus zodpovedá približne za 5 – 19% prípadov fokálnych dystónií (Duffey 1998; ESDE 2000) a je častejší u mužov (ESDE 1999). Existujú dva základne podtypy grafospazmov – „jednoduchý grafospazmus“ označuje dystóniu, ktorá je špecificky prítomná len pri písaní rukou. Pri „dystonickom“ alebo lepšie „komplexnom grafospazme“ (Jedynak 2001) je dystónia prítomná nielen pri písaní, ale môže byť prítomná aj pri iných činnostiach. U niektorých pacientov môže spočiatku jednoduchý grafospazmus prejsť do komplexného a u približne 10 – 15% pacientov môže dystónia vzniknúť aj pri zmene písania nedominantnou rukou (Jedynak 2001). Približne u polovice pacientov vznikne „zrkadlová dystónia“, t.j. dystonické pohyby na dystonickú ruku sa objavujú aj počas písania „zdravou“ rukou (Jedynak 2001; Truong 2009). Najčastejšie podtypy grafospazmu predstavujú: fokálny flexorov prstov, fokálny extenzorov prstov alebo generalizovaný flexorov prstov, podobne môže byť prítomná flexia alebo extenzia zápästia s alebo bez flexie prstov. Abdukcia hornej končatiny je zriedkavejšia a môže predstavovať buď primárny dystonický alebo kompenzačný prejav (Truong 2009).

Fokálna dystónia hudobníkov je viazaná na svaly ovládajúce jemnú motoriku prstov alebo na periorálne svaly u hudobníkov hrajúcich na dychové nástroje. Postihnuté sú predovšetkým svaly ruky a zápästia u hráčov na klávesové nástroje, svaly pravej ruky pri hre sláčikom alebo pri hre pizzicato pri strunových nástrojoch, periorálnych svalov vo väzbe na nátlak pri dychových nástrojoch a periorálnych a submandibulárnych svalov pri hre na drevené dychové nástroje. Pri dychových nástrojoch je častejšie postihnutá ruka, ktorá musí držať nástroj a zároveň vykonávať rýchle pohyby prstov (t.j. ľavá ruka u flautistov a pravá u klarinetistov (*Truong 2009; Bednařík 2010*). Vo všeobecnosti sú najviac postihnuté 4. a 5. prst, ktorých normálna funkcia spočíva skôr v silovom stisku ruky a teda nie sú ideálne vývojovo prispôsobené dlhodobým, rýchlym, vysoko komplexným pohybom vykonávaným pri hudobnom predstavení (*Newmark 1987*). Prevalencia dystónie u hudobníkov sa v rôznych štúdiách pohybuje v širokom rozmedzí od 1% (*Altenmüller 2010b*) až po 14% (*Hochberg 1988*). V klinickej praxi je veľmi podstatné rozlíšenie profesionálnej dystónie od omnoho častejšie sa vyskytujúcich ťažkostí vyplývajúcich z nadužívania danej končatiny, predovšetkým zápalových a nezápalových zmien šliach a kĺbov a úžinových syndrómov (*Hochberg 1983; Truong 2009; Donaldson 2012*). Na rozdiel od týchto ťažkostí je dystónia u hudobníkov primárne nebolestivá a prípadné bolesti môžu vyplývať z prolongovaných svalových spazmov (*Altenmüller 2010*). Dystónia hudobníkov ostáva často úkolovo špecifická, avšak zriedkavejšie sa môže preniesť aj na iné činnosti a svalové skupiny podobne ako tomu je pri grafospazme.

Pri diagnostike grafospazmu a profesionálnych dystónií je nutné vidieť pacienta pri činnosti, v rámci ktorej sa dystonické prejavy objavujú – t.j. pri písaní, hre na daný hudobný nástroj, event. pri inej špecifickej činnosti. K overeniu svalového vzorca dystónie ruky je často potrebné polyelektromyografické vyšetrenie, naopak pri iných typoch dystónie ako napr. pri dystónii hudobníkov hrajúcich na dychový nástroj s postihnutím periorálnych svalov je EMG vyšetrenie veľmi náročné (*Bednařík 2010*).

Medikamentózna liečba je pri profesionálnych dystóniách málo efektívna. Liekom voľby pri grafospazme je lokálna aplikácia botulotoxínu podľa možnosti pod EMG kontrolou. Liečba dystónie hudobníkov a iných profesií, kde sa vyžaduje veľmi jemná motorická kontrola pohybov je z hľadiska aplikácie botulotoxínu komplikovaná možným vznikom svalovej slabosti po jeho aplikácii, čo na jednej strane zmiernuje dystonické prejavy, no na strane druhej neumožňuje plnú funkčnosť postihnutej končatiny a teda adekvátny profesionálny výkon. U tejto skupiny pacientov je vhodné skúšať neurorehabilitačné metódy, ktorých cieľom je „preprogramovať“ pôvodný defektný motorický program (*Zeuner 2005*). U individuálnych pacientov bola úspešne realizovaná hlboká mozgová stimulácia (*Fukaya 2007*) alebo stereotaktická thalamotómia nucleus ventrooralis thalami (*Taira 2003*).

5.4 Izolovaná generalizovaná dystónia

Izolovaná generalizovaná torzná dystónia (GTD), je základnou jednotkou izolovaných dystónií s nástupom v detskom a v adolescencntnom veku. Etiologicky je väčšina prípadov podmienená geneticky s autozomálne dominantným typom dedičnosti a neúplnou penetranciou (viď nižšie). Najčastejšou príčinou GTD je mutácia v géne TOR1A (DYT1), ktorá zodpovedá za 50% prípadov u nežidovskej populácie, ale až za 80% prípadov u Aškenázskych židov (Valente 1998). V rámci prevalencie zohráva takisto rolu aj etnická príslušnosť – u Aškenázskych židov sa prevalencia GTD odhaduje na 11/100 000 a u nežidovskej populácie na 0,44/100 000 obyvateľov (Steeves 2012). Ochorenie zvyčajne začína končatinovou dystóniou a neskôr často generalizuje. Fenotypové rozdiely budú detailnejšie prediskutované pri jednotlivých genetických variantoch GTD – DYT1 a DYT6. Podobne ako pri iných formách izolovanej dystónie sú výsledky rutinne realizovaných vyšetrení (CT, MR) ako aj metabolického screeningu v norme. Pacienti by nemali vykazovať výraznejšie známky mentálnej dysfunkcie (Donaldson 2012).

5.4.1 DYT1 – Dystónia asociovaná s mutáciou v géne TOR1A

Najčastejšou príčinou GTD so skorým začiatkom je DYT1, ktorá je spôsobená GAG deléciou kódujúcej oblasti génu TOR1A lokalizovaného na dlhom ramienku chromozómu 9 (Ozelius 1997).

Táto mutácia zodpovedá v populácii pacientov s izolovanou dystóniou so skorým nástupom približne za 16 – 53% (0,44 na 100 000 obyvateľov) prípadov s nežidovským pôvodom a 80 – 90% (11 na 100 000) prípadov so židovským pôvodom (Steeves 2012). Vyššia prevalencia ochorenia u Aškenázskych židov je dôsledkom efektu zakladateľa, pričom mutácia vznikla približne pred 350 rokmi pravdepodobne v oblasti dnešnej Litvy a Bieloruska (Risch 1995). Ochorenie je dedené autozomálne dominantne s neúplnou, približne 30% penetranciou. U nositeľov mutácie TOR1A s prítomnosťou histidínu na pozícii 216, ktorá zrejme pôsobí ako genetický modifikátor DYT1, je penetrancia ochorenia podstatne nižšia – len 3% (Donaldson 2012). Torsin A je exprimovaný jedine v neurónoch, predovšetkým v oblasti substantia nigra, Purkyněho bunkách mozoka, thalame, globus pallidus, hippocampe a kortexe. Nachádza sa predovšetkým v endoplazmatickom retikule a jadrovom obale (Ozelius 1997).

Manifestácie DYT1 dystónie je rôzna – od ľahkej fokálnej až po ťažkú generalizovanú dystóniu. Dystónia typicky začína v detskom a adolescentnom veku – priemerne vo veku 14 rokov (rozpätie 3 – 64 rokov), pričom takmer všetky prípady začínajú pred 26. rokom života (Bressman 2000; Ozelius 2011). DYT1 dystónia začína v 90% ako akčná dystónia hornej alebo dolnej končatiny (približne rovnakým dielom) a neskôr sa môže šíriť na ďalšie časti tela. Generalizuje asi u 65% pacientov (Ozelius 2011). Zriedkavejšie je iniciálne postihnutie kraniálnych (1%) alebo cervikálnych (3,1%) svalov (Bressman 2000). V priebehu ochorenia je postihnutá minimálne jedna alebo viac končatín v drvivej väčšine (95%) prípadov. Krk alebo trup sú postihnuté približne v 25 – 35% prípadov a môžu v najväčšej miere zodpovedať za disabilitu pri dystónii (Chinnery 2002). Postihnutie kraniálnych svalov je menej časté – 15 – 20% pacientov (Ozelius 2011). U pacientov s fokálnou formou DYT1 dystónie sa často jedná o grafospazmus s neskorým nástupom (Opal 2002). Progresia príznakov trvá typicky niekoľko mesiacov až

rokov, po ktorých sa zastaví a postihnutie ostáva stacionárne s možnými miernymi fluktuáciami. Dystonické prejavy sa v spánku zmiernia alebo úplne vymiznú.

V roku 2000 Bressman et al. publikovali guidelines pre genetické testovanie DYT1 dystónie. Indikované je u pacientov so vznikom generalizovanej primárnej dystónie vo veku do 26 rokov. Genetické testovanie u pacientov s manifestáciou ochorenia vo vyššom veku je opodstatnené jedine ak majú príbuzného so vznikom GTD do 26. roku veku. Výsledky metabolického screeningu a rutinných neurozobrazovacích vyšetrení sú u pacientov v norme. U každého pacienta je namieste liečebný pokus s levodopou vzhľadom k možnej podobnosti klinického obrazu s dopa-responzívnou dystóniou, u niektorých pacientov je takisto nutná diferenciácia voči juvenilnému parkinsonizmu spôsobenému najčastejšie mutáciou génu parkin (PARK2) – bližšie viď tab. 5.2.

Tabuľka 5.2 Diferenciálne diagnostické rozdiely medzi DYT1 dystóniou, dopa-responzívnou dystóniou a juvenilnou Parkinsonovou chorobou spôsobenou mutáciou parkinu

	dopa-responzívn dystónia	DYT1 dystónia	juvenilná Parkinsonova choroba/parkin (PARK2)
priemerný vek nástupu (rozpätie)	6 rokov (2. rok – 6. dekáda)	13 rokov (4. rok – 7. dekáda)	adolescencia (7. rok – 6. dekáda)
pohlavie	ženy > muži	ženy = muži	muži = ženy
diurnálne fluktuácie	časté a výrazné	zriedkavé	môžu sa vyskytnúť
iniciálna manifestácia	akčná dystónia DK > HK alebo trup, abnormálna chôdza	akčná dystónia HK alebo DK, zriedkavo trup alebo krk	dystónia nohy/DK > ruky/ HK, kľudový tras (najmä DK), akinéza/rigidita
bradykinéza/ posturálna instabilita	áno (skôr mierna)	nie	áno
iniciálna odpoveď na L-dopu dlhodobá odpoveď	vynikajúca na veľmi nízke dávky vynikajúca	nekonštantná, väčšinou len malá	vynikajúca na nižšie/ stredné dávky dyskinézy, môže fluktuovať
dioplerin/neopterin v likvore	↓/↓↓	===	↓/↓
DaT scan	normálny	normálny	znížené vychytávanie
genetika	väčšinou AD dedičnosť s neúplnou penetranciou (mutácie v géne GCH1)	AD dedičnosť s neúplnou penetranciou, mutácie génu TOR1A	AR dedičnosť, najčastejšie mutácie v géne pre parkin

Liekom prvej voľby po vylúčení L-DOPA rezpozitivity sú anticholinergiká s postupnou titráciou do vysokých dávok podľa tolerance (*Fahn 1983*). Liekom druhej voľby je zvyčajne klonazepam. Pri ich nedostatočnej účinnosti skúšame kombináciu rôznych perorálnych liekov, často však s vysokým rizikom nežiadúcich účinkov. Pri nedostatočnej odpovedi na p.o. liečbu je ďalšou možnosťou obojstranná hlboká mozgová stimulácia globus pallidus internus. Bližšie viď kap. 5.5

U časti pacientov s DYT1 dystóniou môže dôjsť v priebehu ochorenia k dramatickému akútnemu zhoršeniu dystónie, ktoré nazývame status dystonicus. V takomto stave môže dôjsť aj k ohrozeniu vitálnych funkcií v dôsledku postihnutia bulbárneho a dýchacieho svalstva. Stav vyžaduje intenzívnu starostlivosť, niekedy aj s celkovou anestéziou, pľúcnou ventiláciou a použitím myorelaxancií (*Bednařík 2010*). V prípade refraktérnosti na liečbu je možná obojstranná GPI DBS.

5.4.2 DYT6 – Dystónia asociovaná s mutáciou v géne THAP1

DYT6 bol pôvodne identifikovaný na chromozóme 8p11-q22 v troch Menonitských rodinách so spoločným predkom (*Almasy 1997*). Neskôr bola ako príčina DYT6 dystónie identifikovaná mutácia génu THAP1, ktorý kóduje thanatos-asociovaný proteín (*Fuchs 2009*). THAP1 funguje ako nukleárny proapoptotický proteín a reguluje proliferáciu endotelových buniek (*Donaldson 2012*), jeho presná funkcia však nebola celkom jednoznačne objasnená.

Od identifikácie prvých Menonitských rodín boli geneticky potvrdení pacienti rôznych etník predovšetkým s európskym kaukazským, ale takisto aj brazílskym a čínskym pôvodom (*Bonneti 2009; Bressman 2009; Djarmati 2009; de Carvalho Aguiar 2010; Cheng 2010*). Ochorenie je dedené autozomálne dominantne s neúplnou 60 % penetranciou (*Fuchs 2009*). DYT6 dystónia vzniká v skorom veku (priemer 16 rokov, rozpätie 2 – 62 rokov) (*Bressman 2009; Xiao 2010*). Na rozdiel od DYT1 dystónie začína približne štvrtina prípadov pri DYT6 dystónii v oblasti hlavy, štvrtina prípadov v oblasti krku a polovica na hornej končatine. Len 4 % prípadov začínajú na dolnej končatine (*Bressman 2009; Ozelius 2011*). V porovnaní s DYT1 dystóniou je pri DYT6 dystónii podstatne častejšie postihnutie kraniálnych a cervikálnych svalov, ako aj postihnutie reči – bližšie viď tab.5.3 Distribúcia dystónie môže byť podobne ako pri DYT1 dystónii od ľahkej fokálnej dystónie až po ťažkú generalizovanú dystóniu (*Bressman 2009*), prípadne až status dystonicus (*Jech 2009*).

Tabuľka 5.3 Klinické a diferenciálne diagnostické porovnanie DYT1 a DYT6 dystónie
(adaptované podľa Bressman 2000, 2009)

	DYT6 dystónia (mutácie THAP1)	DYT1 dystónia (mutácie TOR1a)
ženské pohlavie	60%	51%
vek iniciálnej manifestácie	16 rokov (2 – 62 rokov)	13 rokov (4. rok – 7. dekáda)
miesto iniciálnej manifestácie	horná končatina 58%, <u>dolná končatina 10%,</u> <u>hlava 29%, krk 17%</u>	horná končatina 48,5%, <u>dolná končatina 47,4%,</u> <u>hlava 1%, krk 3,1%</u>
postihnutie v priebehu ochorenia	horná končatina 92%, dolná končatina 56%, <u>hlava 77%, krk 60%</u>	horná končatina 96%, dolná končatina 68%, <u>hlava 9%, krk 24%</u>
postihnutie reči	<u>67%</u>	<u><9%</u>
fokálna dystónia	10%	21%
segmentálna dystónia	33%	12%
multifokálna dystónia	10%	10%
generalizovaná dystónia	46%	57%

Guidelines pre genetické testovanie DYT6 dystónie doteraz zostavené neboli. Po iniciálnom vylúčení mutácie v gène TOR1a (DYT1) je testovanie možné zväčša predovšetkým u pacientov so vznikom dystónie v detskom/adolescentnom veku s tendenciou ku generalizácii a výraznejším kraniocervikálnym postihnutím. Rutinné neuroobrazovacie vyšetrenia (CT, MRI) sú bez podstatnejšej patológie. V dvoch predchádzajúcich štúdiách bola popísaná hyperechogenita substantia nigra u manifestných aj nemanifestných nositeľov mutácie, čo môže predstavovať endofenotyp ochorenia (Saunders-Pullman 2010, Zittel 2010). V jednej PET štúdii bola popísaná znížená dostupnosť D2 receptorov v striáte (Carbon 2009b). Princípy liečby DYT6 dystónie sa zásadnejšim spôsobom nelíšia od liečby DYT1 dystónie.

5.4.3 Nové identifikované genetické formy izolovanej dystónie

5.4.3.1 DYT4 – Dystónia asociovaná s mutáciou v gène TUBB4A

V roku 2013 bola identifikovaná mutácia v gène β -tubulín 4a (TUBB4a) na chromozóme 19p ako príčina primárnej familiárnej šepkavej dystónie vo veľkej austrálskej rodine anglického pôvodu (Hersheson 2013). TUBB4a je vysoko exprimovaný v oblasti CNS a mutácie v MREI (methionine-arginine-glutamic acid-isoleucine) doméne β -tubulínu narušujú jeho autoregulačné schopnosti, čo podporuje rolu cytoskeletu v patofyziológii dystónie (Yen 1988). Táto veľká rodina bola prvýkrát popísaná roku 1985 (Parker 1985). Všetci pacienti trpeli šepkavou laryngeálnou adduktorovou dystóniou responzívnou na alkohol, ktorá u časti progredovala do generalizovanej dystónie a špecifickej „hobby horse“ ataktickej chôdze – chôdza na špičkách so stuhnutými dolnými končatinami. Väčšina pacientov bola schopná

kričať alebo rozprávať zo spánku (*Parker 1985; Wilcox 2011*). MRI mozgu bolo u postihnutých členov rodiny bez pozoruhodností. Mutácie génu TUBB4A však môžu spôsobovať aj fenotyp takzvanej Hypomyelinizácie s atrofiou bazálnych ganglií a cerebella (H-ABC), čo je raritná hereditárna leukoencefalopatia, ktorá bola pôvodne identifikovaná podľa analýzy vzorca MR zmien v mozgu (*Simons 2013; Ferreira 2014*).

5.4.3.2 DYT23 – Dystónia asociovaná s mutáciou v géne CIZ1

V roku 2012 bola identifikovaná mutácia v géne CIZ1 ako tretia známa príčina familiárnej izolovanej fokálnej cervikálnej dystónie s nástupom v dospelosti (*Xiao 2012*). Gén CIZ1, ktorý kóduje Cip1-interacting zinc finger protein 1 (DNA replikačný faktor) je lokalizovaný na chromozóme 9q. Vo veľkej rodine s familiárne viazanou cervikálnou dystóniou bola potvrdená mutácia v CIZ1 u všetkých pacientov s manifestnou cervikálnou dystóniou. Neurologický nález u postihnutých bol inak normálny, bez prítomnosti apraxie, ataxie, spasticity, parkinsonizmu, neuropatie a svalovej slabosti.

5.4.3.3 DYT 24 – Dystónia asociovaná s mutáciou v géne ANO3

V roku 2012 bola v stredne veľkej anglickej rodine identifikovaná mutácia v géne ANO3 na chromozóme 11p ako príčina autozomálne dominantnej formy kraniocervikálnej dystónie (*Charlesworth 2012*). ANO3 je gén kódujúci Ca²⁺-riadený chloridový kanál s vysokou expresiou v oblasti striáta. Ochorenie sa vo väčšine prípadov manifestovalo v dospelosti, priemerný vek manifestácie ochorenia bol v identifikovanej rodine 29 rokov (19 – 40 rokov) (*Munchau 2000*). Fenotyp zahŕňa predovšetkým škubavú cervikálnu dystóniu s častou afekciou laryngu. Popísaný bol aj blefarospazmus, grafospazmus, dystonický tras hlavy a horných končatín (*Munchau 2000*). U jedného pacienta ochorenie začalo v prvej dekáde života a u jedného pacienta bola pozorovaná oromandibulárna dystónia (*Charlesworth 2012*). Na ochorenie je potrebné myslieť najmä u pacientov s cervikálnou dystóniou a dystonickým tremorom hlavy so vznikom v dospelosti a pozitívnou rodinnou anamnézou.

5.4.3.4 DYT 25 – Dystónia asociovaná s mutáciou v géne GNAL

V roku 2013 bola identifikovaná mutácia v géne GNAL ako piata známa genetická príčina izolovanej torznej dystónie (*Fuchs 2013*). Gén pre GNAL (G-protein alpha activating activity polypeptide, olfactory type) je lokalizovaný na chromozóme 18p a kóduje stimulačný α podjednotku G proteínu (G α_{olf}). Mutácie v tomto géne boli identifikované u členov 8 rodín s familiárnou dystóniou. U väčšiny pacientov sa jednalo o fokálnu, resp. segmentálnu dystóniu so vznikom v dospelosti najmä v oblasti krku (82% pacientov). Pri záverečnom vyšetrení pacientov bola cervikálna dystónia prítomná takmer u všetkých pacientov a väčšinou došlo k jej propagovaniu aj na iné časti tela, najmä na tvár (57% pacientov) a 44% pacientov malo prítomné aj postihnutie reči (spazmodická dysfónia). Identifikovaní boli ale aj pacienti s generalizovanou dystóniou so začiatkom na dolnej končatine. Vznik ťažkostí na hornej končatine nebol identifikovaný a dystónia hornej končatiny kedykoľvek v priebehu ochorenia bola prítomná len u tretiny pacientov, čo môže odlíšiť mutácie GNAL od mutácií v géne THAP1 (DYT6 dystónia), kde je postihnutie hornej končatiny častejšie.

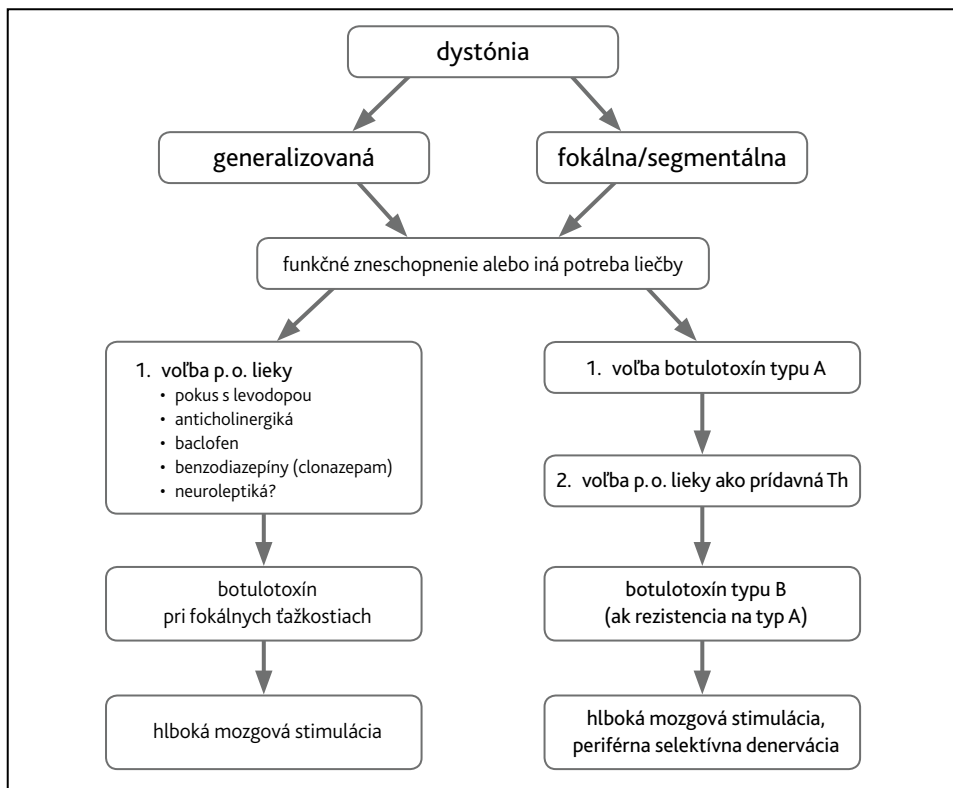
5.4.3.5 Dystónia asociovaná s mutáciou HBCA (AR dystónia, DYT2)

Mutácie génu HPCA boli identifikované ako príčina AR primárnej izolovanej dystónie v dvoch nezávislých rodinách (Charlesworth 2015). Gén HPCA kóduje neuronal calcium sensor protein, ktorý je exprimovaný prakticky výhradne v mozgu a predovšetkým v oblasti striata. Prípady AR formy izolovanej dystónie boli v minulosti väčšinou zahŕňané pod akronym DYT2, pre ktorý však až doteraz nebol identifikovaný žiadny konkrétny gén. Nateraz nie je jasné či sa pri prípadoch označovaných ako DYT2 jedná o geneticky homogénne ochorenie alebo s väčšou pravdepodobnosťou o geneticky heterogénne ochorenie tak ako je tomu pri AD formách izolovanej dystónie.

5.5 Liečba izolovaných dystónií

Liečba izolovaných dystónií je aj v súčasnosti iba symptomatická. Delí sa do troch skupín – liečba medikamentózna, chirurgická a chemická denervácia botulotoxínom. Navrhovaný algoritmus liečby primárnych dystónií viď v obr. 5.3. Integrálnou súčasťou liečby pacientov s dystóniou by mala byť aj fyzioterapia, ergoterapia a logopédia.

Obrázok 5.3 Navrhovaný algoritmus liečby primárnych dystónií



5.5.1 Farmakologická liečba dystónie

Farmakologická liečba je prvou metódou voľby predovšetkým u detí a pri generalizovaných formách dystónie. Efekt tejto liečby je väčšinou len čiastočný a často je potrebné vyskúšať kombináciu rôznych liekov. Každý pacient s young-onset dystóniou (<26 rokov) by mal v prvom rade skúsiť liečbu levodopou vzhľadom k výraznému efektu na dopa-responzívnu dystóniu, pri ktorej pozorujeme výrazný a pretrvávajúci efekt už nízkych dávok levodopy (<300 mg denne) (*Asmus 2010*). U niektorých pacientov je však za účelom posúdenia responzivity nutné navýšiť dávku levodopy až na 20 mg/kg rozdelenú do troch denných dávok po dobu 1 mesiaca. Skúška s levodopou je vhodná aj u dospelých pacientov s končatinovou dystóniou, nakoľko táto môže byť prvou manifestáciou Parkinsonovej choroby (*Bednařík 2010*).

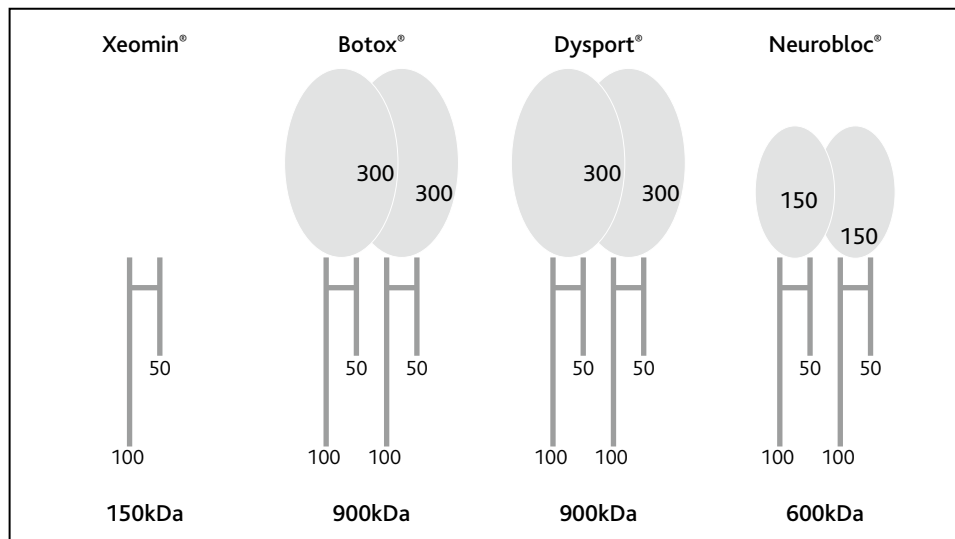
V prípade ak sa nejedná o dopa-responzívnu dystóniu, sú anticholinergiká vo vysokej dávke najúčinnější p.o. liečbou izolovanej dystónie, predovšetkým u detí (*Fahn 1983*). Anticholinergiká (napr. biperiden) sa nasadzujú v nízkej dávke a postupne sa navyšujú až do dosiahnutia klinického efektu alebo do objavenia sa nežiadúcich účinkov. V štúdií Marsdena et al. (1984) malo signifikantný benefit z liečby anticholinergikami približne 40% pacientov s izolovanou generalizovanou dystóniou. Výraznejší benefit bol preukázaný pri zahájení liečby v priebehu prvých 5 rokov od začiatku ochorenia (*Greene 1988*). K ich centrálnym nežiadúcim účinkom patrí napríklad porucha pamäte, zmätenosť, insomnie, u detí môže dôjsť k zhoršeniu chorey a tikovej poruchy. Z periférnych nežiadúcich účinkov dominuje zahmlené videnie, suchosť v ústach, obštipácia a retencia moča. Benzodiazepíny, predovšetkým klonazepam, sú zvyčajne druhým liekom voľby, aj keď ich efekt je zrejme lepší pri segmentálnych ako pri generalizovaných formách dystónie (*Greene 1988*). K nežiadúcim účinkom patrí sedácia, zmätenosť, porucha koordinácie a depresia. Baklofen je efektívny asi u pätiny pacientov. Predpoklad lepšej odpovede pri liečbe baklofenom je u detí, vo väčšine prípadov sú ale potrebné vysoké dávky až do 120 mg denne (*Greene 1988*). K nežiadúcim účinkom baklofenu radíme sedáciu, závrativosť, suchosť v ústach a močovú urgenciu. Pri závažnej generalizovanej dystónii môže byť efektívna aj intratekálna aplikácia baclofenu (*Narayan 1991*). Intratekálna aplikácia baclofenu je vo všeobecnosti viac efektívna pri sekundárnej dystónii asociovanej s bolesťami alebo spasticitou, napr. pri detskej mozgovej obrne (*Ford 1998; Motta 2008*). Neuroleptiká (predovšetkým atypické – clozapin, quetiapin, risperidon) patria k liekom, ktoré majú potenciál indukovať tardívne dyskízy a tardívnu dystóniu, paradoxne však môžu mať efekt aj v liečbe dystónie. Tetrabenazin znižuje vezikulárne zásoby dopamínu cestou reverzibilnej inhibície vezikulárneho monoamínového transportéru typu 2 (VMAT2). Jeho efekt bol preukázaný pri liečbe rôznych hyperkinetických pohybových ochorení, vrátane chorey, tikov, tardívnych dyskízy, myoklonu a dystónie (*Lubarr 2011*). Efekt môže mať najmä pri liečbe tardívnej dystónie a kraniálnej alebo generalizovanej dystónie (*Guay 2010*). K nežiadúcim účinkom tetrabenazinu patrí ospalosť, parkinsonizmus, depresia, insomnie, nervozita. V refraktérnych prípadoch sa skúšajú kombinácie vyššie uvedených medikamentov, ktoré sú ale zaťažované vyšším rizikom nežiadúcich účinkov.

5.5.2 Chemická denervácia botulotoxínom

U fokálnych foriem dystónie sa za liek voľby v súčasnosti považuje lokálna aplikácia botulotoxínu (BoNT). Najdôležitejšou súčasťou BoNT je botulínový neurotoxín, pričom existuje 6 jeho sérotypov (A – F). Komerčne je dostupný sérotyp A (Botox®, Dysport® a Xeomin®) a sérotyp B (Neurobloc®/Myobloc®). Typ A má vyššiu afinitu k motorickému a typ B k autonómnemu nervovému systému (Dressler 2003). Botulotoxínový komponent (BT) pozostáva z botulínového neurotoxínu (BNT) a komplexujúceho (netoxického) proteínu (Truong 2009). Botulotoxínový neurotoxín je ďalej zložený z ťažkého reťazca (váha 100kDa) a ľahkého reťazca (váha 50kDa), ktoré sú spojené disulfidovým mostíkom, ktorý je nevyhnutný pre biologickú aktivitu BT. BNT o váhe 150kDa je pri prípravkoch Botox® a Dysport® spojený s komplexujúcim proteínom o váhe 300kDa, následne sú BT molekuly asociované do dimérnej formy s váhou 900kDa. Pri Xeomine® je v priebehu výroby odstránený komplexujúci proteín a preto pozostáva len z monomérneho BNT o váhe 150kDa. Pri Neuroblocu®/Myoblocu® sú BNT asociované s komplexujúcim proteínom o váhe 150kDa, čo v dimérnej forme vytvára molekulu o váhe 600kDa (viď obr. 5.4)

Po injekcii do svalu sa BT vysoko selektívne viaže na glykoproteínové štruktúry cholinergných nervových terminálov. Následne sa internalizuje ľahký reťazec a štiepi SNARE proteíny (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein), ktorých funkcia je transport vezikúl obsahujúcich acetylcholín z intracelulárneho priestoru do synaptického štrbiny (Pellizzari 1999). Rozličné typy BT účinkujú cez rôzne proteíny – BT-A, BT-C a BT-E pôsobia cez SNAP25 (Schiavo 1993) a BT-B, BT-D a BT-F pôsobia cez VAMP (Schiavo 1992). Po zablokovaní cholinergnej synapsy BT, vytvára axón nové synapsy a dochádza k tzv. sproutingu (Duchen 1971). Sprouting je však len prechodný kompenzačný mechanizmus, po regenerácii zablokovanvej synapsy sú sprouty odstránené (de Paiva 1999). Botulotoxín teda prerušuje synaptickú transmisu len prechodne. Pri blokade BT nedochádza k štrukturálnemu alebo funkčnému poškodeniu synapsy (Truong 2009). Prvé zmeny po i.m. aplikácii je možné detekovať po 2 – 3 dňoch, maximálny efekt sa dosiahne v priebehu 2 týždňov a následne pretrváva asi do 2,5 mesiaca, kedy začína postupne vyprchávať (Truong 2009). Okrem priameho efektu na sval môže BT pôsobiť aj cez redukciu aferentnej signalizácie zo svalových vretienok a môže mať aj nepriame centrálné účinky (Kaňovský 2010). BT-A pôsobí prakticky len v mieste aplikácie, jeho systémové účinky sú minimálne a súvisia s vysokými celkovými aplikovanými dávkami. Naopak systémové šírenie BT-B je podstatne vyššie a systémové nežiadúce účinky môžu byť prítomné už pri nižších dávkach (Dressler 2003).

Obrázok 5.4 Konfigurácia molekúl jednotlivých preparátov botulotoxínu, váha komponentov v kDa



Biologická aktivita BT sa určuje v myšiacich jednotkách (mouse units, MU), pričom jedna MU zodpovedá dávke, ktorá usmrť 50 % injikovaných myší. Aktivita jednotlivých preparátov sa líši – 1MU Botoxu® zodpovedá približne 1 MU Xeominu®, 3 MU Dysportu® a 40 MU Neuroblocu® (*Truong 2009*). Jednou z možných komplikácií pri liečbe BoNT je zlyhanie liečby indukované tvorbou protilátok (antibody-induced therapy failure, ABTF). Pravdepodobnosť ABTF je podmienená imunologickou kvalitou BT preparátu (množstvom prítomného antigénu). Pri výrobe BNT dochádza k jeho parciálnej inaktivácii a táto inaktivovaná zložka (bez biologickej aktivity) predstavuje antigén pre tvorbu protilátok. Čím kvalitnejší prípravok, tým menšia časť pripadá na inaktivovanú zložku, a teda v prípravku je vyššia špecifická biologická aktivita na jednotku (merané v MU/ng BNT), čo vedie k nižšej imunogenicitě. Špecifická biologická aktivita je navyššia pri Xeomine® (167 MU/ng BNT), nasleduje Dysport® (100 MU/ng BNT), Botox® (60 MU/ng BNT) a najnižšia je v Neuroblocu® (5 MU/ng BNT) (*Setler 2000; Jankovic 2003; Pickett 2003; Dressler 2006a*). Lokálne vedľajšie nežiadúce účinky po aplikácii botulotoxínu sú podmienené slabosťou injikovaného svalu alebo blízkych svalov, do ktorých toxín prenikol lokálnou difúziou a vznikajú v závislosti od miesta aplikácie, napr. ptóza alebo diplopia pri aplikácii do viečok, dysfágia pri aplikácii v oblasti krku.

Aplikácia BoNT pri cervikálnej dystónii (CD) je najefektívnejšou možnosťou liečby. Liečba BoNT je indikovaná pri všetkých formách primárnej cervikálnej dystónie. Primárne ciele aplikácie botulotoxínu pri CD zahŕňajú: 1) zníženie dystonickej aktivity svalov s cieľom zlepšenia postavenia hlavy a funkčnosti krku, 2) zníženie funkčných limitácií vyplývajúcich z CD; 3) zníženie bolesti v oblasti krku; 4) prevencia svalových kontraktúr a zmien kĺbov, interver-

tebrálnych diskov a kostených štruktúr (Contarino, Škorvánek et al. 2015, submitted). Efekt sa zvyčajne objaví za 3 – 12 dní a pretrváva 3 – 4 mesiace. Pri aplikácii v 3 a viac mesačných intervaloch je znížené riziko tvorby neutralizačných protilátok (Truong 2009). V súčasnosti sa ale zvažuje aj individuálne podávanie BoNT v kratších intervaloch, ktoré sa zdá byť podľa viacerých recentných prác bezpečné (Contarino, Škorvánek et al. 2015, submitted). Základom úspechu liečby je aplikácia v adekvátnej dávke a správnej svalovej schéme, bližšie viď tab. 5.4, tab. 5.5, tab. 5.6, tab. 5.7, tab. 5.8. Dávkovanie botulotoxínu je v zásade u každého pacienta individuálne, pričom väčšie svaly vo všeobecnosti vyžadujú vyššie dávky BoNT a pacienti s väčším objemom svalov, najmä mladí muži vyžadujú vyššie celkové dávky ako menší pacienti. Vo všeobecnosti by mala byť iniciálna dávka Dysportu 60 – 80IU (Botox 15 – 20IU) na jeden sval rozdelená do dvoch aplikačných miest dostatočná z hľadiska jednoznačnej redukcie dystonickej hyperaktivity (trieda 3, úroveň C) (Brans 1995). Obojstranná aplikácia niektorých svalov predovšetkým m.sternocleidomastoideus môže byť riziková z hľadiska nežiadúcich účinkov najmä dysfágie (Moore 2003). Fyzikálne vyšetrenie nemusí vždy postačovať pre správnu identifikáciu dystonických svalov, čo bolo preukázané vo viacerých štúdiách s použitím polyEMG, kde bolo pri klinickom hodnotení minutých až 41% dystonických svalov a naopak až 25% označených ako dystonických pri polyEMG dystonickú aktivitu nevykazovalo (Brans 1998, Werdelin 2011). Existujú dôkazy, že zlepšenie dystónie ako aj bolesti asociovanej s dystóniou je väčšie pri použití klinického hodnotenia v súčinnosti s polyEMG (trieda 1, úroveň A, Comella 1992, Werdelin 2011). Okrem asistencie polyEMG pri výbere dystonických svalov resp. simultánnom EMG počas aplikácie sa v poslednej dobe začínajú využívať aj iné zobrazovacie techniky pri aplikácii botulotoxínu, predovšetkým USG, ktoré umožňuje priamu vizualizáciu aplikovaných svalov a je vhodné najmä pri aplikácii hlbokých svalov a pri nedostatočnom efekte aplikácie resp. pri nežiadúcich účinkoch aplikácie (Contarino, Škorvánek et al. 2015, submitted). U pacientov s dysfágiou po aplikácii botulotoxínu napriek EMG asistencii došlo pri USG navádzanej aplikácii prakticky k vymiznutiu dysfágie u všetkých pacientov (Hong 2012), autori vysvetľujú zmiernenie nežiadúcich účinkov aplikácie presnejším cínením svalu a znížením difúzie botulotoxínu do okolia. Pokiaľ je aplikácia botulotoxínu neefektívna, tak najpravdepodobnejšou príčinou zlyhania liečby je nesprávny vzorec aplikácie resp. neadekvátne dávky botulotoxínu. Inou možnosťou nedostatočnej efektivity je, že došlo k tvorbe neutralizačných protilátok. V tomto prípade je možné realizovať funkčné testy efektivity (napr. frontalis test – aplikácia menšieho množstva BoNT do oblasti nedystonických svalov čela za účelom posúdenia biologickej aktivity, alebo aplikácia do m. extensor digitorum brevis) – ak dochádza s odstupom času k normálnej svalovej aktivácii aplikovaných svalov, tak je BoNT neefektívny. Takisto je možné v špecializovaných laboratóriách dokázať prítomnosť protilátok proti BT. Neutralizačné protilátky proti BT-A sa vytvárajú pri dlhodobejšej aplikácii asi u 1 – 3% pacientov (Kessler 1999), ale až u 40% pacientov pri aplikácii BT-B po prvých aplikáciách (Dressler 2004). Počet miest aplikácie do jedného svalu závisí od jeho veľkosti. Vyšší počet aplikačných miest s nižšou jednotlivou dávkou znižuje difúziu BoNT do okolia, a teda aj pravdepodobnosť lokálnych nežiadúcich účinkov (Truong 2009). V čase sú zvyčajne potrebné úpravy aplikačnej schémy.

Tabuľka 5.4 Hyperaktívne svaly a miesta aplikácie pri torticollis (adaptované podľa Truong 2009)

sval	ipsilaterálne	kontralaterálne	aplikácia
splenius capitis et cervicis	x		x
levator scapulae	x		x
longissimus capitis et cervicis	x		x
multifidi	x		
rotatores cervicis	x		
sternocleidomastoideus		x	x
scalenus anterior et medius		x	x
trapezius (horná časť)		x	x
semispinalis capitis et cervicis		x	x

Tabuľka 5.5 Hyperaktívne svaly a miesta aplikácie pri laterocollis (adaptované podľa Truong 2009)

sval	ipsilaterálne	kontralaterálne	aplikácia
sternocleidomastoideus	x		x
trapezius	x		x
scalenus anterior et medius	x		x
splenium capitis et cervicis	x		x
longissimus capitis et cervicis	x		x
multifidi	x		
cervicis intertransversarii	x		

Tabuľka 5.6 Hyperaktívne svaly a miesta aplikácie pri anterocollis (adaptované podľa Truong 2009)

sval	ipsilaterálne	kontralaterálne	aplikácia
sternocleidomastoideus	x	x	x
scaleni	x	x	x
longus colli	x	x	x
longus capitis	x	x	
infrahyoideus	x	x	
rectus capitis anterior	x	x	

Tabuľka 5.7 Hyperaktívne svaly a miesta aplikácie pri retrocollis (adaptované podľa Truong 2009)

sval	ipsilaterálne	kontralaterálne	aplikácia
levator scapulae	x	x	x
splenius capitis et cervicis	x	x	x
longissimus capitis et cervicis	x	x	x
semispinalis capitis et cervicis	x	x	x
rectus capitis posterior major et minor	x	x	
rotatores cervicis	x	x	
interspinalis cervicis	x	x	
intertransversarii cervicis	x	x	
iliocostalis cervicis	x	x	
spinalis capitis et cervicis	x	x	

Tabuľka 5.8 Odporúčané dávky pri CD podľa závažnosti meranej Tsui skóre (podľa Truong 2009)

Tsui skóre	Botox	Xeomin	Dysport	NeuroBloc
12 – 15	200	200	800	10 000
9 – 12	150 – 200	150 – 200	600 – 800	7 500 – 10 000
6 – 9	100 – 150	100 – 150	400 – 600	5 000 – 7 500
3 – 6	80 – 120	80 – 120	320 – 480	4 000 – 6 000

Aplikácia BoNT pri blefarospazme bola v Európe schválená v roku 1994. Zvyčajne sa aplikujú 4 injekcie do orbitálnej alebo pretarzálnej časti m. orbicularis oculi. Stredná časť viečka by nikdy nemala byť injikovaná kvôli riziku ptózy. BoNT môže byť aplikovaný aj do pretarzálnej časti m. orbicularis oculi, čo zvyšuje mieru odpovedavosti a predlžuje maximálny efekt aplikácie (Cakmur 2002). Aplikácia do tejto pretarzálnej oblasti je bolestivejšia, ale sprevádza ju menej nežiadúcich účinkov (Truong 2009). Štandardná aplikačná dávka sa pohybuje v rozmedzí 25 – 50 MU Botoxu® alebo 100 – 200 MU Dysportu®. Aplikácie sa opakujú v troj- až štvormesačných intervaloch. Pri závažnom blefarospazme môže byť BoNT aplikovaný aj do m. corugator, procerus a frontalis. Lokálne nežiadúce účinky vo forme ptózy, diplopie, pocitu suchých očí, edému viečka a slabosti tváre sú zvyčajne len mierne a prechodné (Truong 2009).

5.5.3 Chirurgická liečba dystónie

V súčasnosti existuje viacero chirurgických možností liečby dystónie – periférna selektívna denervácia (predovšetkým pri cervikálnej dystónii), intratekálna aplikácia baklofenu (bližšie opísaná v kap. 5.5.1), ablačné procedúry (pallidotómia a thalamotómia) a hlboká mozgová stimulácia.

Periférna selektívna denervácia – rhizotómia pri cervikálnej dystónii a avulzia nn. supraorbitales pri blefarospazme boli jednými z prvých chirurgických možností liečby dystónie (Dandy 1930; Meares 1971). Tieto možnosti však často nemali dostatočný terapeutický efekt a navyše boli spojené s viacerými závažnými a permanentnými nežiadúcimi účinkami a v dnešnej dobe botulotoxínu a hlbkej mozgovej stimulácie sú využívané minimálne na liečbu inak refraktérnej cervikálnej dystónie (Hamby 1970; Munchau 2001).

V druhej polovici 20. storočia boli štandardne realizovanou metodikou stereotaktické ablačné výkony, najmä thalamotómia. V sérii 208 pacientov s generalizovanou dystóniou (Cooper 1976) boli u pacientov realizované priemerne dve lézie v oblasti thalamu, niektorý však potreboval až sedem operácií na dosiahnutie uspokojivého zlepšenia. Cieľom týchto výkonov bolo prerušiť všetky aferentné spojenia z globus pallidus a mozočka (Cooper 1976). Stredné alebo významné zmiernenie dystónie dosiahlo v tejto štúdii 70% pacientov, 12% sa zhoršilo a mortalita bola 2%. V iných štúdiách však bolo percento zlepšených pacientov podstatne nižšie, napr. 25% v štúdii Andrew et al. (1983). Podobné výsledky boli dosiahnuté aj u 160 pacientov s cervikálnou dystóniou, kde sa po väčšinou obojstrannej thalamotómii zlepšilo 60% pacientov, ale až u pätiny došlo k vývoju pseudobulbárnej obrny s dysfóniou (Cooper 1977). Od obojstranných thalamotómií sa teda v dôsledku týchto komplikácií ustúpilo. Aj neskôr sa začala ablačná liečba zameriavať na pallidotómie, ktoré sa, v porovnaní s thalamotómiami, zdajú byť v liečbe dystónie o niečo efektívnejšie a bezpečnejšie z hľadiska nežiadúcich účinkov ako je napríklad pseudobulbárny syndróm, slabosť alebo poruchy citlivosti (Ondo 1998; Krack 2001). Nevýhodou ablačných procedúr (thalamotómia, pallidotómia) je vytvorenie ireverzibilnej deštrukcie mozgového tkaniva, naopak výhodou je neprítomnosť cudzorodého materiálu v tele po operácii. V dnešnej dobe je hlboká mozgová stimulácia jednoznačne preferovaná pred ablačnými stereotaktickými výkonmi. Efektívnosť a bezpečnosť obojstrannej pallidotómie ale môže byť porovnateľná s obojstrannou hlbokou mozgovou stimuláciou globus pallidus internus (GPI DBS) a táto metóda môže byť vhodnou alternatívou u pacientov, ktorí nie sú vhodnými kandidátmi pre realizáciu DBS (Gross 2008).

Hlbková mozgová stimulácia (DBS) je neuromodulačná metóda, pri ktorej sú do hlbokých častí mozgu vložené jednostranne alebo častejšie obojstranne stimulačné elektródy. Tieto elektródy sú následne v podkoží prepojené na neurostimulátor, uložený v subklavikulárnej alebo abdominálnej oblasti, ktorý chronicky stimuluje implantované časti mozgu. Pri dystónii boli prvé implantácie DBS realizované v 90. rokoch 20. storočia (Sellal 1993; Kumar 1999). V štúdii 22 pacientov s izolovanou generalizovanou dystóniou (Vidailhet 2005), došlo po obojstrannej GPI DBS 1 rok od implantácie k priemernému zmierneniu dystónie o 55% a k zmierneniu funkčného zneschopenia o 44%. Podobné zlepšenie bolo dosiahnuté aj v štúdii 40 pacientov s primárnou segmentálnou a generalizovanou dystóniou (Kupsch 2006). 5-ročné sledovanie tejto skupiny potvrdilo pretrvávajúcu efektívnosť a bezpečnosť GPI DBS v liečbe primárnej segmentálnej a generalizovanej dystónie (Volkman 2012).

Pacienti s izolovanou dystóniou majú vo všeobecnosti lepší terapeutický efekt DBS ako pacienti so sekundárnou dystóniou (Andrews 2010; Bronte-Stewart 2011). V tomto smere možno pri generalizovanej dystónii najlepšie výsledky očakávať od pacientov s DYT1 dystóniou

(Tisch 2007), aj keď viacero prác potvrdilo vynikajúci efekt GPI DBS aj u pacientov s DYT6 dystóniou (Jech 2011). Dobrý efekt možno tiež očakávať u pacientov s cervikálnou dystóniou alebo Meigeho syndrómom (Ostrem 2007). Efekt DBS je pri degeneratívnych dystóniách (s výnimkou Parkinsonovej choroby), dystóniách asociovaných so štrukturálnym poškodením mozgu, a iných získaných dystóniách vo všeobecnosti horší (Bronte-Stewart 2011). V rámci týchto foriem dystónie bol dobrý terapeutický efekt DBS pozorovaný pri myoklonickej dystónii (Kinugawa 2009; Rughani 2013), X-viazanej dystónii-parkinsonizme – Lubag (Evidente 2007; Martinez-Torres 2009), neurodegenerácii asociovej s pantotenátkínázou – PKAN (Adamovičová 2010, Timmermann 2010), tardívnej dystónii (Trottenberg 2005) a klinicky významné zlepšenie je popisované aj pri detskej mozgovej obrne bez kognitívneho deficitu (Vidailhet 2009).

DBS pri dystónii je z technických dôvodov možné realizovať od siedmeho roku života (Bronte-Stewart 2011). Pacienti by mali byť na DBS indikovaní až po vyčerpaní iných možností liečby (viď obr. 5.3). DBS môže byť pri dystónii indikovaná ak majú pacienti významne zhoršenú kvalitu života v dôsledku dystónie, dystónia zabraňuje vykonávať bežné denné aktivity alebo ak sú prítomné bolesti spojené s dystóniou (Bronte-Stewart 2011). Vo všeobecnosti je efekt DBS lepší v prípade mobilnej ako fixnej dystónie (Bronte-Stewart 2011). Po stabilizácii stavu a nemožnosti iného ovplyvnenia dystónie by mala byť DBS realizovaná čo najskôr, aby sa predišlo vzniku fixných deformít skeletu, ktoré následne limitujú funkčný efekt operácie.

V rámci indikačného procesu je potrebné vykonať MR vyšetrenie mozgu za účelom posúdenia prípadných ložiskových zmien. Dôležité je psychologické a psychiatrické vyšetrenie, ktoré by malo vylúčiť pacientov so závažnou depresiou, suicidálnymi tendenciami alebo závažnou psychózou (Bronte-Stewart 2011). Kognitívny deficit na rozdiel od pacientov s Parkinsonovou chorobou nie je kontraindikáciou k výkonu, keďže implantácia GPI pri dystónii tieto funkcie zásadnejšie nezhoršuje (Jahanshahi 2011).

Najzásadnejšou komplikáciou operačného výkonu môže byť intracerebrálne krvácanie. Pravdepodobnosť hemoragie je však v špičkových centrách s dlhodobými skúsenosťami pomerne nízka (približne 1 – 2% výkonov) (Zrinzo 2012). Druhou zásadnou komplikáciou môže byť infekcia hardwaru, ktorá je o niečo častejšia. Dochádza k nej najmä v oblasti neurostimulátora uloženého v subklavikulárnej oblasti, k infekcii samotných elektród dochádza len zriedkavo (Kupsch 2011). Rizikovými faktormi pre infekciu sú predovšetkým zle kontrolovaný diabetes mellitus a časté infekcie v oblasti hrudníka.

6. DYSTÓNIA KOMBINOVANÁ S INÝMI EXTRAPYRAMIDOVÝMI ALEBO SYSTÉMOVÝMI PREJAVMI

Skupina kombinovaných dystónií zahŕňa dystonické syndrómy, ktoré boli podľa starej klasifikácie radené medzi tzv. dystónia-plus syndrómy, heredodegeneratívne dystónie a sekundárne dystónie. Tieto jednotky však často neboli jednoznačne vymedzené a jednotlivé dystonické syndrómy boli zaraďované do rôznych kategórií podľa rozhodnutia autorov – napr. X-viazaná dystónia parkinsonizmus (DYT3) bola časťou autorov zaraďovaná medzi tzv. dystónia-plus syndrómy a inou časťou autorov medzi heredodegeneratívne dystónie. Samotný pojem heredodegeneratívna dystónia je takisto problematický nakoľko niektoré ochorenia napr. Lesch-Nyhanov syndróm sú hereditárne ale nie degeneratívne a na druhej strane iné ochorenia napr. multisystémová atrofia sú degeneratívne ale nie hereditárne, takisto pojem sekundárna dystónia presne nevymedzuje či sa jedná o dystóniu asociovanú so štrukturálnym poškodením mozgu alebo spôsobenú iným ochorením alebo len o „nie primárnu“ dystóniu. Dôležitý je vzorec dystónie a jej vývoj v čase vzhľadom na vek vzniku dystónie – pokiaľ sa vyvinie izolovaná fokálna alebo segmentálna dystónia v oblasti hlavy a krku v dospelosti, tak vo veľkej väčšine prípadov bude idiopatická a okrem neurovizuálneho a základného laboratórneho vyšetrenia nie je potrebné zásadné prešetrovanie celého spektra dystonických syndrómov. Pokiaľ vznikne izolovaná dystónia v detstve na končatinách a následne generalizuje, tak sa bude najskôr jednať o geneticky podmienenú dystóniu spôsobenú mutáciou génov DYT1 alebo DYT6, ktoré by mali byť vyšetrené spolu s neurovizuálnym vyšetrením. Pokiaľ distribúcia, priebeh a vek vzniku dystónie nespádajú do vyššie uvedených fenotypov, pričom klinický fenotyp u týchto pacientov môže byť podstatne komplexnejší a kombinovaný aj s inými neurologickými a systémovými prejavmi, tak je spravidla potrebné zásadnejšie prešetrovanie pacienta. Vzhľadom na široké spektrum ochorení môže byť testovanie všetkých alternatív mimoriadne časovo a finančne náročné, preto je vhodné v prvom kroku zadať klinický fenotyp postihnutia a následne pacienta zakategorizovať podľa syndromologických asociácií do určitej skupiny ochorení – príklady viď tab. 6.1.

Dôležitým faktorom v diferenciálnej diagnostike rozhodovaní je aj prítomnosť degeneratívnych alebo štrukturálnych zmien mozgu, podľa ktorých bude členená aj nasledovná kapitola.

6.1 Kombinované dystónie bez štrukturálnej lézie alebo dôkazu degenerácie mozgu

Do skupiny dystonických syndrómov bez dôkazu štrukturálnej lézie alebo degeneratívnych zmien mozgu spadajú predovšetkým tzv. dystónia plus syndrómy (tento názov by už podľa novej klasifikácie nemal byť používaný), ktoré sú definované ako ochorenia s kombináciou dystónie a iného extrapyramidového ochorenia bez degenerácie a ložiskového poškodenia mozgu. Jedná sa o zväčša geneticky podmienené syndrómy, kde sa dystónia kombinuje s par-

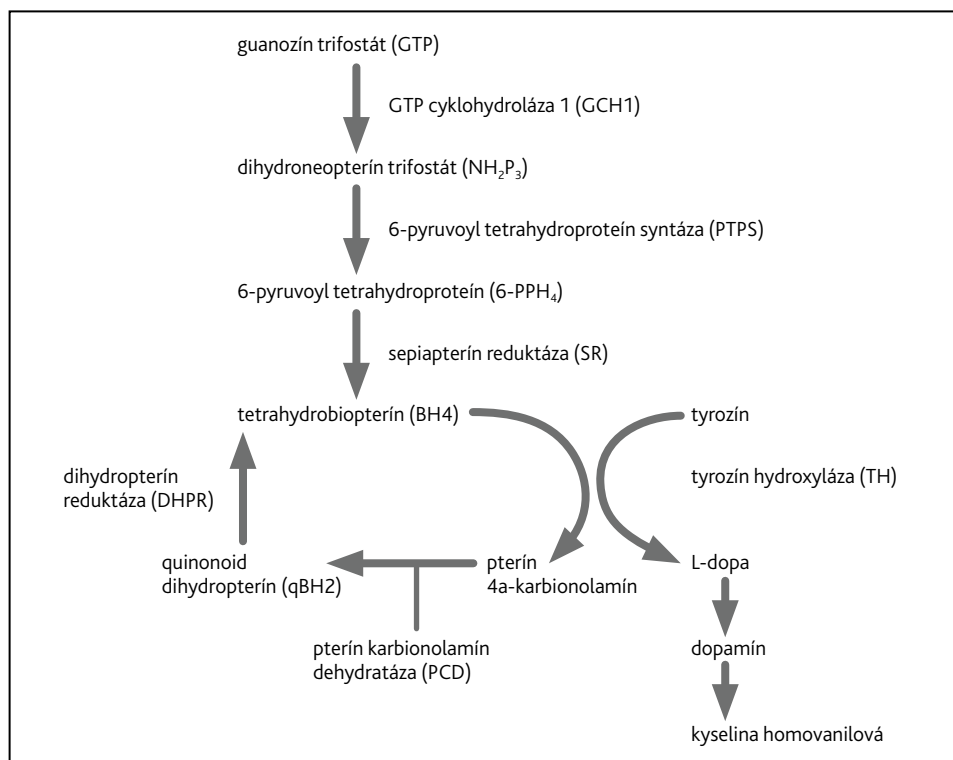
kinsonizmom (napr. dopa-responzívna dystónia alebo rapid-onset dystónia parkinsonizmus) alebo myoklonom (napr. myoklonická dystónia). Do tejto skupiny ochorení bez štrukturálnych a degeneratívnych zmien mozgu spadajú aj polievková a funkčná dystónia.

Tabuľka 6.1 Príklady syndromologických asociácií dystónie a iných klinických prejavov
(Schneider 2010)

dystónia s výrazným orobulbárnym postihnutím	dystónia a periférna neuropatia
polievková dystónia (neuroleptiká, antiemetiká) PKAN (gén PANK2) PLAN (gén PLA2G6) choreo-akantocatóza (gén VPS13A2) neuroferritinopatia (gén FTL) Lesch-Nyhanov syndróm (gén HPRT1)	Niemann-Pick typ C (gény NPC1 a NPC2) metachromatická leukodystrofia (gén arylsulfatáza A) Friedreichova ataxia (gén FXN) ataxia teleangiectazia (AFP v sére, gén ATM) spinocerebellárne ataxie (napr. podtyp 2 alebo 3)
dystónia a okohybné abnormality	dystónia a retinitis pigmentosa
Niemann-Pick typ C (vertikálna obrna pohľadu) Huntingtonova choroba (okohybná apraxia, gén IT15) ataxia teleangiectázia (okohybná apraxia, AFP v sére, gén ATM)	PKAN (gén PANK2) GM2 gangliosidóza (gény HEX-A a HEX-B, oligosacharidy v moči, enzymatické testy) metachromatická leukodystrofia (gén arylsulfatáza A)
dystónia a hluchota	dystónia a parkinsonizmus
mitochondriálne ochorenia Mohr-Tranebjærgov syndróm (gén DDP1) Woodhouse-Sakati syndróm (gén C2orf37)	dopa-responzívna dystónia genetické formy Parkinsonovej choroby so skorým začiatkom (napr. mutácia parkinu) Wilsonova choroba (hladina medi a ceruloplazmínu, gén ATP7B) Kufor-Rakeb syndróm (gén ATP13A2) PLAN (gén PLA2G6) atypický parkinsonizmus: MSA, PSP, CBD levodopou indukované dyskinézy
dystónia a progresívna demencia	
GM1 a GM2 gangliosidóza (gény HEX-A a HEX-B, oligosacharidy v moči, enzymatické testy) glutarická acidúria (gén GCDH) Huntingtonova choroba (gén IT15) Huntingtonské fenokópie (napr. SCA17, HDL-2)	

6.1.1 Dopa-responzívna dystónia (Segawa) – DYT5/DYT14

Dopa-responzívna dystónia (DRD) je ochorenie podmienené nedostatkom dopamínu z dôvodu jeho nedostatočnej biosyntézy. DRD je charakterizovaná prítomnosťou dystónie so vznikom v detstve alebo adolescencii, väčšinou na dolných končatinách s výraznými diurnálnymi fluktuáciami ťažkostí a vynikajúcou terapeutickou odpoveďou na preparáty levodopy. Takisto môžu byť prítomné prejavy parkinsonizmu, ktoré sa môžu objaviť buď neskôr v priebehu ochorenia alebo aj ako iniciálny prejav. Z genetického hľadiska môže byť DRD podmienené autozomálne dominantne („klasická“, častejšia forma ochorenia) alebo autozomálne recesívne (komplikovanejšie, menej časté formy ochorenia – „DRD-plus syndróm“).

Obrázok 6.1 Mechanizmus biosyntézy dopamínu

Z neuropatologického hľadiska u pacientov s DRD nenachádzame prejavy neurodegenerácie, prítomnosť inklúzných teliesok, gliózy alebo štrukturálneho poškodenia mozgu (Donaldson 2012). Na biosyntéze L-dopy z tyrozínu sa okrem tyrozín hydroxylázy ako kofaktor podieľa aj tetrahydrobiopterín (BH4). Deficiencia BH4 teda môže viesť k príznakom vyplývajúcim z nedostatku dopamínu. Pre bližší prehľad o biosyntéze dopamínu a úlohe jednotlivých enzýmov v tomto procese viď obr. 6.1. U pacientov s DRD bola v likvore opakovane zistená znížená hladina kyseliny homovanilovej (Fink 1988), BH4 a jeho prekursoru neopterínu (Fink 1988; Takahashi 1994). Hladina neopterínu v likvore dosahuje menej ako 20% normálnych hodnôt a aktivita GTP cyklohydrolázy (GCH) je v mononukleárných leukocytoch takisto znížená (Furukawa 1998).

6.1.1.1 Autozomálne dominantná forma Dopa-responzívnej dystónie (DRD)

Mutácie génu GTP cyklohydrolázy 1 (GCH1) (DYT5), lokalizovanej na chromozóme 14q, sú najčastejšiou a z klinického hľadiska „klasickou“ formou DRD (Ichinose 1994). Doteraz bolo identifikovaných viac ako 100 rôznych mutácií génu GCH1 (Asmus 2010). Mutácie GCH s klinickým fenotypom DRD je možné nájsť u všetkých etnických skupín. Rozsah klinického

fenotypu AD formy DRD je mimoriadne rozsiahly od hypotónie, ťažkostí s kojením a rigidity so vznikom v prvých týždňoch života až po neprogredujúci parkinsonizmus v dospelom veku (Chiang 2007; Trender-Gerhard 2009). Typicky (>90%) sa ale DRD manifestuje v prvej dekáde života (priemerne vo veku 6 – 7 rokov) dystóniou dolnej končatiny vo forme plantárnej flexie a inverzie nohy (Donaldson 2012). U viac ako 75 % neliečených pacientov dystónia v priebehu 10 rokov generalizuje a približne štvrtina neliečených pacientov je odkázaná aspoň časť dňa na invalidný vozík (Nyygard 1991; Segawa 2003). Kraniálne svaly sú dystóniou postihnuté minimálne. Časté sú abnormality chôdze, pri ktorej majú pacienti tendenciu k propulzii trupu, stuhnutosť končatín a ojedinelo sa vyskytujú epizódy freezingu (Donaldson 2012). Môže byť prítomná posturálna instabilita, ale pády sú zriedkavé. Parkinsonizmus väčšinou vzniká neskôr v priebehu ochorenia a v prípade manifestácie v dospelosti môže byť prvotným a zároveň jediným prejavom DRD, čo môže viesť k zámene s juvenilným/young-onset parkinsonizmom (Trender-Gerhard 2009). U niektorých pacientov sú prítomné živé až briskné šlachovo-okosticové reflexy a takisto bola popísaná extenzia palca na nohe (v tomto prípade ale vo forme tzv. „striatálneho palca“, nie Babinského príznaku), čo môže často pri vzniku ochorenia v mladom veku viesť k zámene s detskou mozgovou obrnou (Asmus 2010). Pre DRD sú typické výrazné diurnálne fluktuácie, kedy je stav pacientov lepší ráno po oddychu, ako neskôr v priebehu dňa alebo po fyzickej námahe (Ichinose 1994; Segawa 2003). Odpočinok alebo krátke zdiernutie môžu zlepšiť hybný stav. Ochorenie je častejšie u žien v pomere 4:1 k mužom (Ichinose 1994) a naopak pri mužskom pohlaví bolo identifikovaných viac asymptomatických nositeľov mutácie GCH1.

Rutinné laboratórne vyšetrenie krvi a likvoru je v norme. Pri DRD nachádzame špecifické abnormality metabolitov katecholamínov v likvore (viď vyššie). CT a MR mozgu sú zpravidla v norme. Normálny nález nachádzame aj pri DaT SPECT vyšetrení (Huang 2002), čím dokážeme odlíšiť DRD od prípadov juvenilného parkinsonizmu.

AD formy DRD majú zvyčajne vynikajúcu terapeutickú odpoveď na preparáty levodopy. Liečbu zahajujeme 50 – 100 mg levodopy rozloženej do troch denných dávok a pomaly titrujeme do najnižšej efektívnej dávky. Na rozdiel od pacientov s Parkinsonovou chorobou pri DRD v liečbe adekvátnymi dávkami levodopy nevznikajú pri dlhodobom podávaní motorické fluktuácie ani levodopou-indukované dyskinézy (Trender-Gerhard 2009; Asmus 2010; Donaldson 2012). Pri dennej dávke L-dopy 600 mg užíwanej po dobu 6 týždňov bez terapeutického efektu je možné konštatovať jej neefektívnosť. Vzhľadom na variabilný klinický obraz DRD je pokus s levodopou indikovaný u všetkých detských pacientov s obrazom torznej dystónie alebo parkinsonizmu. V poslednom období boli rozpoznané aj atypickejšie varianty DRD vrátane diplegickej DMO, spastickej paraparézy a ataktických syndrómov a preto by mal byť pokus s levodopou realizovaný aj pri týchto prejavoch v detstve (Bandmann 1998). V recentne publikovanej metaanalýze (Tadic 2012) bolo zistené priemerné oneskorenie stanovenia diagnózy DRD od jej vzniku 15,2 rokov, čo má zásadný dopad na disability a kvalitu života pacientov. Vynikajúcu odpoveď na zahájenie liečby levodopou majú pacienti aj po viac ako dvadsiatich rokoch od manifestácie DRD (Nygaard 1991), avšak až 28 % pacientov môže mať pri tejto oneskorenej liečbe reziduálny neurologický deficit v porovnaní so skorým zahájením liečby (Tadic 2012).

6.1.1.2 Autozomálne recesívne formy Dopa-responzívnej dystónie

V porovnaní s autozomálne dominantnou formou DRD podmienenou mutáciou GCH1, sú autozomálne recesívne formy DRD podstatne raritnejšie a ich fenotyp je komplikovaný inými prejavmi, napr. mentálnou retardáciou, okulogýrnymi krízami, atď. Niekedy sú preto označované aj ako „dopa-responzívna dystónia plus“ syndrómy. Na rozdiel od AD formy DRD, majú jej AR formy horšiu a variabilnú odpoveď na dopaminergnú liečbu. Najčastejšími AR mutáciami, ktoré vedú k vzniku DRD patria mutácie tyrozín hydroxylázy a sepiapterín reduk-tázy. Veľmi výnimočne môže byť DRD spôsobené aj deficienciou iných enzýmov zapojených do biosyntézy tetrahydrobiopterínu (vid obr. 6.1) (*Clot 2010*).

6.1.1.2.1 Mutácie tyrozín hydroxylázy

Deficiencia tyrozín hydroxylázy (TH) je raritnou príčinou vedúcou k DRD. Bartholome (1993), Ludecke (1995) a Knappskog (1995) publikovali prvé štúdie, v ktorých asociovali DRD s mutáciami TH. V jednej z týchto rodín u 2 postihnutých detí došlo k rýchlemu ústupu dystonických prejavov po administrácii nízkej dávky levodopy (*Ludecke 1995*). V metaanalýze z roku 2010 (*Willemsen*) bolo v literatúre identifikovaných len 36 pacientov s DRD spôsobenou TH deficienciou. Títo pacienti boli rozdelení do dvoch fenotypových skupín. U 25 pacientov dominoval progresívny hypokineticko-rigidný syndróm s dystóniou. Ochorenie vzniklo väčšinou v prvom roku života (rozsah 2 mesiace až 5 rokov). Psychomotorický vývoj je v tejto skupine väčšinou normálny alebo len mierne spomalený, mentálna retardácia je zriedkavejšia a častejšie vzniká pri manifestácii ochorenia v prvom roku života. Dystonické prejavy väčšinou začínajú na jednej DK a neskôr generalizujú. Pri manifestácii DRD u novorodencov v náleze dominovala skôr symetrická bradykinéza a rigidita HK aj DK. Dystónia fluktovala v priebehu dňa (horšia poobede). Navyše bol u časti pacientov prítomný tremor, chorea, okulogýrne krízy, ptóza a poruchy správania. MR mozgu bolo u väčšiny pacientov v norme, ojedinelo boli prítomné nešpecifické demyelinizačné lézie supratentoriálne a takisto bolo prítomné rozšírenie subarachnoidálnych priestorov. Odpoveď na liečbu levodopou bola vynikajúca s dlhodobou pretrvávajúcim efektom (*Castaigne 1971; Rondot 1983; Rondot 1992; de Rijk-van Andel 2000; Schiller 2004; Willemsen 2010*).

Druhá skupina 11 DRD pacientov s deficienciou TH mala fenotyp komplexnejšej encefalopatie s nástupom v prvých troch mesiacoch života (*Willemsen 2010*). Ochorenie sa zvyčajne manifestovalo výraznou bradykinézou a hypotóniou kombinovanou s fokálnou alebo generalizovanou dystóniou, myoklonom, obojstrannou ptózou a okulogýrnymi krízami. 10 z 11 pacientov malo mentálnu retardáciu (IQ<70). Diurnálne fluktuácie boli len mierne. Postihnuté deti mali často autonómnou dysfunkciu, napr. nadmerné slinenie, potenie, nestabilitu telesnej tepoty a časté obdobia pyrexie. Popísané boli aj epileptické paroxysmy. V porovnaní s prvým variantom boli zmeny pri MR vyšetrení mozgu častejšie. Odpoveď na levodopu je variabilná a vo všeobecnosti horšia ako pri prvom type a zvyčajne sa ukáže až po niekoľkých mesiacoch liečby. Hypersenzitivita na levodopu môže byť výrazným problémom, preto by mala byť liečba zahájená v minimálnych dávkach rozdelených do 4 – 6 denných dávok (*de Lonlay 2000; Zafeirou 2009; Willemsen 2010*).

6.1.1.2.2 Mutácie sepiapterín reduktázy

V roku 2001 Bonafe et al. asociovali DRD s deficienciou sepiapterín reduktázy (SRD) u dvoch pacientov, s mutáciou génu lokalizovaného na chromozóme 2p. Ochorenie je podmienené poruchou v metabolizme tetrahydropterínu bez hyperfenylalaninémie (Blau 2001). SRD vzniká v novorodeneckom veku a v klinickom náleze dominujú mentálna retardácia, oneskorený psychomotorický vývoj, môžu byť prítomné epileptické paroxyzmy, dystónia, spasticita, parkinsonizmus a okulogýrne krízy, čo často vedie k nesprávnej diagnóze detskej mozgovej obrny (Neville 2005; Echenne 2006; Friedman 2011). V diagnostike je nápomocné genetické vyšetrenie a vyšetrenie enzymatickej aktivity SR vo fibroblastoch. V likvore môže byť prítomná zvýšená hladina sepiaterínu, zvýšené hladiny biopterínu a neopterínu a znížené hladiny kyseliny homovanilovej a kyseliny 5-hydroxyindolactovej (Asmus 2010). Odpoveď na levodopu je v porovnaní s AD formou DRD variabilnejšia, napriek tomu však môže byť prítomný jej dlhodobý dramatický terapeutický efekt (Neville 2005; Echenne 2006). Pri SDH môže aplikácia levodopy viesť k indukcii choreatických dyskinéz a preto je potrebné jej podávanie v najnižších efektívnych dávkach. Napriek výraznému efektu levodopy na motorické funkcie a okulogýrne krízy, je kognitívny stav pacientov pri jej administrácii vo väčšine prípadov nezlepšený (Neville 2005). Okrem levodopy môžu mať pacienti dobrú terapeutickú odpoveď aj na podávanie preparátov 5-hydroxytryptofánu (Abeling 2006).

6.1.2 Myoklonická dystónia

Myoklonická dystónia (MD) je ochorenie charakterizované kombináciou myoklonu subkortikálneho pôvodu a dystónie s dominantným postihnutím hornej polovice tela. V prípade hereditárnej formy sa jedná o autozomálne dominantne prenosné ochorenie so zníženou penetranciou.

DYT11 – Mutácie v géne pre epsilon-sarkoglykán – SGCE (DYT11) lokalizovanom na chromozóme 7q21 sú najčastejšou príčinou hereditárnej formy MD (Zimprich 2001). Tieto mutácie s akronymom DYT11 sú prítomné asi u 40% pacientov s typickým fenotypom MD (Valente 2005). Ochorenie je dedené autozomálne dominantným spôsobom so zníženou penetranciou pri prenose od matky z dôvodu imprintingu materálneho genómu (Muller 2002). Pri SGCE mutáciách je teda klinicky manifestné ochorenie zvyčajne dedené od otca, kdežto 95% prípadov zdedených od matky ostáva klinicky nemých (Zimprich 2001, Grabowski 2003). Pri väčších deléciách zahŕňajúcich SGCE aj iné susediace gény môže byť fenotyp podstatne komplikovanejší. Pri delécii susediaceho COL1A2 môže byť popri myoklonickej dystónii prítomná osteoartritída, osteoporóza, oneskorený kostný vývoj, rázštep ruky/nohy, senzorineurálna strata sluchu alebo kavernózne cerebrálne malformácie (Asmus 2007).

DYT15 – Grimes et al. (2001) popisali veľkú kanadskú rodinu s alkohol-responzívnou MD s dominujúcimi myoklonickými záškubmi v oblasti horných končatín a axiálnych svalov, časť pacientov mala aj dystonické prejavy v oblasti hornej alebo dolnej končatiny. Mutácie SGCE boli v tejto rodine vylúčené a ochorenie bolo asociované s lokusom na chromozóme 18p11 (Grimes 2002). Zodpovedný gén doteraz identifikovaný nebol.

Nové genetické varianty M-D

Mutácia génu **KCTD17** bola nedávno identifikovaná v anglickej a nemeckej rodine s M-D a AD typom prenosu (*Mencacci 2015a*). U väčšiny pacientov začali ťažkosti miernym myoklonom horných končatín s postupným vývojom dystonických prejavov so šírením z kraniokauzálnych oblastí na ostatné časti tela. U nositeľov mutácie na KCTD17 na rozdiel od nositeľov mutácie SGCE dominujú dystonické prejavy a myoklonus nezvykne byť výrazne obmedzujúci, navyše dystónia zvykne u nositeľov mutácie KCTD17 v priebehu života progredovať a často ovplyvňuje aj laryngeálne svaly. Terapeutický efekt alkoholu je zvyčajne na rozdiel od mutácie SGCE len minimálny.

U veľkej holandskej rodiny bola identifikovaná mutácia génu **CACNA1B** variant c.4166G>A; (p.R1389H) ako príčina M-D AD typu s atypickým klinickým prejavom zahŕňajúcim vysokofrekvenčný ortostatický myoklonus DK, bolestivé kŕče končatín a kardiálne arytmie (*Groen 2015*). Následne však bola frekvencia tejto mutácie stanovená aj vo veľkej európskej databáze 520 pacientov s M-D a vylúčenou mutáciou SGCE, ako aj u 489 neurologicky zdravých osôb, pričom bola identifikovaná u 1 pacienta so sporadickou MD a 1 neurologicky zdravej osoby, čo nepodporuje kauzálnu asociáciu mutácie CACNA1B variant c.4166G>A; (p.R1389H) a M-D (*Mencacci 2015b*).

MD podmienená mutáciou SGCE, ktorá je bližšie rozobraná v tejto kapitole typicky začína v prvej alebo druhej dekáde, priemerne vo veku 6 rokov, ale často aj skôr (Roze 2008b). Vznik ochorenia po 20. roku života je raritný, aj keď boli popísané prípady vzniku MD až do veku 75 rokov. MD v priemere začína skôr u dievčat (5 rokov) ako u chlapcov (8 rokov) (*Raymond 2008*). Prevalencia ochorenia v populácii je neznáma, avšak MD sa vyskytuje celosvetovo (*Kinugawa 2009*). Iniciálnou manifestáciou sú najčastejšie „bleskové“ myoklonické záškuby, dystóniou sa iniciálne manifestuje len asi 20% pacientov (*Roze 2008b; Nardocci 2008*). Myoklonus najčastejšie začína na horných končatinách alebo krku, ktoré sú v priebehu ochorenia najviac postihnuté. Myoklonus môže byť prítomný aj v klude, ale spravidla sa zhoršuje pri udržiavaní danej časti tela proti gravitácii, pri činnosti alebo v strese a je stimulus-senzitívny. Veľmi častým vzorcom postihnutia je axiálny myoklonus asociovaný s myoklonom horných končatín (*Nardocci 2008*). Myoklonus dolných končatín je zriedkavý a v priebehu ochorenia sa objaví asi u 25% pacientov (*Roze 2008b; Nardocci 2008; Kinugawa 2009*). Myoklonus v oblasti hlavy a hlasiviek sa takisto objaví asi u 25% pacientov. Po užití alkoholu vo väčšine prípadov dochádza k dramatickému zmierneniu myoklonických záškvubov (*Kinugawa 2009*).

Dystónia nemusí byť pri MD vždy prítomná. Najčastejšou formou dystónie je grafospazmus, dystónia horných končatín, cervikálna a trupová dystónia (*Koukouni 2008*) – viď obr. 6.2. Dystónia dolných končatín je na rozdiel od DYT1 alebo dopa-responzívnej dystónie zriedkavá, podobne je zriedkavá laryngeálna dystónia (*Kinugawa 2009*).

Obrázok 6.2 Axiálna, cervikálna a končatinová dystónia u 20-ročného pacienta s geneticky potvrdenou myoklonickou dystóniou (DYT11 – mutácia génu SGCE)
(fotoarchív NK UPJŠ a UNLP)



Ochorenie má zvyčajne progresívny charakter, ktorý ale vo väčšine prípadov neskracuje očakávanú dĺžku života (Nygaard TG 1999). Závažnosť MD môže byť rôzna od veľmi ťažkých zneschopňujúcich stavov až po mierne neprogredujúce ťažkosti, pričom rýchlosť a miera progresie sa nedá predvídať – závažnosť motorických prejavov sa môže kedykoľvek výrazne zhoršiť. Myoklonus môže byť izolovaným prejavom ochorenia. Pri kombinácii s dystóniou môže k jeho zhoršeniu dôjsť bez zhoršenia dystónie, naopak asi u 5% pacientov môže dôjsť k spontánnemu zmierneniu myoklonických záškubov (Nardocci 2008). Dystónia je naopak veľmi raritne izolovaným prejavom MD, objavuje alebo zhoršuje sa najčastejšie so zvyšujúcim sa vekom. Končatinová dystónia sa môže v detstve alebo adolescencii zmierniť asi u 20% pacientov (Mahloudji 1967; Roze 2008).

U pacientov s MD bola popísaná niekoľkonásobne vyššia prevalencia obsedantne-kompulzívnej poruchy (8× vyššia) a anxiety (5× vyššia) v porovnaní s pacientami s inými extrapyramidovými ochoreniami (Paell 2013). Tieto nemotorické prejavy sú podľa všetkého viazané predovšetkým na nositeľov mutácie SGCE (DYT11). Vzhľadom na vynikajúci terapeutický efekt alkoholu je pri MD takisto vyššie riziko vzniku závislosti od etylu (Kinugawa 2009; van Tricht 2012; Paell 2013). Kognitívny status je zvyčajne v norme, aj keď ojedinelo boli u individuálnych pacientov referované mierne deficity v oblasti exekutívnych funkcií, pozornosti, verbálneho učenia a pamäte (Doheny 2002; van Tricht 2012).

Diagnostika. Rutinné neurozobrazovacie vyšetrenia (CT, MRI) sú pri MD v norme (*Kinugawa 2009*). Pri PET vyšetreniach s [18F]-fluorodeoxyglukózou bol pozorovaný metabolický nárast v kaudálnej časti ponsu, posteriórnej oblasti thalamu, parasagitálnej časti cerebella a gyrus parietalis superior ako aj metabolický pokles v oblasti ventromediálneho prefrontálneho kortexu (*Carbon 2013*). Laboratórny screening vrátane metabolizmu medi a očného vyšetrenia je v norme.

Kinugawa et al. (2009) navrhli nasledovné diagnostické kritériá pre definitívnu myoklonickú dystóniu:

1. Skorý začiatok ťažkostí (<20 rokov)
2. Myoklonus s maximom v hornej polovici tela, izolovaný alebo v kombinácii s dystóniou
3. Pozitívna rodinná anamnéza s paternálnym typom transmisie („paternálna transmisia“ je typická len pre mutácie alebo delécie SGCE)
4. Nepritomnosť iných neurologických prejavov, napr. cerebellárnej ataxie, spasticity a demencie
5. Normálne MRI mozgu

Prídavné podporné kritériá

- Krátke myoklonické záškuby (25 – 250ms) bez kortikálneho premyoklonického potenciálu a bez gigantických potenciálov pri SSEP.
- Spontánne remisie počas detstva alebo adolescencie
- Odpoveď na alkohol

Diferenciálna diagnostika. V diferenciálnej diagnostike je potrebné odlíšiť iné ochorenia s dominujúcimi myoklonickými záškubmi, napríklad progresívnu myoklonickú epilepsiu alebo niektoré metabolické ochorenia, pri ktorých však zvyčajne nájdeme aj iné neurologické prejavy. Myoklonické záškuby môžu byť veľmi zriedkavo aj jedným z najvýraznejších prejavov DYT1 alebo DYT5 dystónie (*Kinugawa 2009*). Takisto tiky pri Tourettovom syndróme môžu mať myoklonický alebo dystonický charakter, na rozdiel od MD ich ale pacient dokáže prechodne potlačiť.

Liečba. V súčasnosti neexistuje kauzálna liečba MD a symptomatická medikamentózna liečba prináša väčšine pacientov len minimálny benefit (*Asmus 2004*). Pri myoklonickej dystónii boli v minulosti skúšané benzodiazepíny, anticholinergiká, L-dopa, dopamínoví agonisti, antidepresíva (venlafaxin, paroxetin), amantadín, antiepileptiká (valproát, levetiracetam, barbituráty, primidon, piracetam, karbamazepin, gabapentin), neuroleptiká (tetrabenazín, haloperidol) a beta-blokátory (*Kinugawa 2009*). U niektorých pacientov môžu symptomatický efekt na myoklonické aj dystonické prejavy priniesť anticholinergiká a benzodiazepíny (clonazepam) (*Obeso 1983*). Na rozdiel od myoklonu kortikálneho pôvodu valproát, levetiracetam a piracetam neprinášajú výraznejší benefit v jeho liečbe (*Asmus 2010*). V literatúre existuje viacero publikácií dokumentujúcich dobrý terapeutický efekt oxybátu sodného, používaného v liečbe narkolepsie s kataplexiou, na alkohol-responzívny myoklonus, oficiálne však táto indikácia nebola schválená (*Frucht 2005a, 2005b*). Liečba botulotoxínom môže byť efektívna

pri fokálnych dystonických ťažkostiach, najmä cervikálnej dystónii alebo grafospazme (*Kinugawa 2009; Asmus 2010*).

Na rozdiel od medikamentózne liečby je hlboká mozgová stimulácia veľmi efektívnou možnosťou liečby u pacientov s MD (*Kinugawa 2009; Rughani 2013*). V rámci DBS pri M-D boli doteraz stimulované najmä globus pallidus internus (GPi) a ventrálne intermediálne jadro thalamu (VIM), pričom takmer všetci pacienti udávali zlepšenie myoklonických aj dystonických prejavov o viac ako 50% (*Kinugawa 2009*). V recentnej metaanalýze Rughani a Lozano (*2013*) zistili, že priemerné zlepšenie myoklonu bolo v 17 publikovaných štúdiách 72,6% a zlepšenie dystónie bolo 52,6%. Zlepšenie myoklonických prejavov bolo pri GPi DBS porovnateľné s VIM DBS (76% vs. 70%), avšak zlepšenie dystónie bolo podstatne výraznejšie pri GPi DBS v porovnaní s VIM DBS (60% vs. 33%). Stimulácia GPi sa preto zdá byť vhodnejším cieľom pri chirurgickej liečbe MD (*Rughani 2013*).

6.1.3 Dystónia-parkinsonizmus s rýchlym nástupom (Rapid-onset dystonia parkinsonism) – DYT12

Dystónia-parkinsonizmus s rýchlym nástupom (RDP) je raritné ochorenie charakterizované variabilnou kombináciou dystónie a parkinsonizmu s rýchlym nástupom ťažkostí. V prípade genetickej formy RDP je prenos autozomálne dominantný so zníženou penetranciou. Príčinou monogénnej formy RDP je mutácia génu ATP1A3 na chromozóme 19q13, ktorý kóduje alfa podjednotku Na⁺/K⁺ ATPázy 3 (*Kramer 1999; de Carvalho Aguiar 2004*).

Tabuľka 6.2 Navrhované diagnostické kritériá dystónie-parkinsonizmu s rýchlym nástupom (RDP), adaptované podľa Brashear 2007

diagnostické kritériá
• náhly vznik segmentálnej alebo generalizovanej dystónie s prejavmi parkinsonizmu v priebehu niekoľkých minút až 30 dní • jednoznačný rostrokaudálny gradient postihnutia (hlava >HK>DK) • výrazné bulbárne postihnutie (dysartria, dysfónia, mierna dysfágia)
ostatné podporné kritériá
• minimálny alebo žiadny tremor v čase vzniku • príležitostná ľahká končatinová dystónia, ktorá predchádza primárny nástup RDP • spúšťač (febrility, trauma, psychický stres) • zriedkavý „druhý nástup“ alebo náhle zhoršenia v priebehu neskoršieho života • stabilizácia stavu v priebehu jedného mesiaca • minimálne celkové zlepšenie, non-responzivita na levodopu

Patognomickým prejavom ochorenia je rýchly nástup ochorenia v priebehu niekoľkých minút až jedného mesiaca, predchádzaný spúšťačom, napr. teplotami, pôrodom, alkoholickým excesom alebo psychickým stresom (*Brashear 2007; Asmus 2010*). Progresia ochorenia sa u veľkej väčšiny pacientov zastabilizuje v priebehu prvého mesiaca a neskôr ostáva priebeh

stacionárny alebo minimálne progreduje. Kontinuálna progresia dystónie je raritná (*Brashear 2007*). U väčšiny pacientov dominujú dystonické prejavy s jednoznačným rostrokaudálnym gradientom postihnutia (hlava>HK>DK) a výraznými bulbárnymi prejavmi (dysartria, hypofónia a mierna dysfágia) (*Brashear 2007; Asmus 2010; Donaldson 2012*). Zriedkavejšie (asi u 20 % pacientov) môže byť dominujúcim klinickým prejavom parkinsonizmus, ktorý môže byť raritne takmer izolovaný (*Kamphuis 2006*). Prítomnosť trasu v čase vzniku ťažkostí, kaudorostrálny gradient postihnutia a významná končatinová bolesť vylučujú diagnózu RDP (*Brashear 2007*). Pre navrhované diagnostické kritériá RDP viď tab. 6.2.

MR mozgu je v norme. Pri RDP sa nejedná o neurodegeneratívne ochorenie a teda na rozdiel od iných príčin neurodegeneratívneho parkinsonizmu je DaT scan negatívny. Genetické testovanie ATP1A3 (DYT12) je indikované pri náhlom vzniku dystónie alebo parkinsonizmu s rostrokaudálnym gradientom postihnutia a výrazným bulbárnym postihnutím v prípade pozitívnej aj negatívnej rodinnej anamnézy (*Brashear 2007*).

Dopaminergná liečba, levodopa aj dopamínovi agonisti, ako aj liečba anticholinergikami vedú len k minimálnemu alebo žiadnemu zlepšeniu (*Donaldson 2012*). U malého počtu pacientov bola realizovaná hlboká mozgová stimulácia globus pallidus internus s minimálnym alebo žiadnym terapeutickým benefitom (*Deutschlander 2005; Kamm 2008b*).

6.1.4 Young-onset dystónia parkinsonizmus – DYT16

V roku 2008 bola u pacientov s dystónia-parkinsonizmom so skorým začiatkom (young-onset dystonia-parkinsonism) identifikovaná mutácia v géne PRKRA (protein kinase, interferon-inducible double-stranded RNA-dependent activator) (*Camargos 2008*). Jedná sa o raritné autozomálne recesívne ochorenie, ktorému bol priradený akronym DYT16. Vzhľadom na malý počet popísaných pacientov rozsah fenotypu nie je jednoznačne zadefinovaný. Nateraz sa však ochorenie u všetkých pacientov s výnimkou jedného manifestovalo končatinovou dystóniou, ktorá u časti pacientov progredovala do generalizovanej formy s predominantným postihnutím trupu, krku a oromandibulárneho svalstva a u časti sa vyvinul fenotyp dystonie s parkinsonizmom (*Seibler 2008; Asmus 2010; Camargos 2012*). U časti pacientov bola prítomná evidentná dysfágia a pomerne výrazná laryngeálna dystónia, ktorá viedla až k anatrii (*Camargos 2012*). Neprogredujúci parkinsonizmus bol popísaný v dvoch rodinách s DYT16. U časti pacientov bolo prítomné oneskorenie psychomotorického vývoja. Pri DYT 16 žiadny z extrapyramidových prejavov neodpovedal zásadnejšie na farmakologickú liečbu. V rámci diferenciálnej diagnostiky oproti iným dystónia-plus syndrómom môžeme mutácie PRKRA odlišiť typom dedičnosti (X-viazaný pri Lubag, DYT3), chýbajúcej odpovedi na levodopu (DRD, DYT5), chýbajúcej odpovedi na alkohol pri ťubavých pohyboch horných končatín a krku (MD, DYT11, DYT15) a postupnému vývoju ťažkostí na rozdiel od RDP (DYT12) (*Camargos 2012*).

6.1.5 Syndróm deficiencie dopamínového transportéru (SLC6A3)

Syndróm deficiencie dopamínového transportéru podmienený mutáciou génu SLC6A3 (AR dedičnosť) je prvou popísanou transportopatiou, ktorá sa typicky manifestuje fenotypom skorej infantilnej progresívnej dystónie s parkinsonizmom (vek vzniku medián 13 rokov, rozsah 1,5 – 34 rokov) (*Kurian 2009; Ng 2014*). Vzhľadom na geneticky podmienený deficit DaT

transportéru majú pacienti výrazne patologické nálezy DaT scanu – až prakticky nulový nález vychytávania rádiofarmaka, čo môže mylne imitovať neurodegeneratívny parkinsonizmus, o ktorý sa však v prípade tejto mutácie nejedná, navyše sú zvyčajne prítomné zvýšené hladiny dopaminových metabolitov v CSL.

6.1.6 Polieková dystónia

6.1.6.1 Akútne dystonické reakcie

Najčastejšie sú akútne dystonické reakcie (ADR) spôsobené užívaním neuroleptík, pri ktorých sa ADR objavujú v priemere u 2 – 3 % pacientov po zahájení liečby (Ayd 1961). Pri typických neuroleptikách, napr. haloperidole, sa môže toto číslo v rizikovej populácii zvýšiť až na 50 % (Boyer 1987). Zvýšené riziko ADR je najmä u mladých mužov (Ayd 1961). Najčastejšie sú prítomné okulogýrne krízy, oromandibulárna dystónia, retrocollis, torticollis alebo axiálna dystónia (Dressler 2005). Končatiny sú postihnuté zriedkavejšie. ADR môžu podmieniť prakticky všetky neuroleptiká vrátane antiemetík. Potenciál indukcie ADR je najvyšší pri typických neuroleptikách, ale ojedinelé prípady boli popísané aj pri atypických neuroleptikách, napr. olanzapíne, risperidone, quetiapíne alebo clozapíne (Ayd 1961; Marsalek 2000). Polovica ADR sa prejaví do dvoch dní a 90 % do štyroch dní od prvého užitia neuroleptika, niekedy sa ale môžu prejavy manifestovať už po užití prvej dávky (Ayd 1961). ADR po užití neuroleptík zvyčajne bez liečby trvajú niekoľko hodín alebo dní, pri užití depotných neuroleptík ale môžu trvať podstatne dlhšie (Dressler 2005). V liečbe ADR pri neuroleptikách je mimoriadne efektívna i.v. aplikácia anticholinergík, napr. biperidenu (Akineton), po ktorej zvyknú ťažkosti ustúpiť v priebehu niekoľkých minút. I.v. aplikácia by mala byť ideálne nasledovaná niekoľkodňovou p.o. profylaktickou liečbou biperidenom.

Dystónia môže byť tiež komplikáciou liečby antiparkinsonikami – levodopou a agonistami dopaminových receptorov. Dystónia môže byť prítomná na končatinách, trupe, krku aj tvári. Naopak môže byť dystónia pri Parkinsonovej chorobe prítomná aj v off štádiu a po užití dopaminergnej liečby ustupuje. Bližšie viď kap. 7.5.1.

ADR bola popísaná aj u pacientov užívajúcich antihistaminiká (Romisher 1987; Davis 1994), tricyklické antidepresíva (Finder 1982), cholinergiká (Shafir 1986), blokátory spätného vychytávania serotonínu (Black 1992), antiepileptiká – pri predávkovaní fenytoínom (Corey 1983) a karbamazepínom (Lee 1994b), antimalarikami (Singhi 1977) a kokaínom (Kumor 1990). Zoznam liekov s potenciálom indukcie ADR ako aj tardivných dyskínéz viď v tab. 6.3.

Tabuľka 6.3 Prehľad liekov s potenciálom indukcie akútnych dystonických reakcií a tardívnej dystónie

neuroleptiká	typické > atypické
deplétory dopamínu	alfa-metyl-paratyrozín
dopaminergná liečba	levodopa, dopamínoví agonisti
antihistaminiká	cimetidín, ranitidín
tricyklické antidepresíva	
cholinergiká	bethanechol
blokátory spätného vychytávania serotonínu	fluoxetín
antiepileptiká	fenytoín, karbamazepín
antimalariká	chloroquin, amiodiaquin
kokaín	

6.1.6.2 Tardívna dystónia

Tardívna dystónia súvisí najmä s dlhodobým užívaním neuroleptík. Pre stanovenie diagnózy je potrebná negatívna rodinná anamnéza a vylúčenie iných získaných príčin dystónie (Donaldson 2012). Tardívna dystónia bola popísaná u 1,5% chronicky hospitalizovaných psychiatrických pacientov (Friedman 1987). V rámci skupiny neuroleptík neexistuje „bezpečné“ neuroleptikum, aj keď potenciál indukcie tardívnej dystónie je vyšší pri typických ako pri nových atypických neuroleptikách (Kiriakakis 1998). V sérii 107 pacientov s tardívnou dystóniou (Kiriakakis 1998) bol priemerný nástup dystónie vo veku 37 rokov, avšak dystónia môže vzniknúť prakticky v akomkoľvek veku (Burke 1982). Priemerný nástup tardívnej dystónie od začiatku užívania neuroleptika bol vo viacerých štúdiách 3,7 (Burke 1982) až 7,3 rokov (Kang 1988). Bezpečná doba expozície neuroleptiku neexistuje, pričom ochorenie môže vzniknúť 4 dni až 23 rokov od začiatku jeho užívania (Kiriakakis 1998). Iniciálnym miestom postihnutia je najčastejšie oblasť hlavy a krku a dystónia môže byť fokálna približne u 61% pacientov, avšak s postupom času sa u väčšiny postihnutých (72%) vyvinie segmentálna dystónia (Kiriakakis 1998). Dolná končatina je postihnutá menej často, generalizovaná dystónia môže byť prítomná v priebehu ochorenia až u 13% pacientov (Kiriakakis 1998). Podobne ako pri primárnych dystóniách bolo iniciálne miesto postihnutia v mladom veku skôr na dolných končatinách a s postupujúcim vekom sa iniciálna manifestácia posúvala kraniálne smerom k hlave (Kiriakakis 1998). V prípade cervikálnej dystónie je typický retrocollis (Kang 1988).

Spontánna remisia ťažkostí je relatívne zriedkavá, v predchádzajúcich veľkých štúdiách bola zaznamenaná len u 12% (Burke 1982), resp. 14% pacientov (Kiriakakis 1998). K remisii v týchto štúdiách nedošlo prakticky nikdy ak nebolo neuroleptikum vysadené. V rámci liečby by teda v prípade, ak to dovoľuje psychiatrická komorbidita, malo byť používané neuroleptikum vysadené, resp. zamenené za menej rizikové – napr. tiapridal, quetiapín alebo clozapín. V prípade ak napriek tomuto postupu nedochádza k uspokojivému ústupu dystónie, možno do liečby

pridať tetraabenazín. Takisto môžu byť efektívne anticholinergiká. Pri fokálnych dystonických ťažkostiach je možná lokálna aplikácia botulotoxínu. V prípade refraktérnej tardívnej dystónie bola opakovane realizovaná hlboká mozgová stimulácia GPi, ktorá je v tomto prípade efektívna u značnej časti pacientov (Trottenberg 2005; Bronte-Stewart 2011).

6.1.7 Funkčná (psychogénna) dystónia

Funkčné poruchy hybnosti (FPH) zodpovedajú za približne 2 – 4 % všetkých pacientov s extrapyramidovou symptomatikou v bežnej neurologickej praxi, v špecializovaných extrapyramidových centrách môžu zodpovedať dokonca až za 20 % pacientov (Factor 1995; Williams 1995; Bednařík 2010). V minulosti bola táto skupina radená pod pojem „hystéria“ a množstvo aj organických ochorení, najmä dystónií, bolo označovaných ako psychogénnych (Edwards 2012b). FPH vznikajú priemerne vo veku 37 – 50 rokov, ale môžu vzniknúť aj v detskom alebo staršom veku (Factor 1995; Williams 1995; Batla 2013). Najčastejšie sú prítomné u mladých dospelých žien. Psychogénne poruchy hybnosti môžu vznikať A) na nevedomom podklade v rámci disociatívnej/konverznej poruchy alebo somatizačnej poruchy a B) na vedomom podklade v rámci fiktatívnej poruchy alebo simulácie (Bednařík 2010).

Odlíšenie funkčnej od organickej poruchy hybnosti je náročné a vyžaduje predovšetkým dobrú klinickú znalosť typických znakov organických porúch hybnosti. Psychogénnu poruchu hybnosti by sme mali stanoviť na základe pozitívnych kritérií a nie per exclusionem až po vylúčení všetkých možných organických porúch (Edwards 2012b). Prejavy psychogénnej poruchy hybnosti nezapadajú do typického obrazu danej organickej poruchy (t.j. pozorujeme bizarné nefyziologické nálezy). Základnými kritériami sú inkonzistencia príznakov v čase a pri rôznych vyšetrovacích manévroch a inkongruencia s akoukoľvek typickou poruchou hybnosti (Bednařík 2010; Edwards 2012b). Pri takomto náleze by sme mali aktívne pátrať po známkach psychogénneho pôvodu obtiaží (tab. 6.4). Psychogénna porucha hybnosti môže byť u časti pacientov extrémne invalidizujúca, v niektorých prípadoch vedie až k vzniku fixných kontraktúr.

Funkčná dystónia je po funkčnom tremore druhou najčastejšou formou FPH (Factor 1995). Dystónia bola do 80. rokov 20. storočia z väčšej časti považovaná za „hysterickú“. Až nové poznatky v genetike a popísanie typických fenotypov primárnej dystónie prispeli k chápaniu dystónie ako organicky podmienenej (Edwards 2012b). V rámci odbornej verejnosti pri definícii funkčnej dystónie panuje značná nezhoda. Funkčná dystónia sa ale najčastejšie manifestuje ako fixovaná abnormálna postúra sprevádzaná silnými bolesťami, podobne ako tomu je pri chronickom regionálnom bolestivom syndróme typu 1 (CRPS1) (Hawley 2011). Najčastejšie sú postihnuté končatiny, ale ojedinele môže byť postihnutá aj oblasť krku alebo oromandibulárna oblasť (Lang 1995). Väčšinu postihnutých tvoria mladé ženy, u ktorých vznik abnormálnej postúry, najmä dolnej končatiny, nasleduje po ľahkej periférnej traume. Niekedy ťažkosti vzniknú aj spontánne (Edwards 2012b). Ťažkosti sa môžu bez zjavnej príčiny šíriť na okolité svalové skupiny. Pri fyzikálnom vyšetrení niekedy pri odvedení pozornosti zaregistrujeme prechodný výpadok svalovej hyperaktivity. Vo viacerých prípadoch bol zaznamenaný vynikajúci efekt placebo (Edwards 2011).

Tabuľka 6.4 Známkysvedčiacie pre psychogénny pôvod poruchy hybnosti
(podľa Bednařík et al. 2010)

ANAMNÉZA

- náhly vznik príznakov alebo paroxyzmálne zhoršovanie
- spontánne remisie, statický priebeh alebo naopak kolísanie závažnosti, odlišné nálezy z opakovaných vyšetrení v minulosti
- psychiatrická komorbidita
- multisystémové somatizácie, početné prídavné neurologické prejavy
- existencia možnej psychologickej príčiny vzniku alebo zhoršenia ťažkostí, prítomnosť druhotného zisku psychologického alebo materiálneho, prebiehajúci súdny proces, atď
- zamestnanie v zdravotníctve a príbuzných profesiách

NEUROLOGICKÝ NÁLEZ

- zhoršenie ťažkostí počas vyšetrenia, zmiernenie ak si pacient myslí, že nie je pozorovaný
- výrazná zmena alebo vymiznutie ťažkostí pri odvedení pozornosti
- zmiernenie príznakov sugestiou a nefyziologickými manévrami
- neprimeraná slabosť, ktorá neodpovedá sile daných svalov mimo vyšetrenia
- neadekvátne bolestivost postihnutej časti tela
- neorganický vzorec poruchy citlivosti alebo poruchy reči
- la belle indifference – neadekvátne nezúčastnenosť vzhľadom na závažnosť postihnutia
- facies martyrea – neprimerane trpitelská tvár
- nadmerné úľakové reakcie, neprimerané latencie
- pozitívna odpoveď na placebo, žiadna alebo negatívna odpoveď na vhodne zvolený symptomatický liek, remisia po psychoterapii

Väčšina prípadov psychogénnych porúch hybnosti je spôsobených na nevedomej úrovni, navyše môžu byť výrazne obmedzujúce a môžu významne znížiť kvalitu života (Edwards 2012b). Ošetrojúci lekár by preto mal byť vnútorne presvedčený o probléme pacienta a neznížovať hodnotu jeho utrpenia. Pri liečbe je pacientovi potrebné citlivo vysvetliť, že nejde o závažné organické ochorenie a nie je potrebné realizovať ďalšie doplňujúce vyšetrenia. Liečba by mala prebiehať v spolupráci neurológa, psychiatra, psychoterapeuta a fyzioterapeuta, ktorý by mal napomôcť pri hľadaní kompenzačných pohybových mechanizmov. Navyše by sme mali postupne vysadiť medikamentóznú liečbu, ktorú pacient užíva zbytočne, nakoľko sa nejedná o organické ochorenie. Existuje niekoľko užitočných webových stránok s informáciami o funkčných neurologických ochoreniach pre pacientov – napr. www.neurosymptoms.org (Stone 2012). Pacienti by sa mali vyhýbať chirurgickým zákrokom a dlhodobej imobilizácii postihnutej časti tela (Edwards 2012b). Prognóza liečby väčšinou nie je dobrá, k uzdraveniu dochádza len u menšej časti pacientov. Lepšiu prognózu majú pacienti s kratším trvaním ochorenia, s pocitom efektívneho manažmentu lekárom a v prítomnosti anxiety a depresie, ktoré môžu byť zlepšené psychiatrickou liečbou (Thomas 2006).

6.2 Kombinovaná dystónia asociovaná s degeneratívnymi zmenami mozgu

6.2.1 Neurodegenerácia asociovaná s akumuláciou železa v mozgu

Pod pojem Neurodegenerácia asociovaná s akumuláciou železa v mozgu (Neurodegeneration with Brain iron Accumulation – NBIA) je radená skupina progresívnych ochorení charakterizovaných prítomnosťou extrapyramidovej symptomatiky a nadmernou depozíciou železa v mozgu, predovšetkým v oblasti bazálnych ganglií (globus pallidus). Železo má v mozgu množstvo funkcií vrátane energetickej produkcie, syntézy a reparácie DNA, metabolizmu fosfolipidov, myelinizácie a syntézy neurotransmiterov (Crichton 2011; Dusek 2012; Fleming 2012). Nedostatok alebo nadmerná akumulácia teda môže viesť k širokej škále problémov (Fleming 2012). Množstvo železa v mozgu stúpa s vekom. U novorodencov je železo v mozgu nedetekovateľné a k jeho akumulácii dochádza s postupujúcim vekom (Zecca 2001). Vo všeobecnosti však nie je jednoznačne vysvetlené prečo k tomuto nárastu množstva železa v mozgu dochádza (Schneider 2013). Zvýšená hladina železa v mozgu je prítomná pri viacerých neurodegeneratívnych ochoreniach, avšak nie je celkom jasné či to je priamy dôsledok neurodegenerácie, sekundárny jav v rámci patofyziologickej kaskády alebo len nešpecifický marker neurodegenerácie (Schneider 2013).

Za väčšinu prípadov NBIA zodpovedajú dve neuroaxonálne dystrofie: neurodegenerácia asociovaná s pantotenát-kinázou (PKAN, v minulosti známa aj ako Hallervorden-Spatzova choroba) a PLA2G6-asociovaná neurodegenerácia (PLAN). Výskum posledných rokov ale identifikoval množstvo dodatočných génov a syndrómov, ktoré môžu byť príčinou NBIA – viď tab. 6.5.

Tabuľka 6.5 Prehľad génov a syndrómov podmieňujúcich NBIA

ochorenie (akronym)	synonymum	gén	chromozóm	oblasti s najvyššou denzitou železa
PKAN	NBIA1	PANK2	20p13	GP – MRI príznak „tigriehe oka“
PLAN	NBIA2, PARK14	PLA2G6	22q12	GP, niekedy SN
FAHN	SPG35	FA2H	16q23	GP, často zmeny bielej hmoty
MPAN	NBIA4	C19orf12	19q12	GP a SN
Morbus Kufor-Rakeb	PARK9	ATP13A2	1p36	Putamen a NC
aceruloplazminémia	–	CP	3q23	Bazálne gangliá, thalamus, NC, kortex – hemisféry aj mozog, pečeň, pankreas
neuroferitinopatia	NBIA3	FTL1	19q13	NC, GP, putamen, SN, ncl. ruber
SEDA syndróm	BPAN, NBIA5	WDR45	Xp11	GP, SN, zmeny bielej hmoty
idiopatické prípady s nekorým nástupom	–	–	–	

GP – globus pallidus, SN – substantia nigra, NC – nucleus caudatus

6.2.1.1 Neurodegenerácia asociovaná s pantotenát-kinázou (PKAN)

Neurodegenerácia asociovaná s pantotenát-kinázou (PKAN) je autozomálne recesívne ochorenie podmienené mutáciou génu PANK2, lokalizovaného na chromozóme 20p13 (Zhou 2007). PKAN je najčastejšou príčinou NBIA, pričom zodpovedá asi za polovicu z nich (Schneider 2013). Prevalencia ochorenia sa odhaduje na 1/1 000 000 obyvateľov. Fenotypické spektrum PKAN je veľmi široké. U väčšiny pacientov s klasickým fenotypom začína ochorenie v skorom veku. Naopak pri neskorom začiatku môžu byť prítomné atypické prejavy.

Klasická forma PKAN začína najčastejšie vo veku 3 – 4 roky, u 90% pacientov vznikne ochorenie pred 6. rokom života (Hayflick 2003). Častým iniciálnym prejavom ochorenia je porucha chôdze. V klinickom obraze sú typicky prítomné pyramidové (spasticita, hyperreflexia a Babinského príznak) aj extrapyramidové prejavy, najmä dystónia s predilekčným postihnutím v oromandibulárnej oblasti (Schneider 2006). Okrem týchto prejavov môže byť prítomný parkinsonizmus, chorea, kognitívne postihnutie, behaviorálne zmeny a porucha pozornosti s hyperaktivitou (Marelli 2005; Assami 2011). Taktiež sú časté okohybné abnormality vrátane spomalenia a hypometrických očných sakád (najmä vertikálnych) a supranukleárna obrna vertikálneho pohľadu (Egan 2005), čo môže pripomínať Niemann-Pickovu chorobu alebo Morbus Kufor-Rakeb (Bozi 2009). V práci Egana (2005) malo abnormálny retinogram 70% pacientov, žiaden z nich ale nemal prítomnú atrofiu papily n.opticus, ktorá je charakteristická pre PLAN (Egan 2005).

Pri atypickom PKAN s neskorým začiatkom sa ochorenie manifestuje vo veku 20 – 40 rokov (Hayflick 2003). V klinickom náleze dominujú najmä psychiatrické prejavy a kognitívny deficit, naopak extrapyramidové prejavy a retinopatia sú zriedkavejšie (Hayflick 2003; Schneider 2013).

Pri MR vyšetrení mozgu je v T2 vážení typický nález hypodenzity v oblasti pallida s centrálnou hyperintenzitou – príznak „tigrieho oka“ (Schneider 2012) – viď obr. 6.3. Táto centrálna hyperintenzita ale nie je nevyhnutne prítomná u všetkých pacientov. Prítomné môžu byť aj T2 hypointenzity v oblasti ncl. subthalamicus a substantia nigra. Pri PKAN môžu typické MRI zmeny predchádzať klinickú manifestáciu ochorenia. V štúdií Hayflicka et al. (2007) boli prítomné typické hypointenzívne ložiská aj v oblasti pallida u asymptomatických homozygotných nositeľov mutácie PANK2. DaT scan (Cossu 2005) aj MIBG scintigrafia myokardu (Doi 2010) je pri PKAN vo väčšine prípadov v norme, aj keď v ojedinelých prípadoch môže byť DaT scan s abnormálnym nálezom podobným Parkinsonovej chorobe (Antonini 2006). Pri transkraniálnom USG môže byť prítomná hyperechogenicita substantia nigra a ncl. lenticularis (Kostic 2012).

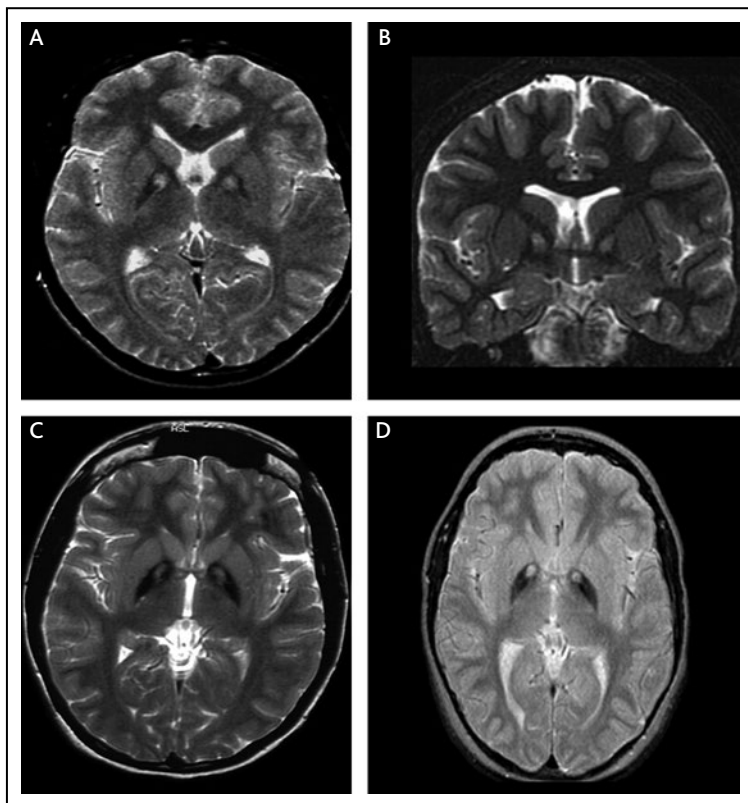
6.2.1.2 PLA2G6-asociovaná neurodegenerácia (PLAN)

PLAN (NBIA2, PARK14) je druhým základným podtypom NBIA syndrómov. PLAN je autozomálne recesívne ochorenie, podmienené mutáciou génu PLA2G6 lokalizovaného na chromozóme 22q12 (*Morgan 2006*). Fenotyp ochorenia je takisto ako pri PKAN závislý od veku vzniku prvých prejavov. Pri vzniku v skorom detskom veku (1. dekáda) vzniká fenotyp infantilnej neuroaxonálnej dystrofie (INAD), pre ktorý je typická progresívna motorická deteriorácia a mentálna retardácia, výrazná hypotónia trupu, cerebellárna ataxia, pyramidové prejavy a skorý vznik poruchy zraku z dôvodu atrofie zrakového nervu (*Schneider 2013*).

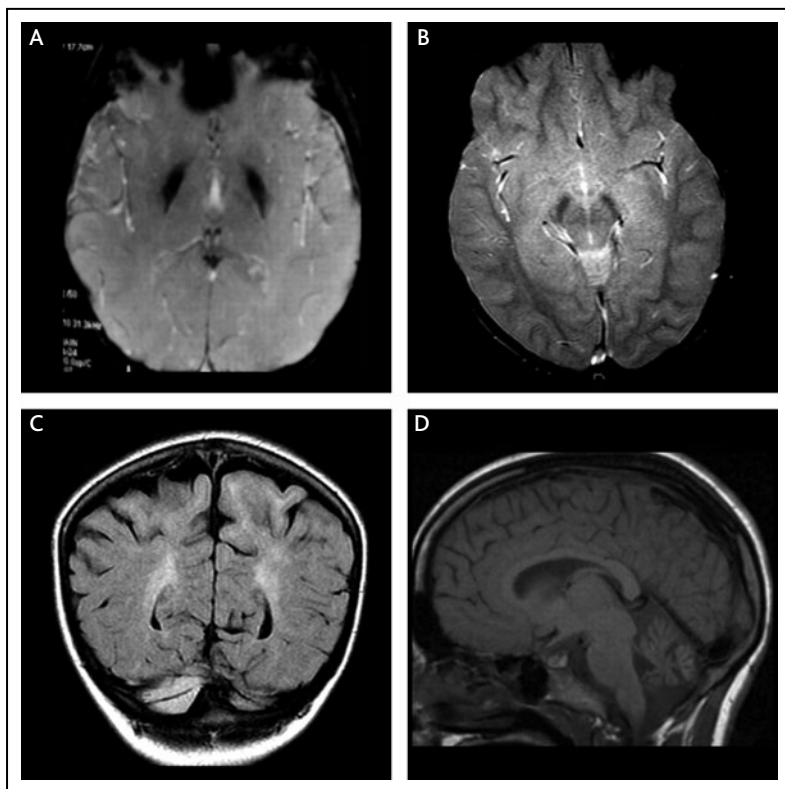
Pri vzniku ochorenia v neskoršom veku (2. – 3. dekáda) môže vzniknúť dystónia-parkinsonizmus (*Paisan-Ruiz 2009*) alebo parkinsonizmus s typickým kludovým trasom, rigiditou a závažnou bradykinézou s výbornou terapeutickou odpoveďou na levodopu a vznikom skorých motorických fluktuácií typických pre juvenilný parkinsonizmus (*Schneider 2013*). Cerebellárne prejavy a senzorické abnormality nie sú súčasťou tejto formy s neskorším nástupom. V patologickom náleze môžu byť prítomné Lewyho telieska s obsahom alfa-synukleínu typické aj pre iné synukleinoopatie vrátane Parkinsonovej choroby (*Paisan-Ruiz 2012*).

V rámci INAD na rozdiel od formy s neskorším nástupom pri neurozobrazovacích vyšetreniach nachádzame cerebellárnu atrofiu. Pri INAD môžu v úvode ochorenia chýbať MR prejavy akumulácie železa v mozgu (*Morgan 2006*). Typickým MR nálezom PLAN sú T2 hypointenzívne lézie v oblasti pallidov avšak na rozdiel od PKAN nie sú prítomné centrálné hyperintenzity tvoriace obraz „tigrieho oka“. Ojedinelo môžu byť prítomné prejavy akumulácie železa v oblasti substantia nigra (*Paisan-Ruiz 2012*). Na rozdiel od PKAN nie je akumulácia železa prítomná u všetkých pacientov s PLAN. Väčšina postihnutých formou s neskorším začiatkom tieto prejavy nemá a niekedy môže byť ich MR úplne v norme (*Schneider 2012*). PLAN by teda mal byť zvažovaný aj u pacientov s juvenilným parkinsonizmom a normálnym MR mozgu (*Paisan-Ruiz 2009*). MR nálezy vid' obr. 6.4.

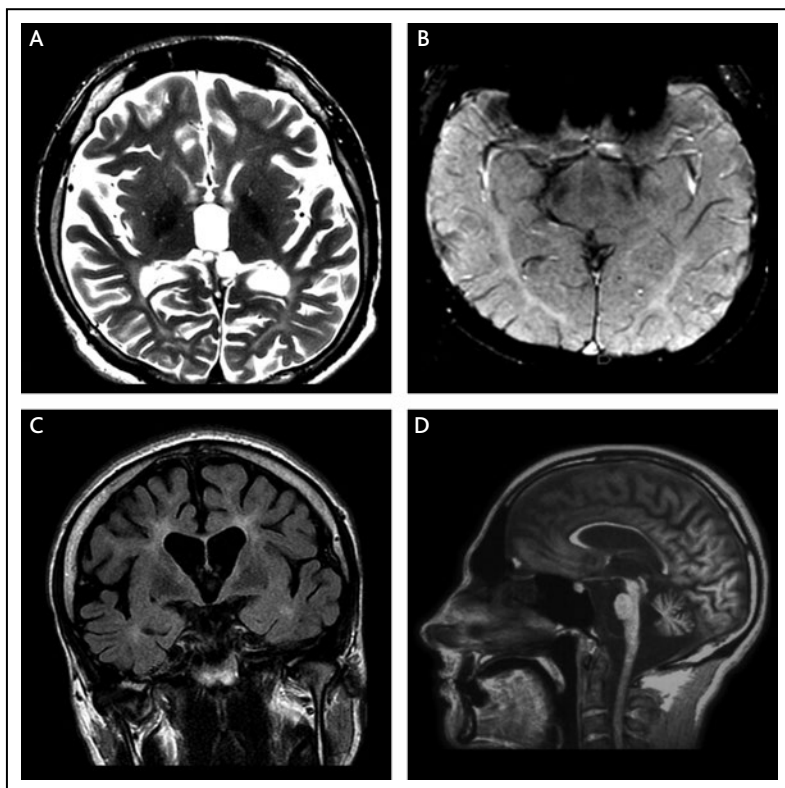
Obrázok 6.3 PKAN: A a B Príznak tigrieoho oka začína T2 hyperintenzitou v oblasti globus pallidus; C a D následne v čase v uvedenej oblasti dochádza k akumulácii železa. Cerebrálna a/alebo cerebellárna atrofia ako aj hyperintenzity bielej hmoty nie sú typické (*Kruer 2012*)



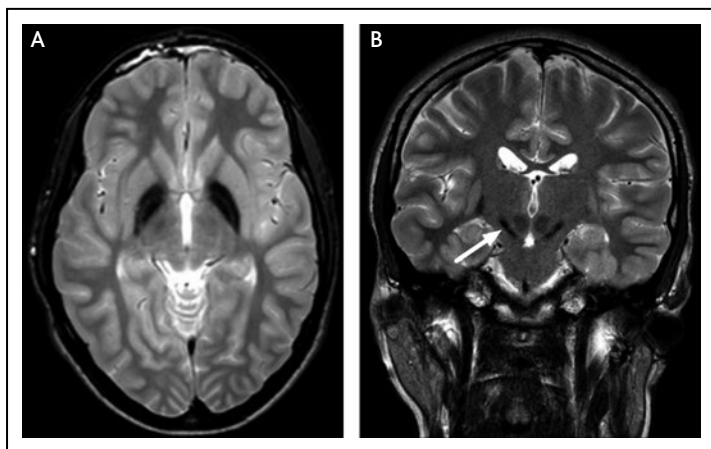
Obrázok 6.4 PLAN. Ukladanie železa na T2* a T2 sekvenciách v globus pallidus (A) a substantia nigra (B), splývavé hyperintenzity bielej hmoty na FLAIR sekvencii (C), globálna cerebellárna atrofia je častým prejavom (D) (Kruer 2012)



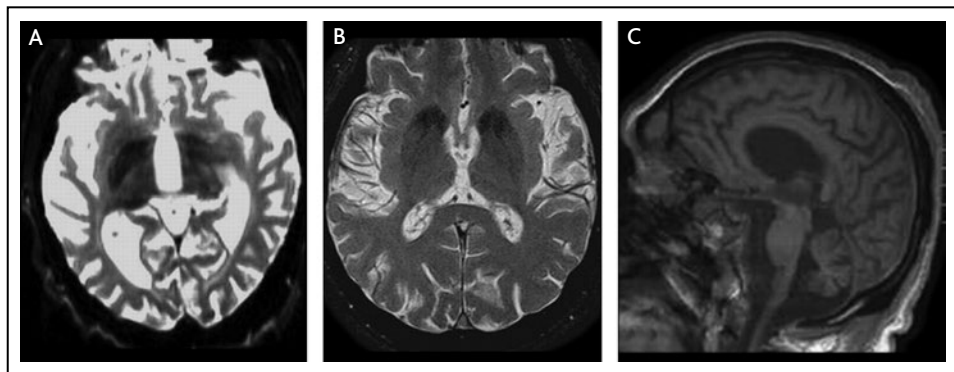
Obrázok 6.5 FAHN. Depozícia železa v oblasti globus pallidus (A) a do menšej miery aj v oblasti substantia nigra (B) na T2 váženíach; môžu byť prítomné splývavé T2/FLAIR abnormality bielej hmoty (C); môže sa objaviť mierna atrofia mozgu so signifikantnou pontocerebellárnou atrofiou a stenčením corpus callosum (D) (Kruer 2012)



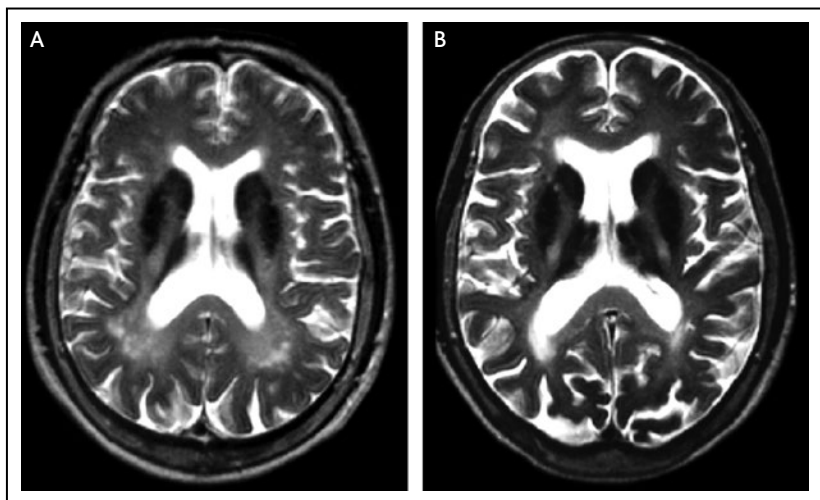
Obrázok 6.6 18-ročný muž s MPAN (A) s T2VO hypointenzitou v oblasti globus pallidus bez centrálnej hyperintenzity a (B) T2VO hypointenzita substantia nigra (biela šípka) (Schulte 2013)



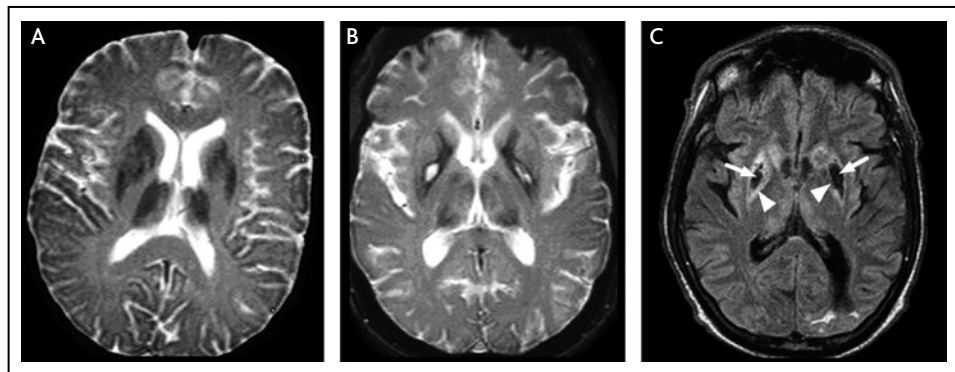
Obrázok 6.7 Kufor Rakeb syndróm: T2 sekvenencie MR s nálezom hypointenzít v oblasti globus pallidus, ncl. caudatus a putamen (A, B); navyše je prítomná generalizovaná atrofia mozgu a mozôčka (A, C) (Kruer 2012)



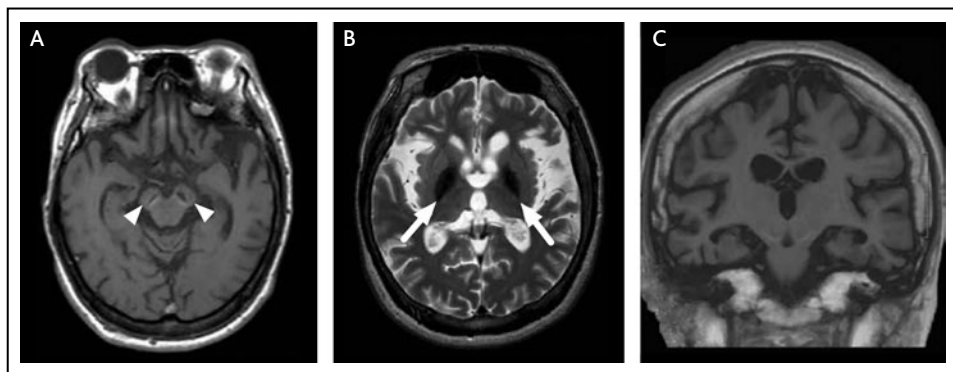
Obrázok 6.8 Aceruloplazminémia: homogénnejšia depozícia železa v oblasti bazálnych ganglií so splývavými juxtakortikálnymi T2 hyperintenzitami (Kruer 2012)



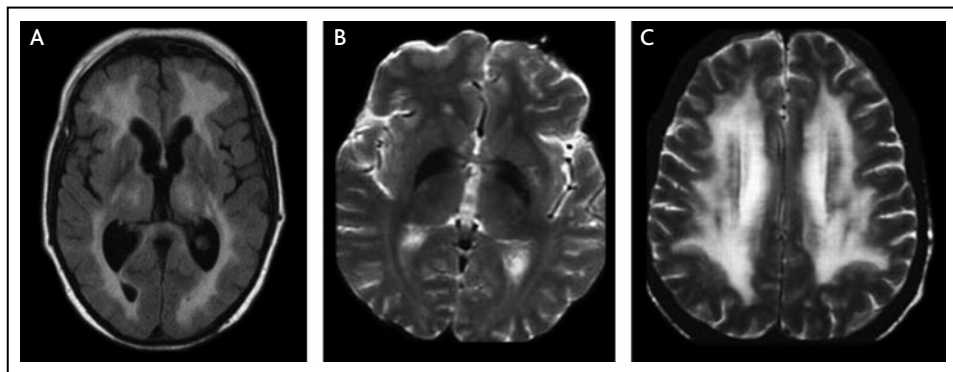
Obrázok 6.9 Neuroferritinopatia: škvrnité T2 hypointenzity v oblasti BG predovšetkým ncl. caudatus, putamen, globus pallidus a thalamu (A); zároveň sú v oblasti týchto hypointenzít prítomné T2 hyperintenzity (kavitácie) (B) (Kruer 2012); nález FLAIR hyperintenzívnych lézií zodpovedajúcich oblasti cystickej degenerácie s hypointenzívnymi léziami zodpovedajúcimi akumulácii železa v ncl. caudatus, putamen a globus pallidus (C) (Dušek 2012)



Obrázok 6.10 39-ročná žena so SENDA syndrómom (A, C) T1 hyperintenzita substantia nigra (B) T2 hypointenzita globus pallidus s výraznou kortikálnou atrofiou (*Saitsu 2013*)



Obrázok 6.11 Woodhouse-Sakati syndróm: typickým MR nálezom sú výrazné splývavé T2 hyperintenzity bielej hmoty (A, C), hypointenzita globus pallidus na T2 vážení je nekonštantným prejavom (*Kruer 2012*)



6.2.1.3 FA2H-asociovaná neurodegenerácia (FAHN)

V roku 2010 bola identifikovaná mutácia génu FA2H, lokalizovaného na chromozóme 16q23, ako ďalšia príčina NBIA (*Kruer 2010*). Ochorenie bolo identifikované v dvoch pokrvných rodinách z Talianska a Albánska. FA2H gén je takisto asociovaný s leukodystrofiou (*Dick 2010*) a hereditárnou spastickou paraplégiou podtyp 35 (*Edvardson 2008*). FAHN vzniká v detstve a v klinickom náleze môže byť prítomná porucha chôdze, spastická kvadruparéza, závažná ataxia, dystónia a kognitívne postihnutie (*Garone 2011; Schneider 2013*). Takisto môžu byť prítomné epileptické paroxysmy a divergentný strabizmus. Pri MR mozgu boli zistené hypointenzity v oblasti pallidov korešpondujúce s depozíciou železa, ktoré sú typické pre skupinu ochorení NBIA. Súčasťou MR nálezu môže byť aj stenčenie corpus callosum, ktoré bolo

v minulosti asociované s niektorými podtypmi hereditárnej spastickej paraplégie (Hourani 2009) a zmeny v bielej hmote typické pre leukodystrofiu (Schneider 2010b).

6.2.1.4 Neurodegenerácia asociovaná s mitochondriálnym membránovým proteínom (MPAN, NBIA4)

Hartig et al. (2011) identifikovali v skupine 24 poľských pacientov ako ďalšiu príčinu NBIA mutáciu génu C19orf12, lokalizovaného na chromozóme 19q12. Mutácie tohto génu boli neskôr identifikované aj u 4 pacientov z Iránu (Dezfouli 2013), 3 pacientov z Nemecka (Schulte 2013) a 2 pacientov Tureckého pôvodu (Horvath 2012). Ochorenie začína v detskom veku postupným vývojom spastickej paraparézy, generalizovanej dystónie, parkinsonizmu, optickej atrofie, neuropatie, psychiatrických ťažkostí a kognitívnych ťažkostí (Hartig 2011; Horvath 2012; Dezfouli 2013; Schulte 2013). Na MR mozgu nachádzame prejavy depozície železa v oblasti globus pallidus a substantia nigra (T2 hypointenzity). Mutáciu génu C19orf12 je potrebné odlišiť od génu C9orf72, ktorého mutácia spôsobuje frontotemporálnu demenciu s ochorením motoneurónu (Snowden 2012; Byrne 2012).

6.2.1.5 Morbus Kufor-Rakeb (PARK9)

Morbus Kufor-Rakeb je ochorenie pôvodne popísané v pokrvnej Jordánskej rodine pochádzajúcej z dediny Kufor-Rakeb (Najim al-Din 1994). Ide o autozomálne recesívne ochorenie podmienené mutáciou génu ATP13A2, lokalizovaného na chromozóme 1p36 (Ramirez 2006). Od pôvodného popisu ochorenia v Jordánsku bol výskyt tejto mutácie dokumentovaný prakticky celosvetovo (Schneider 2013). Ochorenie vzniká najčastejšie v adolescencii s klinickým obrazom parkinsonizmu a pyramidových prejavov. Popísané bolo spomalenie očných sakád v horizontálnej aj vertikálnej rovine a obrna pohľadu nahor (Machner 2010). Prítomné môžu byť okulogyrne dystonické spazmy, autonómna dysfunkcia a z psychiatrických ťažkostí vizuálne halucinácie a kognitívna dysfunkcia. U dvoch pacientov bola popísaná ataxia a u jedného axonálna neuropatia (Eiberg 2012). Na MR mozgu môže byť prítomná generalizovaná atrofia, u niektorých pacientov ale naopak môže byť MR bez atrofie aj 17 rokov od začiatku ochorenia (Eiberg 2012). MR prejavy akumulácie železa (T2 hypointenzity) sú u niektorých pacientov prítomné najmä v ncl caudatus a putamen (Bruggemann 2010). DaT scan zvyčajne vykazuje výrazne znížené vychytávanie rádiofarmaka a echogenicita substantia nigra pri transkraniálnom USG vyšetrení je na rozdiel od PKAN normálna (Bruggemann 2010). Pacienti majú zvyčajne vynikajúcu terapeutickú odpoveď na levodopu. Podobne ako pri iných genetických formách juvenilného parkinsonizmu alebo dystónie-parkinsonizmu sa veľmi skoro po jej zahájení objavujú levodopou-indukované dyskinézy (Williams 2005).

6.2.1.6 Aceruloplazminémia

Aceruloplazminémia je autozomálne recesívne ochorenie podmienené mutáciou génu pre ceruloplazmín na chromozóme 3q23 (Yoshida 1995; Harris 1995). Prevažná väčšina postihnutých bola doteraz popísaná v Japonsku (Schneider 2013). Priemerný vek pri vzniku ochorenia je 51 rokov (16 – 71 rokov) (McNeill 2008a). V klinickom náleze sa najčastejšie vyskytujú kognitívny deficit, cerebellárna ataxia, kraniofaciálne dykinézy a retinálna degenerácia (McNeill 2008a). Diabetes mellitus a mikrocytová anémia často predchádzajú

neurologickú manifestáciu ochorenia (*Schneider 2013*). Charakteristickým laboratórnym nálezom je nedetekovateľná hladina ceruloplazmínu, sérové hladiny železa a medi sú nízke. Naopak plazmatická hladina ferritínu je 3 – 40 krát zvýšená (*McNeill 2008a*). Na rozdiel od väčšiny ostatných NBIA je nález hypointenzívnych T2 lézií podmienených akumuláciou železa v mozgu rozsiahlejší, keď uvedené zmeny je možné detekovať v oblasti bazálnych ganglií, thalamu, ncl. dentatus a hemisféralného aj cerebellárneho cortexu (*Schneider 2012*).

6.2.1.7 Neuroferritinopatia (NBIA3)

Neuroferritinopatia je jediné ochorenie zo skupiny NBIA s autozomálne dominantným typom dedičnosti. Ochorenie je podmienené mutáciou génu *FTL1* lokalizovaného na chromozóme 19q13 (*Curtis 2001*). Ochorenie vzniká najčastejšie v strednom veku. Klinický obraz často pripomína Huntigtonovu chorobu alebo neuroakantocytózu na základe prítomnosti chorey, stereotýpií a dystónie (*Chinnery 2007*). Približne 10 percent pacientov môže mať prejavy parkinsonizmu, tiež môžu byť prítomné psychiatrické prejavy – kognitívna dysfunkcia, depresia a psychóza. Pyramidové prejavy a ataxia sú raritné (*Vidal 2004*). Na rozdiel od aceruloplazminémie sú hladiny ferritínu nízke. Pri MR vyšetrení sú prítomné cystické zmeny bazálnych ganglií s obojstrannou nekrozou globus pallidus a akumuláciou železa v ncl. caudatus, globus pallidus, substantia nigra a ncl. ruber (*McNeill 2008b – 59*). Chorea a stereotýpie môžu terapeuticky dobre odpovedať na tetrabenazín alebo atypické neuroleptiká (*Jankovic 2011*).

6.2.1.8 SENDA syndróm (Beta-propeller protein asociovaná neurodegenerácia – BPAN, NBIA5)

Statická encefalopatia v detstve s neurodegeneráciou v dospelosti (SENDA, Static encephalopathy in childhood with neurodegeneration in adulthood) je X-viazané neurodegeneratívne ochorenie podmienené mutáciou génu *WDR45*, lokalizovaného na chromozóme Xp11 (*Haack 2012; Saitsu 2013*). Napriek X-viazanej dominantnej dedičnosti je jej vzorec netypický pre X-viazané ochorenie. V sériách Haacka et al. (2012) a Saitsu et al. (2013) bolo z 25 postihnutých 22 žien. Autori predpokladajú, že plody mužského pohlavia s mutáciou génu *WDR45* neprežívajú a mužskí nositelia v sérii Haacka et al. (2012) majú genetický mozaicizmus. Ochorenie začína statickou psychomotorickou retardáciou, ktorá sa nezhoršuje približne prvých 20 rokov života. Vo veku 20 – 30 rokov následne dochádza k vývoju a následnej progresie parkinsonizmu, dystónie a demencie. Ojedinelo bola popísaná aj atrofia optického nervu, epileptické paroxysmy v detskom veku a spasticita (*Saitsu 2013*). V MR náleze sú prítomné T2 hypointenzívne lézie v oblasti globus pallidus a substantia nigra (*Schneider 2012; Saitsu 2013*). Časť pacientov s parkinsonizmom môže mať dobrú terapeutickú odpoveď na levodopu (*Gregory 2009*).

6.2.1.9 Liečba pacientov s NBIA

Parkinsonizmus môže mať najmä u časti pacientov s PLAN a Morbus Kufor-Rakeb výbornú terapeutickú odpoveď na levodopu, nezriedka so skorým vznikom levodopou-indukovaných dyskinéz. Choreatické dyskinézy môžu byť redukované liečbou tetrabenazínom alebo atypickými neuroleptikami. S ohľadom na dystóniu je farmakologická liečba len minimálne efektívna.

Pri obťažujúcich fokálnych ťažkostiach môže byť efektívna aplikácia botulotoxínu. V rámci chirurgickej liečby môže viesť GPI DBS u pacientov s PKAN k zmiereniu dystonických prejavov o viac ako 20% približne u dvoch tretín implantovaných pacientov (*Timmermann 2010*), aj keď sa terapeutický efekt postupne vytráca. Pri farmakorezistentnom status dystonicus môže byť GPI DBS život zachraňujúcim výkonom (*Lim 2011*). Výsledky podávania chelatačnej liečby sú inkonzistentné. V najväčšej z doteraz publikovaných štúdií pri podávaní chelátora železa deferipronu bol liek dobre tolerovaný. Po 6 mesačnej liečbe došlo k signifikantnej redukcii (30%) množstva železa v globus pallidus, ale klinický stav pacientov ostal nezlepšený (*Zorzi 2011*). Iné štúdie s deferipronom udávajú ojedinelé zlepšenia klinického stavu (*Abbruzzese 2011*; *Kwiatkowski 2012*; *Forni 2008*). Štúdie s deferoxaminom a deferasiroxom udávajú len ojedinelé klinické zlepšenie stavu pacientov (*Skidmore 2008*; *Schneider 2013*). Vo všeobecnosti sú doteraz publikované výsledky chelatačnej liečby neuspokojivé. Jedným z dôvodov môže byť neskoré zahájenie liečby v týchto štúdiách (*Schneider 2013*).

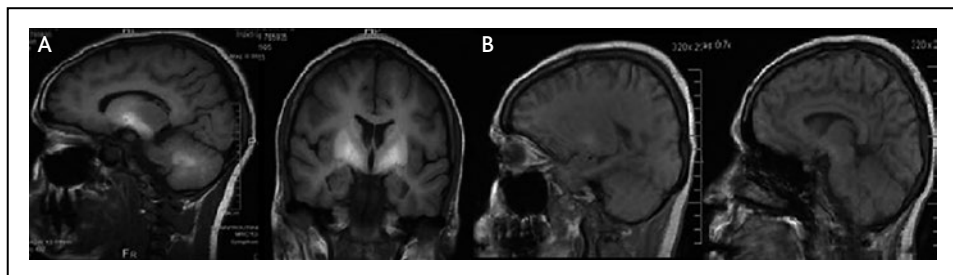
6.2.2 Dystónia asociovaná s akumuláciou mangánu v mozgu

V roku 2012 bola identifikovaná prvá potenciálne liečiteľná vrodená vada metabolizmu mangánu. Toto autozomálne recesívne ochorenie je podmienené mutáciou génu SLC30A10 (Solute Carrier Family 30, Member 10), lokalizovaného na chromozóme 1q41, ktorý kóduje transportér mangánu (*Tuschl 2012*). Mutácie SLC30A10 vedú k nadmernej akumulácii mangánu najmä v oblasti bazálnych ganglií, cerebella a pečene, čo vedie ku generalizovanej dystónii v detskom veku, cirhóze pečene, polycytémii a hypermanganezémií (*Tuschl 2012*; *Quadri 2012*).

Doteraz bolo s týmto ochorením popísaných 20 pacientov z dvoch nezávislých centier (*Tuschl 2012*; *Quadri 2012*). 17 pacientov z 8 rodín malo nástup ochorenia v detskom veku (2 – 14 rokov) takmer výhradne s klinickým obrazom generalizovanej dystónie (*Stamelou 2012b*). Fenotyp ochorenia pri nástupe v detstve je však veľmi široký a zásadne sa mení aj v rámci jednej rodiny. V klinickom náleze pri manifestácii ochorenia v detstve môže byť prítomná aj pica, ataxia, pyramidové príznaky, neuropatia s areflexiou a poruchy správania (*Stamelou 2012b*; *Delnooz 2013*). U jedného pacienta sa ochorenie manifestovalo spastickou paraparézou bez dystonických prejavov (*Stamelou 2012b*). U dvoch pacientov z Talianska vzniklo ochorenie v strednom veku (47 a 57 rokov), pričom v klinickom náleze bol prítomný asymetrický parkinsonizmus, skorá posturálna instabilita a asymptomatická hepatomegália. U časti pacientov došlo v priebehu ochorenia k vývoju cirhózy pečene s fatálnymi následkami v mladom veku (*Delnooz 2013*), u iných mohla byť pečeň nepostihnutá.

Typickým laboratórnym nálezom je extrémna hypermanganezémiia s polycytémiou a depléciou zásob železa (nízky feritín a zvýšená celková väzobná kapacita železa) (*Stamelou 2012b*). Hepatálne postihnutie je veľmi variabilné a je rozdielne aj u členov jednej rodiny. Typickým MRI nálezom sú hyperintenzívne lézie v T1 vážení v oblasti BG (najmä globus pallidus), nucleus subthalamicus a nucleus dentatus, typické pre depozíciu mangánu (*Stamelou 2012b*) – viď obr. 6.4. V doteraz publikovaných kazuistikách sa MRI nález pri adekvátnej chelatačnej liečbe normalizoval, pri vysadení, resp. znížení liečby dochádzalo k opätovnému zhoršovaniu MR nálezu v zmysle T1 hyperintenzívnych zmien (*Stamelou 2012b*).

Obrázok 6.12 MRI mozgu pacientky s mutáciou SLC30A10 A) MRI mozgu vo veku 12 rokov pred zahájením chelatačnej liečby s nálezom T1 hyperintenzity v oblasti GPI a mozočka B) kontrolné MRI vo veku 21 rokov, 9 rokov od zahájenia chelatačnej liečby, prítomná evidentná redukcia hyperintenzívnych areálov (Stamelou 2012b)



K hypermanganezémií s nadmernou akumuláciou mangánu v mozgu môže dochádzať aj pri nadmernej pracovnej expozícii (baníci, atď), pri získanej hepatocerebrálnej degenerácii (AHD), po užívaní efedrónu a u pacientov na parenterálnej výžive (Ferrara 2009; Furbee 2011; Hardy 2009). Distribúcia mangánu na MRI pri týchto ochoreniach je podobná a nedá sa jednoznačne odlíšiť. DaT scan je pri týchto sekundárnych hypermangazeniách aj pri mutáciách SLC30A10 negatívny (Stamelou 2012b). Rozdiel medzi týmito ochoreniami je ale stanoviteľný laboratórne – pozorujeme podstatne vyššiu hladinu mangánu v krvi pri mutáciách SLC30A10 v porovnaní so sekundárnymi hypermangazeniami (Tuschl 2012), navyše polycytémia ani deplécia zásob železa pri iných príčinách manganizmu prítomná nebola (Stamelou 2012b).

Chelatačná liečba pomocou CaNa2-EDTA viedla v doteraz publikovaných kazuistikách (Tuschl 2012; Quadri 2012) k zlepšeniu klinického aj radiologického nálezu a mala by byť zahájená čo najskôr. Oneskorené zahájenie liečby môže mať fatálne následky podmienené cirhózou pečene, navyše viacerí pacienti boli bez tejto chelatačnej liečby odkázaní na invalidný vozík (Tuschl 2012). U dvoch súrodencov s mutáciou SLC30A10 mala terapeutický efekt aj chelatačná liečba kyselinou dimerkaptojantárovou (Tuschl 2012).

6.2.3 Wilsonova choroba

Wilsonova choroba je autozomálne recesívne ochorenie, podmienené mutáciou génu ATP7B, lokalizovaného na chromozóme 13q (Bull 1993). Pri Wilsonovej chorobe je absorpcia medi v čreve normálna, ale je znížená jej inkorporácia do ceruloplazmínu a takisto je znížená jej vylučovanie do žlče (Drohobecká 2012). Tieto zmeny vedú k pozitívnej bilancii medi a jej nadmernej akumulácii v orgánoch. Na druhej strane je počas ceruloplazmínu bez medi kratší a teda jeho plazmatická hladina je pri zníženej inkorporácii medi v rámci Wilsonovej choroby znížená. Med sa predilekčne ukladá v orgánoch, jeho plazmatická hladina je nižšia a s ohľadom na zníženú väzobnú kapacitu v krvi dochádza k jej nadmernému vylučovaniu močom. Laboratórne je teda Wilsonova choroba definovaná nízkou plazmatickou hladinou medi (<11 umol/l), zvýšeným odpadom medi v moči (>1,6 umol/24 hod), zníženou hladinou ceruloplazmínu v sére (0 – 200 mg/l) a zvýšeným množstvom medi v biopsii pečene

(250ug/g suchej váhy) (*Drohobecká 2012*). Hepatálna forma je najčastejšou iniciálnou manifestáciou Wilsonovej choroby. Neurologická forma vzniká asi u 50% pacientov a psychiatrické prejavy ako prvý príznak sú menej časté. Očné vyšetrenie štrbinovou lampou potvrdzuje prítomnosť Kayser-Fleischerových prstencov. Tieto zmeny je niekedy, najmä u pacientov so svetlými očami, vidieť aj voľným okom. Neurologická forma Wilsonovej choroby sa zvyčajne objavuje v druhej a tretej dekáde v troch základných formách: A) akineticko-rigidný syndróm pripomínajúci parkinsonizmus, B) posturálny a akčný tras s ataxiou, titubáciami a dysartriou („pseudoskleróza“) a C) generalizovaný dystonický syndróm (*Fahn 2007*). V MR náleze môžu byť pri neurologickej forme prítomné atrofie v oblasti mozgového kmeňa, mozočka a bazálnych ganglií, a takisto zmeny typické pre nadmernú akumuláciu medi a železa v týchto oblastiach. Pomerne typickým, aj keď nie vždy prítomným MRI znakom, je tzv. „príznak medvedíka pandy“, ktorý je podmienený špecifickou kombináciou hypo a hyperintenzívnych zmien v oblasti mesencefala (*Drohobecká 2012*), tento nález však je prítomný len u menšej časti pacientov.

Základom terapie Wilsonovej choroby je chelatačná liečba. Tá sa väčšinou začína D-penicilamínom v postupne sa zvyšujúcej dávke a neskôr sa po stabilizácii klinického stavu a laboratórnych parametrov môže zameniť za liečbu zinkom. Po iniciálnom zahájení liečby D-penicilamínom môže dôjsť k prechodnému zhoršeniu neurologickej symptomatiky (*Donaldson 2012*). Alternatívou k D-penicilamínu a zinku je terapia trientínom a ammonium tetrahydromolybdom, ktoré ale na Slovensku nie sú rutinne dostupné. Chelatačná liečba Wilsonovej choroby na Slovensku primárne spadá do kompetencie hepatológov.

Dystónia pri Wilsonovej chorobe. Prevalencia dystónie pri neurologickej forme Wilsonovej choroby sa v rôznych štúdiách odhaduje na 30 – 65% (*Starosta-Rubinstein 1987; Grimm 1991; Svetel 2001*). V štúdii „optimálne“ liečených pacientov s Wilsonovou chorobou (*Svetel 2001*) bola dystónia prvým prejavom u 4 z 27 pacientov a celkovo bola v priebehu ochorenia prítomná u 10 pacientov. Polovica z nich mala generalizovanú dystóniu, dvaja mali segmentálnu dystóniu, dvaja multifokálnu dystóniu a jeden dystóniu oboch nôh (*Svetel 2001*). Naopak *Starosta-Rubinstein et al. (1987)* popisujú ako najčastejšiu formu multifokálnu dystóniu (64%), nasledovanú generalizovanou dystóniou. Pri MRI vyšetrení boli ako jediný významný rozdiel medzi pacientami s dystonickou a non-dystonickou formou popisované zmeny intenzity v oblasti putamen (*Starosta-Rubinstein 1987; Svetel 2001*), aj keď význam týchto lézií nie je nateraz celkom objasnený. Pri včasnom a adekvátnom zahájení chelatačnej liečby sa môžu zlepšiť prakticky všetky neurologické aspekty Wilsonovej choroby, aj keď sa zdá, že tremor a cerebellárne prejavy sa zlepšujú rýchlejšie ako dystónia a dysartria (*Pfeiffer 1993*). Pri adekvátnej chelatačnej liečbe a neuspokojivom ústupe dystonických prejavov je možné do liečby pridať anticholinergiká alebo lokálne aplikovať botulotoxín.

Obrázok 6.13 Pacient s Wilsonovou chorobou (23 r.), v klinickom náleze dominuje generalizovaná dystónia s dysartriou, prítomná je typická fixovaná expresia tváre tzv. „risus sardonicus“ (vľavo) (fotoarchív NK UPJŠ a UNLP)



6.2.4 Neuroakantocytózy

Medzi neuroakantocytózy (NA) je radená heterogénna skupina ochorení, ktoré sú charakterizované koincenciou neurologických ťažkostí a akantocytózou erytrocytov. Akantocyty sú erytrocyty abnormálneho tvaru s prítomnosťou trňovitých výbežkov viditeľných pod štandardným laboratórnym mikroskopom v krvnom nátere. NA možno rozdeliť na skupinu charakterizovanú degeneráciou bazálnych ganglií, prítomnosťou extrapyramidových prejavov, kognitívneho deficitu a psychiatrických abnormalít a na druhú skupinu charakterizovanú poruchami v metabolizme lipoproteínov. Do tejto druhej skupiny patria abetalipoproteinémia (Bassen-Kornzweigov syndróm) a hypobetalipoproteinémia, ktorá vedie k malabsorpcii vitamínu E s následnou periférnou neuropatiou a spinálnou ataxiou. Extrapyramidové prejavy vrátane dystónie nie sú štandardnou súčasťou tejto druhej skupiny neuroakantocytóz, a preto nebudú bližšie rozoberané. Medzi neurodegeneratívne NA, ktorých štandardnou súčasťou sú extrapyramidové prejavy, radíme choreoakantocytózu, McLeodov syndróm, huntingtonskú fenokópiu „Huntington's disease-like 2“ a neurodegeneráciu asociovanú s pantotenát kinézou (PKAN). Keďže je PKAN primárne radená medzi skupinu ochorení NBIA, pre bližší prehľad viď kap. 7.1.1. Porovnanie jednotlivých podtypov neuroakantocytóz viď v tab. 7.3.

6.2.4.1 Choreo-akantocytóza

Choreo-akantocytóza (CHAc) je u väčšiny pacientov autozomálne recesívne ochorenie podmienené mutáciou génu VPS13A, lokalizovaného na chromozóme 9q, ktorý kóduje proteín choreín (*Rampoldi 2001; Ueno 2001*). U niekoľkých pacientov bol popísaný aj autozomálne dominantný typ ochorenia (*Estes 1967; Zhang 2013*). Ide o raritné ochorenie, ktorého

celosvetová prevalencia sa odhaduje na približne 1 000 pacientov s vyššou prevalenciou v Japonsku a frankofónnej časti Kanady (*Jung 2011*). CHAc vzniká typicky vo veku 20 – 30 rokov a najčastejšie začína miernou kognitívnou poruchou alebo psychiatrickými ťažkosťami. Epileptické paroxyzmy sú prvým prejavom CHAc asi u tretiny pacientov a môžu začínať aj 10 rokov pred manifestáciou iných neurologických prejavov (*Al-Asmi 2005*). V priebehu ochorenia sa u drivej väčšiny pacientov vyvinie typický fenotyp charakterizovaný prítomnosťou chorey, veľmi typickej „kŕmiacej dystónie“ s protrúziou jazyka a niekedy až mutilujúcim pohryzením jazyka a pier, orofaciálnymi dyskinézami, mimovoľnými vokalizáciami a dysartriou, končatinová dystónia je tiež častá (*Bader 2010; Jung 2011; Zhang 2013*). Pri chôdzi môže byť prítomná instabilita s náhlými spazmami trupu. Parkinsonizmom sa manifestuje menšia časť postihnutých. V náleze môžu byť prítomné areflexia, svalová slabosť a atrofie. Psychiatrické ťažkosti môžu pripomínať schizofréniu alebo obsesívne-kompulzívnu poruchu. Prežívanie pacientov je zvyčajne 15 – 30 rokov od prvej manifestácie ťažkostí (*Zhang 2013*).

V neurozobrazovacích vyšetreniach (MRI, PET, SPECT) boli pri CHAc detekované volumetrické zmeny v oblasti bazálnych ganglií, najmä nucleus caudatus a putamen a znížená perfúzia frontálnych lalokov (*Delecluse 1991; Muller-Vahl 2007*). V laboratórnom náleze má väčšina pacientov eleváciu kreatínkinázy (CK) a 5 – 50% percentné zastúpenie akantocytov v krvi (*Rampoldi 2002*). Množstvo akantocytov v krvi nekoreluje so závažnosťou klinického obrazu. Pri EMG vyšetrení typicky nachádzame axonálnu polyneuropatiu, myopatické zmeny sú zriedkavé. Pri svalových biopsiách môžu byť prítomné neurogénne zmeny s ojedinelou nekrózou svalových vlákien (*Zhang 2013*).

6.2.4.2 McLeodov syndróm

McLeodov syndróm (MLS) je X-viazané genetické ochorenie podmienené mutáciou génu XK, lokalizovaného na chromozóme Xp21 (*Ho 1994*). Ochorenie je charakterizované chýbaním Kx antigénu a zníženou expresiou Kell antigénu na membráne erytrocytov (*Allen 1961; Danek 2001*). Ochorenie zvyčajne začína vo veku 25 – 60 rokov. Prežívanie pacientov je 7 – 51 rokov, čo je dlhšie ako u pacientov s CHAc (*Danek 2001; Jung 2001*).

Klinický fenotyp pozostáva z chorey, ktorej charakter je približne u tretiny rovnaký ako pri Huntingtonovej chorobe, ďalej z periférnej neuropatie s areflexiou, myopatie, kardiomyopatie (asi u dvoch tretín pacientov), elevovaných hladín kreatínkinázy (CK) a hemolytickej anémie (*Danek 2001*). Orolingválna dystónia, dysfágia a parkinsonizmus sú v porovnaní s CHAc zriedkavejšie. Depresia, OCD a prejavy podobné schizofrénií môžu ochoreniu predchádzať aj o niekoľko rokov (*Jung 2001*). Generalizované epi paroxyzmy má asi polovica pacientov (*Jung 2011*). Kardiálne prejavy sa môžu manifestovať fibriláciou predsiení, malígnymi arytmiami alebo dilatačnou kardiomyopatiou (*Jung 2011*). Svalová slabosť môže byť prítomná až u 65% pacientov, ale ťažká svalová slabosť je prítomná len zriedkavo (*Jung 2007*).

Zobrazovacie vyšetrenia preukazujú atrofiu bazálnych ganglií najmä nucleus caudatus a putamen (Valko 2010). Pri PET vyšetrení bol preukázaný hypometabolizmus bazálnych ganglií a tiež hypometabolizmus v oblasti frontálneho a parietálneho kortexu (Dotti 2000). V laboratórnom náleze je štandardným nálezom elevácia CK. Pri EMG vyšetrení je pre MLS typická senzitivne-motorická axonálna neuropatia. Svalová biopsia môže potvrdiť myopatické zmeny. Kardiologické vedenie je nevyhnutnou súčasťou manažmentu pacientov s MLS. Kardiologické abnormality sa zvyčajne progresívne zhoršujú od 5. dekády (Malandrini 1994). Diagnostickou metódou voľby pri MLS je stanovenie chýbajúceho antigénu Kx a redukcie Kell antigénu u mužov a triedenie buniek s Kell antigénom na základe fluorescenčnej absorpcie u žien (Jung 2011).

6.2.4.3 Huntington's disease-like 2

Huntington's disease-like 2 (HDL2) je huntingtonská fenokópia podmienená selektívnou expanziou tripletu CAG/CTG v exóne 2A génu pre junctophylin-3 (JPH3), lokalizovaného na chromozóme 16q24 (Holmes 2001). HDL2 je dedené autozomálne dominantným spôsobom, pričom celosvetovo zodpovedá približne za 1% pacientov s fenotypom typickým pre Huntingtonovu chorobu avšak s negatívnym genetickým nálezom (Stevanin 2002). Ochorenie zvyčajne začína vo veku 20 – 50 rokov a pacienti prežívajú od manifestácie približne 10 – 20 rokov (Jung 2011; Zhang 2013). Prvými prejavmi ochorenia sú najčastejšie zmeny osobnosti alebo psychiatrické ťažkosti a neskôr sa objavujú chorea, parkinsonizmus alebo dystónia (Tschopp 2011). Parkinsonizmus a dystónia sa zhoršujú s postupujúcim priebehom ochorenia (Zhang 2013). Na rozdiel od CHAc a MLS nie je prítomné poškodenie periférnych nervov, svalové zmeny alebo epilepsia.

Pre MR vyšetrenie mozgu sú typické zmeny podobné Huntingtonovej chorobe – výrazná atrofia nucleus caudatus a v neskorších štádiách kortikálna atrofia s miernou atrofiou komorového systému (Jung 2011). Na rozdiel od CHAc a MLS je hladina kreatínkinázy v sére v norme. Akantocyty je možné detekovať približne u 10% postihnutých (Walker 2003). Porovnanie jednotlivých typov NA vid'v tab. 6.6.

Tabuľka 6.6 Porovnanie jednotlivých subtypov neuroakantocytózy, *adaptované podľa Jung 2011*

ochorenie	CHAc	MLS	HDL-2	PKAN
gén	VPS13A	XK	JPH3	PANK2
proteín	choreín	XK proteín	junctophylin-3	pantotenátkináza 2
typ dedičnosti	AR	X-viazaná	AD	AR
akantocyty	+++	+++	+/-	+/-
CK v sere (U/L)	300 – 3000	300 – 3000	Normálne	Normálne
MRI	atrofia striáta	atrofia striáta	atrofia striáta a kortexu	príznak „tigriehto oka“
vek vzniku	20 – 30	25 – 60	20 – 50	detstvo
chorea	+++	+++	+++	+++
iné expy prejavy	„kŕmiaca“ dystónia a dystónia pri chôdzi, automutilácie jazyka a pier, parkinsonizmus	vokalizácie	dystónia, parkinsonizmus	dystónia, parkinsonizmus, spasticita
epi paroxyzmy	generalizované, parciálne komplexné	generalizované	žiadne	žiadne
neuro-muskulárne	areflexia, slabosť, atrofia	areflexia, slabosť, atrofia	žiadne	žiadne
kardiálne	žiadne	fibrilácia predsieni, malígne arytmie, dilatačná kardiomyopatia		

6.2.4.4 Liečba neuroakantocytóz

Kauzálna liečba neuroakantocytóz neexistuje. Vo všeobecnosti na liečbu lepšie odpovedajú psychiatrické ako motorické ťažkosti (*Danek 2005*). V liečbe depresie sú odporúčané najmä preparáty SSRI (*Walterfang 2011*) a pri psychotických ťažkostiach atypické neuroleptiká vzhľadom na nižší potenciál indukcie tardívnych ťažkostí. OCD môže byť terapeuticky ovplyvnená serotonergnou liečbou, aj keď niekedy sú v tomto smere potrebné supra-maximálne dávky a jej dlhé trvanie (*Bloch 2010*).

V liečbe choreatických dyskinéz je najefektívnejšia antidopaminergná liečba – tetrabenazín alebo atypické neuroleptiká, napr. tiapridal, quetiapín a clozapín (*Jung 2011*). V liečbe epileptických paroxyzmov boli odporúčané najmä preparáty fenytoínu alebo valproátu, nakoľko karbamazepín a lamotrigín môžu čiastočne zhoršovať hybné prejavy (*Al-Asmi 2005*). Pacienti s McLeodovým syndrómom by mali byť v intenzívnom sledovaní kardiológom vzhľadom na časté poruchy rytmu a prítomnosť dilatačnej kardiomyopatie. Pri McLeodovom syndróme je zvýšené riziko transfúzných reakcií z dôvodu tvorby anti-Kell protilátok a pri plánovaných operačných výkonoch by mali byť ideálne používané autológne transfúzie (*Danek 2005*). V posledných rokoch bolo v literatúre publikovaných viacero kazuistík efektívnej chirurgickej liečby chorey a dystónie pri neuroakantocytózach. Zlepšenie choreatických dyskinéz v rozsahu 40 – 50% bolo pozorované u pacientov s CHAc aj MLS pri GPi DBS aj pri DBS nuclei ventrooralis posterior thalami (*Burbaud 2002; Guehl 2007; Ruiz 2009; Edwards 2012*). U jedného pacienta s CHAc po infekcii DBS elektródy v GPi a vzniku abscesu v danej lokalite došlo k úplnému ústupu dyskinéz na kontralaterálnej strane tela a po preliečení stavu bola na žiadosť pacienta opätovne implantovaná elektróda do kontralaterálneho GPi s uspokojujivým ústupom príslušných dyskinéz (osobná observácia, Queens square, UCL, Londýn). V literatúre sú ale publikované aj kazuistiky DBS bez terapeutického efektu pri neuroakantocytóze (*Wihl 2001*). Pre terapeutický manažment PKAN viď kap. 7.1.1.

6.2.5 Degeneratívny parkinsonizmus

6.2.5.1 Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba (PCH) je po Alzheimerovej chorobe druhým najčastejším neurodegeneratívnym ochorením (*Bednařík et al. 2010*). Prevalencia ochorenia sa vo vyspelých krajinách v populácii bez ohľadu na vek odhaduje na cca 0,1 – 0,3% (100 až 300 chorých na 100 000 obyvateľov), vo vekovej skupine nad 60 rokov sa odhaduje na cca 1% a vo vekovej skupine nad 85 rokov na 3 – 5% (*Alves 2008*). Klinické príznaky PCH možno rozdeliť na motorické a nemotorické, ktoré môžu zhoršovať kvalitu života výraznejšie ako motorické (*Škorvánek 2013*). Medzi kardinálne motorické príznaky PCH patria bradykinéza, pokojový tras, rigidita a posturálna instabilita. O parkinsonskom syndróme môžeme hovoriť ak je prítomná bradykinéza a aspoň 1 zo zvyšných troch kardinálnych príznakov ochorenia. Štandardné diagnostické kritériá Parkinsonovej choroby viď v tab. 6.7.

Nakoľko je problematika PCH mimoriadne rozsiahla, v tejto práci budú do väčšej hĺbky rozobrané len dystonické prejavy spojené s PCH. Pre lepší prehľad o ostávajúcich aspektoch PCH viď napr. Benetin a Valkovič 2009.

Tabuľka 6.7 Štandardné klinické diagnostické kritériá Parkinsonovej choroby podľa UK Parkinson's Disease Society Brains Bank (*adaptované podľa Hughes et al. 1992*)

1. inklúzne kritériá Parkinsonovej choroby:

- prítomnosť bradykinézy (spomalenie iniciácie vôľových pohybov s progresívnou redukciou rýchlosti a amplitúdy pohybov pri ich repetitívnom vykonávaní) a aspoň jedného z nasledovných príznakov:
- rigidita
- 4 – 6Hz pokojový tras
- posturálna instabilita, ktorá sa nedá vysvetliť primárnou zrakovou, vestibulárnou, mozočkovou, alebo proprioceptívnou poruchou

2. vylučovacie kritériá Parkinsonovej choroby:

- anamnéza opakovaných mozgových iktov s náhlou progresiou parkinsonizmu
- anamnéza opakovaných úrazov hlavy
- anamnéza encefalitídy
- okulogýrne krízy
- časová súvislosť objavenia sa príznakov s liečbou neuroleptikami
- viac ako 1 príbuzný s rovnakým ochorením
- trvalá remisia
- prísne jednostranné postihnutie po 3 rokoch
- supranukleárna obrna pohľadu
- cerebellárne príznaky
- skoré postihnutie autonómneho nervového systému
- skorá ťažká demencia s poruchami pamäte, reči a apraxie
- babinského príznak
- prítomnosť mozgového nádoru, alebo komunikujúceho hydrocefalu na CT
- negatívna odpoveď na vysoké dávky levodopy (pri vylúčení malabsorpcie)
- expozícia toxínu MPTP

3. podporné kritériá (pre diagnózu definitívnej PCH sa vyžaduje prítomnosť aspoň 3 v kombinácii s krokom 1):

- jednostranný začiatok
- prítomný pokojový tras
- progresívne ochorenie
- pretrvávajúca asymetria, s ťažším nálezom na strane začiatočných príznakov
- vynikajúca odpoveď na užitie levodopy (70 – 100% zlepšenie)
- prítomnosť závažných levodopou-indukovaných hyperkinéz
- pretrvávajúca odpoveď na levodopu po 5 a viac rokov
- klinický priebeh 10 alebo viac rokov

Dystónia pri Parkinsonovej chorobe je u neliečených pacientov relatívne zriedkavá (*Tolosa 2006*). Pri prítomnosti dystónie u neliečených pacientov s parkinsonizmom by sme teda mali uvažovať aj nad alternatívnou diagnózou, najmä genetickou príčinou dystónia-parkinsonizmu, dopa-responzívnou dystóniou, Wilsonovou chorobou, kortikobazálnou degeneráciou, multisystémovou atrofiou alebo progresívnou supranukleárnou obrnou. Dystónia predchádzajúca PCH môže byť kategorizovaná do troch skupín – typická, atypická a dystónia pri PCH so skorým nástupom (*Tolosa 2006*). Dystónia sa môže objaviť v čase manifestácie samotnej PCH alebo ju môže predchádzať aj o niekoľko rokov. V tomto smere boli popísaní pacienti s kraniálnou dystóniou (*Poewe 1988*), torticollis (*Quinn 1987*), grafospazmom (*Poewe 1988*), axiálnou dystóniou (*Quinn 1987*), ponámahovou dystóniou (*Boží 2003*) alebo dokonca aj hemidystóniou (*Poewe 1988*), ktoré samotnej PCH predchádzali o 1 – 25 rokov (*Tolosa 2006*).

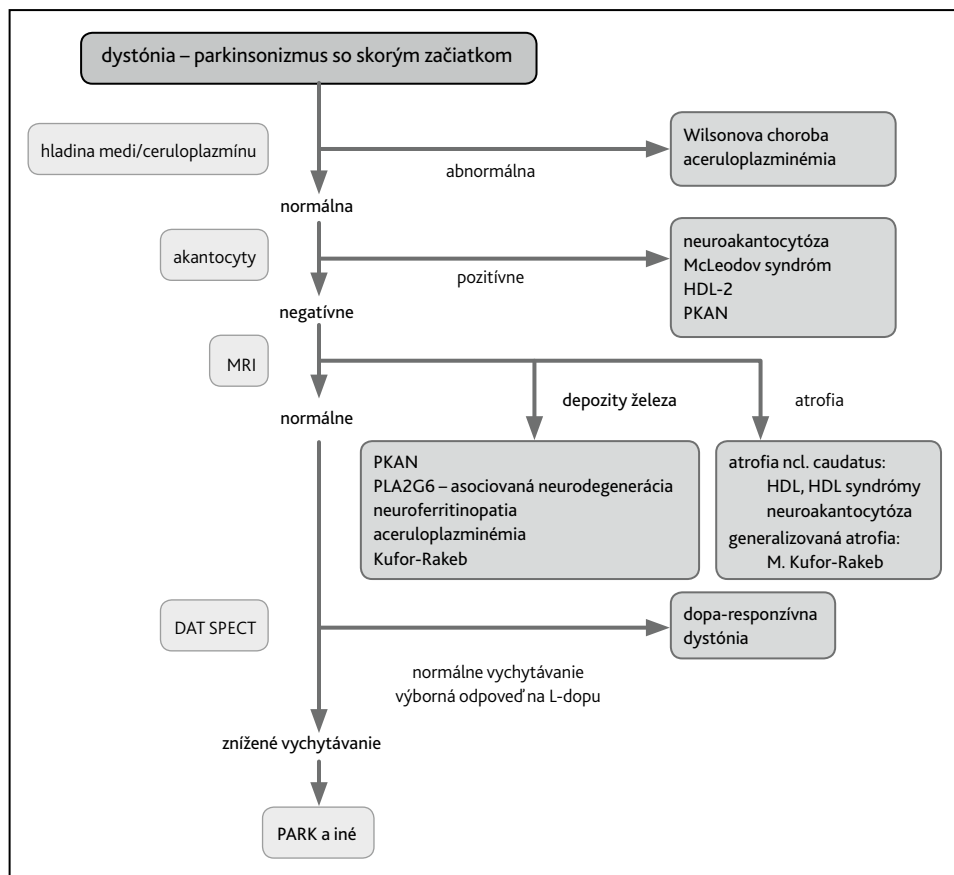
Atypická dystónia u neliečených pacientov môže byť prítomná vo forme camptocormie, čo je abnormálna nadmerná flexia trupu v stoj a pri chôdzi, ktorá ustupuje v ľahu (*Tolosa 2006*), nejedná sa o fixovanú deformitu skeletu. Takisto môže byť prítomný anizmus, čo je dystonická ko-kontrakcia m. puborectalis, externého análneho sfinktera, m. gluteus maximus a m. obliquus externus čo spôsobuje obštipáciu (*Mathers 1988*). Prvým prejavom ochorenia môže byť tiež dystónia DK s inverziou nohy a extenziou palca, čo môže viesť k bolestivej dystonickej klaudikácii (*Poewe 1987*).

Dystónia je naopak častá u pacientov s PCH so skorým nástupom a genetickou formou ochorenia (*Donaldson 2012*). Prítomnosť dystónie v premotorickom štádiu PCH sa zdá byť častá najmä u nositeľov mutácie génu parkin. V štúdií Khana et al. (2003) bola dystónia v tejto skupine pacientov prítomná u 78% pacientov pred vývojom typickej parkinsonskej symptomatiky. Dystónia sa pri PCH so skorým nástupom iniciálne manifestuje najmä ako ponámahové krče DK, resp. evidentná dystónia nohy (*Tolosa 2006*). Navrhovaný diferenciálny diagnostický postup u pacientov s dystóniou a parkinsonizmom so vznikom v skorom veku (< 40 rokov) vid' obr. 6.6.

V porovnaní s neliečenými pacientami je prevalencia dystónie u liečených pacientov podstatne vyššia, buď vo forme OFF-dystónie alebo v rámci poliekových dyskinéz. OFF dystónia môže byť prítomná až u 50% liečených pacientov (*Donaldson 2012*). Objavuje sa najmä v noci alebo nadržanom, kedy pacienti neužívajú dopaminergnú liečbu alebo v priebehu dňa medzi jednotlivými dávkami levodopy v rámci wearing-off alebo inej formy off stavov. Levodopou-indukované dyskinézy sú časté najmä u mladších pacientov (*Khan 2003*). Pri peak-of-dose dyskinézach je postihnuté najmä svalstvo tváre a krku, kdežto pri bifázických dyskinézach sú postihnuté skôr končatiny (*Tolosa 2006*).

U liečených pacientov s dystóniou viazanou na motorické fluktuácie je cieľom optimalizácia farmakoterapie s dosiahnutím podľa možnosti čo najkontinuálnejšej dopaminergnej stimulácie – vid' tab. 6.8. Hĺbková mozgová stimulácia najmä GPi a nepriamo aj subthalamického jadra môže viesť k výraznej redukcii dyskinéz a dystonických prejavov (*Donaldson 2012*).

Obrázok 6.14 Navrhovaný diferenciálne diagnostický postup u pacientov s dystóniou a parkinsonizmom so vznikom v skorom veku (< 40 rokov), *adaptované podľa Klein et al. 2009*



Tabuľka 6.8 Navrhovaný terapeutický postup pri motorických fluktuáciách

A. Wearing off fenomén
1. zvýšiť dávku agonistu dopamínových receptorov 2. zvýšiť frekvenciu podávania levodopy 3. k levodope pridať inhibitor COMT 4. pridať inhibitor MAO-B
E. Wearing off s dyskinézami, predpovedateľné peak-of-dose dyskinézy
1. levodopu podávať v nižšej dávke a častejšie 2. pridať amantadín
C. ON-OFF fluktuácie, nepravidelné fluktuácie, vysoká frekvencia podávania levodopy (>6 – 7× denne)
1. hlboká mozgová stimulácia 2. intrajeunálne podávanie levodopy pumpou – Duodopa 3. apomorfín – pero/pumpa

6.2.5.2 Multisystémová atrofia

Multisystémová atrofia (MSA) je sporadické progresívne neurodegeneratívne ochorenie, ktoré je charakteristické postupným vývojom parkinsonského syndrómu, cerebellárneho syndrómu a autonómnej dysfunkcie (*Bednařík 2010*). Z patologického hľadiska radíme MSA medzi α -synukleinopatie.

Prevalencia ochorenia sa odhaduje na 4,4/100 000 obyvateľov. Ochorenie najčastejšie začína v 5. – 6. dekáde a priemerná dĺžka prežitia je 6 – 9 rokov (*Quinn 1994*). Ochorenie delíme na dva základné podtypy – pri prevahe parkinsonských prejavov sa označuje ako Multisystémová atrofia – parkinsonský variant (MSA-P – približne 60% pacientov) a pri prevahe cerebellárnych prejavov Multisystémová atrofia – cerebellárny variant (MSA-C – približne 40% pacientov) (*Colosimo 2011*). Pri MSA-P v klinickom náleze dominuje progresívna bradykinéza a rigidita, tremor je prítomný menej často ako pri PCH. K vývoju posturálnej instability dochádza pomerne skoro, avšak opakované pády v začiatku ochorenia sú menej časté ako pri PSP. Pri cerebellárnom variante MSA v klinickom náleze dominuje ataxia chôdze a končatín, skandovaná reč a cerebellárne okohybné poruchy. Dysautómia je prítomná takmer u všetkých pacientov. U mužov včasne vzniká impotencia (erektilná dysfunkcia). Častá je močová inkontinencia alebo neúplné vyprázdňovanie močového mechúra. Ortostatická hypotenzia vzniká asi u 2/3 pacientov. Časté sú aj iné pohybové ochorenia charakteru dystónie alebo myoklonu, pyramidové javy, poruchy prekrvenia končatín a poruchy spánku, napr. inspiračný stridor, porucha správania v REM spánku, ronchopatia, pyramidové javy a poruchy prekrvenia končatín.

Diagnóza ochorenia je založená najmä na anamnéze a klinickom náleze. Klinické diagnostické kritériá pravdepodobnej MSA vid' v tab. 6.9., možnej MSA v tab. 6.10 a prídavné kritériá MSA v tab. 6.11 (*Gilman 2008*). Pri MRI mozgu môžeme v náleze vidieť hypointenzitu putamen, hyperintenzný vonkajší lem putamen („rim sign“), atrofiu cerebella a mozgového kmeňa – na rozdiel od PSP pri MSA dominuje atrofia ponsu a na axiálnych rezoch ponsu v T2 vážení môžeme vidieť križovitú hyperintenzitu („hot cross bun sign“), obr. 6.7. Pri DaT scane

mozgu nachádzame podobne ako pri PCH zníženú akumuláciu radiofarmaka v presynaptickej časti nigrostriatálnej štrbiny (*Colosimo 2011*). Kardiálna sympatická inervácia je u väčšiny pacientov s MSA pri vyšetrení SPECT (MIBG scintigrafia myokardu) normálna na rozdiel od pacientov s PCH, kde je znížená. Od iných typov spinocerebellárnej atrofie (SCA) sa MSA líši negatívnou rodinnou anamnézou, negatívnymi genetickými testami a prítomnosťou autonómnej dysfunkcie.

Tabuľka 6.9 Diagnostické kritériá pravdepodobnej multisystémovej atrofie
(adaptované podľa *Gilman 2008*)

sporadické progresívne ochorenie so vznikom po 30. roku života
prítomnosť autonómnej dysfunkcie
- močová inkontinencia/erektilná dysfunkcia u mužov - ortostatická hypotenzia – pokles o viac ako 30 torr systolického alebo 15 torr diastolického TK pri ortostatickom teste
A
parkinsonizmus s nedostatočnou odpoveďou na L-dopu (bradykinéza s rigiditou, tremor alebo posturálna instabilita)
ALEBO
cerebellárny syndróm (ataxia chôdze s cerebellárnou dysartriou, končatinová ataxia alebo cerebellárna okohybná porucha)

Tabuľka 6.10 Diagnostické kritériá možnej multisystémovej atrofie
(adaptované podľa *Gilman 2008*)

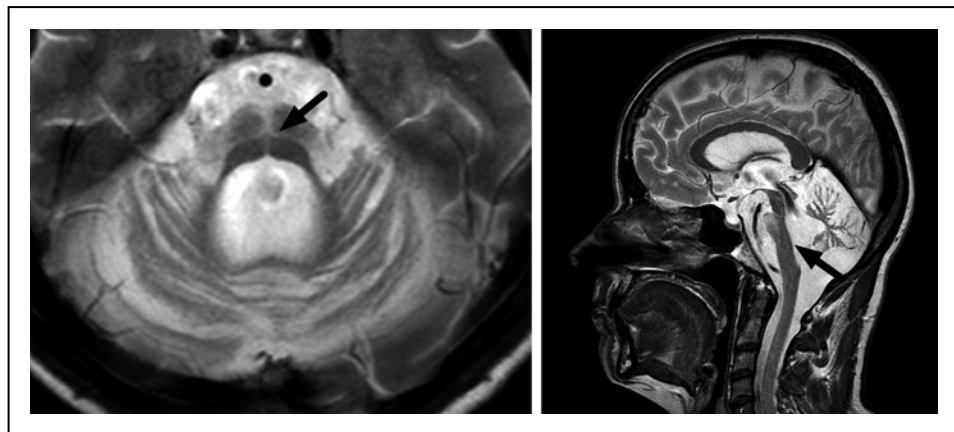
sporadické progresívne ochorenie so vznikom po 30. roku života
parkinsonizmus (bradykinéza s rigiditou, tremor alebo posturálna instabilita)
ALEBO
cerebellárny syndróm (ataxia chôdze s cerebellárnou dysartriou, končatinová ataxia alebo cerebellárna okohybná porucha)
A
najmenej jeden z nasledujúcich prejavov svedčiacich pre autonómnu dysfunkciu
- močové urgencie alebo časté močenie, neúplné vyprázdňovanie močového mechúra - erektilná dysfunkcia u mužov - signifikantná ortostatická hypotenzia, ktorá ale nespĺňa úroveň potrebnú pre diagnózu pravdepodobnej MSA
A
najmenej jeden z prídavných prejavov

Tabuľka 6.11 Prídavné diagnostické kritériá multisystémovej atrofie
(adaptované podľa Gilman 2008)

možná MSA-P alebo MSA-C
• Babinského príznak s hyperreflexiou • stridor
možná MSA-P
• rýchla progresia parkinsonizmu • zlá odpoveď na levodopu • ataxia chôdze, cerebellárna dysartria, končatinová ataxia alebo cerebellárna okohybná porucha • vznik dysfágie v priebehu 5 rokov od nástupu motorických prejavov • atrofia putamen, pedunculi cerebellares mediales, pons alebo cerebella na MRI • hypometabolizmus putamen, mozgového kmeňa alebo cerebella pri FDG-PET
možná MSA-C
• parkinsonizmus • atrofia putamen, pedunculi cerebellares mediales alebo ponsu na MRI • hypometabolizmus putamen pri FDG-PET • presynaptická nigrostriatálna dopaminergná denervácia pri SPECT/PET vyš.

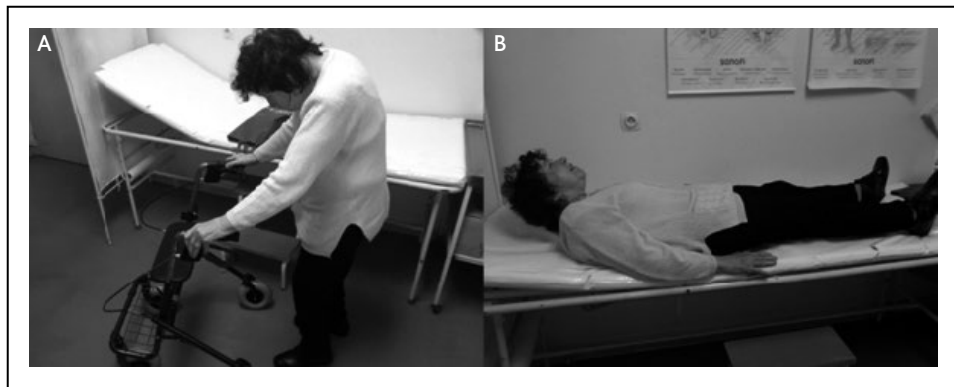
Neexistuje špecifická liečba MSA. Symptomaticky môžeme ovplyvniť parkinsonizmus a autonómnou dysfunkciu. Odpoveď pacientov s MSA na dopaminergnú liečbu je typicky len čiastočná a/alebo prechodná. Pri parkinsonizme sú liekom voľby preparáty levodopy, následne dopamínoví agonisti alebo amantadín. Pri ortostatickej hypotenzii najmä režimové opatrenia – elastické pančuchy, diéta s vysokým obsahom kuchynskej soli, konzumácia jedla častejšie v menšej dávke, zvýšená poloha hlavy pri spaní, vylúčenie antihypertenzívnej liečby a alkoholu. Pri zlyhaní nefarmakologických postupov je možné podávať fludrocortison alebo midodrin. Pri urgentnej inkontinencii Trosium chlorid alebo oxybutinin, pri neúplnom vyprázdňovaní močového mechúra intermitentná katetrizácia, prípadne zavedenie permanentného močového katétra. Pri ťažkej dysfágii je nevyhnutné zavedenie perkutánnej endoskopickej gastrostómie.

Obrázok 6.15 MR 44-ročnej pacientky s cerebellárnym variantom multisystémovej atrofie (MSA-C) A – príznak križa „hot cross bun sign“ v T2VO B – nápadná disproporčná atrofia pontu a cerebella v T2VO (archív NK UPJŠ a UNLP Košice)



Dystónia pri multisystémovej atrofii je v porovnaní s Parkinsonovou chorobou častejšia. V prospektívnej štúdii Boescha et al. (2002) malo pri vstupnom vyšetrení dystóniu 46 % neliečených pacientov. Najčastejšie sa jednalo o cervikálnu dystóniu alebo o končatinovú dystóniu. V priebehu ochorenia sa vyvinula levodopou-indukovaná dystónia u 50 % pacientov. Najčastejšie sa jednalo o orofaciálnu dystóniu (Boesch 2002). Okrem levodopou-indukovanej dystónie je pre MSA typický disproporčný antecollis (antecollis krku je podstatne výraznejší ako mierna flexia trupu), ktorý sa upravuje v polohe v ľahu (Donaldson 2012) – viď obr. 6.8. Laryngeálna dystónia sa môže podieľať na inspiračnom stridore, ktoré je typicky nočný a u niektorých pacientov vyžaduje nočné používanie cPAP alebo dokonca tracheotómiu (Kuzniar 2009). Medikamentózna liečba dystónie je málo efektívna. Liekom voľby pri fokálnych prejavoch je lokálna aplikácia botulotoxínu. Výnimkou v tomto smere je antecollis, pri ktorom môže aplikácia botulotoxínu zhoršiť funkčný stav a zvýrazniť dysfágiu, preto sa v tejto indikácii aplikácia neodporúča (Colosimo 2011).

Obrázok 6.16 Disproporčný antecollis u pacientky s multisystémovou atrofiou – parkinsonský variant (A), parciálna úprava stavu v ľahu (B) (fotoarchív NK UPJŠ a UNLP)

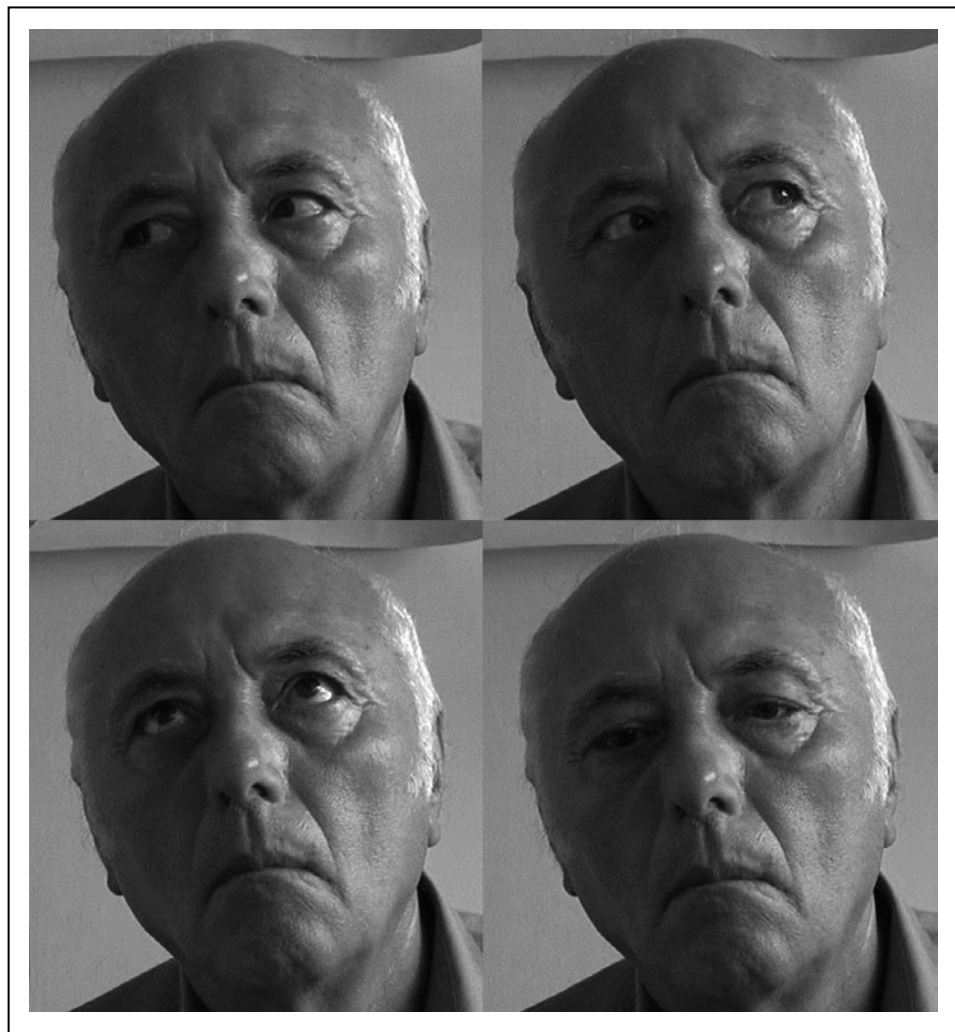


6.2.5.3 Progresívna supranukleárna obrna

Progresívna supranukleárna obrna (PSP, Steele-Richardson-Olszewského syndróm) je progresívne sporadické neurodegeneratívne ochorenie charakterizované prítomnosťou parkinsonského syndrómu, supranukleárnej vertikálnej okohybnej poruchy, kognitívneho deficitu a skorým vývojom posturálnej instability s pádmi (Bednařík 2010).

Prevalencia ochorenia sa odhaduje na 1,3 – 4,9/100 000 obyvateľov (Colosimo 2011). Z histopatologického hľadiska je PSP tauopatia s patologickou agregáciou hyperfosforylovaného tau proteínu. V klinickom náleze pri klasickej manifestácii PSP (Richardsonov syndróm) nachádzame parkinsonský syndróm charakterizovaný symetrickou bradykinézou a rigiditou s výraznejšou posturálnou instabilitou a menej často s tremorom. Častá je výrazná rigidita axiálneho svalstva a dystónia šije, ktorá vedie k hyperextenčnému držaniu trupu (Colosimo 2011). Skorý vznik výraznej posturálnej instability vedie k včasným pádom (najmä smerom dozadu). V klinickom náleze nachádzame dysfágiu a dysartri. Najšpecifickejším prejavom PSP je obmedzenie vertikálnych pohybov očí (Williams 2005b). V prvotných štádiách sú obmedzené vertikálne očné sakády smerom nadol, neskôr aj s obmedzením pomalých sledovacích pohybov vo vertikálnej osi, avšak so zachovaním okulocefalického reflexu (aj v smere pohľadovej parézy). V pokročilých štádiách dochádza k obmedzeniu horizontálnych pohybov očí (Colosimo 2011) – viď obr. 6.9. Klinické diagnostické kritériá PSP (Litvan 1996) sú zhrnuté v tab. 6.12.

Obrázok 6.17 Redukcia vertikálnych očných sakád predovšetkým smerom nadol u pacienta s progresívnou supranukleárnou obrnou – Richardsonov variant, maximálny rozsah očných pohybov doprava (A), doľava (B), nahor (C), nadol (D)
(fotoarchív NK UPJŠ a UNLP)



PSP delíme na 4 subtypy (*Colosimo 2011*):

- Richardsonov syndróm (klasická manifestácia PSP)
- PSP-parkinsonizmus (klinický obraz a priebeh ochorenia pripomínajú typickú Parkinsonovu chorobu, môže byť zachovaná rezpozivita na levodopu, avšak histopatologický nález je typický pre PSP)
- Kortikobazálny syndróm
- Čistá akinéza so zárazmi chôdze („pure akinesia with gait freezing“)

Diagnóza PSP je stanovená predovšetkým na základe klinických kritérií. Nápomocné v diagnostike môže byť MRI mozgu, kde typicky nachádzame atrofiu mezencefala (predovšetkým dorzálnych častí) (*Savoiardo 1994*). V sagitálnych rezoch mozgového kmeňa sa obraz prirovnáva k obrazu kolibrika („hummingbird sing“), viď obr. 6.10. DaT scan SPECT vykazuje podobne ako u PCH pokles vychytávania radiofarmaka v oblasti bazálnych ganglií (presynaptický dopaminergný deficit) (*Marek 2000*).

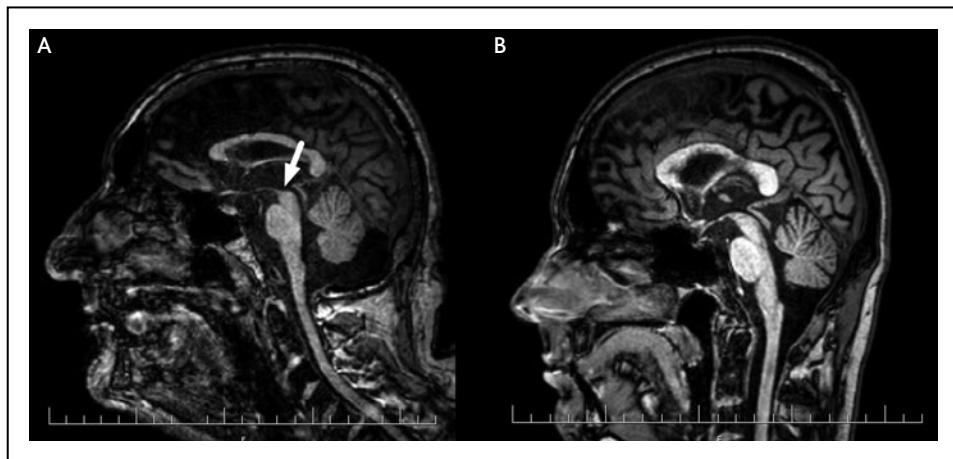
Neexistuje špecifická liečba PSP. Benefit z podávanej levodopy má prechodne asi 30% pacientov, väčšinou je však efekt nedostatočný a rýchlo vyprchá (*Colosimo 2011*). Dôležité sú nefarmakologické postupy – fyzioterapia, logopedická liečba, ergoterapia a psychologická podpora pre pacientov a ich rodinných príslušníkov, čo môže napomôcť udržať dlhšie schopnosť lokomócie, samoobslužnosť a komunikáciu pacientov. S ohľadom na dysfágiu môže byť indikované zavedenie nazogastrickej sondy, event. perkutánnej endoskopической gastrotómie.

Dystónia pri progresívnej supranukleárnej obrne je častým nálezom (*Barclay 1997*). Axiálna dystónia s hyperextenziou krku bola súčasťou opisu prvých pacientov s PSP (*Steele 1964*). V neuropatologickej štúdii 90 pacientov s patologicky potvrdenou PSP malo axiálnu dystóniu 48% pacientov (*De Bruin 1994*). Veľmi dobre popísaným a široko akceptovaným dystonickým prejavom PSP je blefarospazmus a apraxia otvárania očí, ktoré môžu byť u časti pacientov prvým prejavom PSP a môžu predchádzať plne rozvinutý klinický syndróm aj o niekoľko rokov (*Colosimo 2011*), viď obr. 6.11. Blefarospazmus je ale častejšie prítomný v neskorších štádiách ochorenia (*Barclay 1997*). V štúdii 83 pacientov s klinicky pravdepodobnou PSP bola dystónia najčastejšie končatinová (27%), nasledovaná blefarospazmom (24%) a axiálnou dystóniou s extenziou krku (17%) (*Barclay 1997*). Napriek vysokej prevalencii končatinovej dystónie v tejto sérii pacientov bola podobne vysoká prevalencia (14% zo 104 pacientov) potvrdená len v jednej inej väčšej štúdii (*Jankovic 1990*). Oromandibulárna dystónia je pri PSP na rozdiel od MSA zriedkavá (*Barclay 1997*). Liečbou voľby pri dystónii asociovanej s PSP, najmä blefarospazme a končatinovej dystónii, je lokálna aplikácia botulotoxínu (*Jankovic 1991*). Hlboká mozgová stimulácia pri PSP je neefektívna a preto nie je indikovaná (*Okun 2005*).

Tabuľka 6.12 Klinické diagnostické kritériá pre PSP podľa NINDS-SPSP
(National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society for Progressive Supranuclear Palsy) (*adaptované podľa Litvan 1996*)

základné znaky
• trvalo progresívne ochorenie • vznik ochorenia vo veku >40 rokov • neprítomnosť iného ochorenia, ktoré by vysvetlilo klinické prejavy definované podľa exklúzyvnych kritérií
diagnóza klinicky možnej PSP
• vertikálna supranukleárna obrna (rozsah pohybov obmedzený o viac ako 50%) • ALEBO spomalenie vertikálnych sakád A posturálna instabilita s pádmi v priebehu 1 roka od začiatku ochorenia
diagnóza klinicky pravdepodobnej PSP
• vertikálna supranukleárna obrna A prominentná posturálna instabilita s pádmi v priebehu 1 roka od začiatku ochorenia
exklúzne kritériá
• anamnéza encefalitídy, „alien limb“ syndróm, kortikálny senzorický deficit, fokálna frontálna a temporálna atrofia, halucinácie alebo ilúzie nesúvisiace s dopaminergnou liečbou, kortikálna demencia Alzheimerovho typu, výrazné skoré cerebellárne príznaky, nevysvetliteľná dysautómia, neurozobrazovací dôkaz relevantnej štrukturálnej abnormality, Whippleova choroba potvrdená PCR
podporné kritériá
• symetrická bradykinéza alebo rigidita – viac proximálne ako distálne, abnormálna postúra krku, predovšetkým retrocollis, slabá alebo chýbajúca odpoveď parkinsonizmu na levodopu, skorá dysfágia a dysartria, skorý vznik kognitívneho deficitu s prítomnosťou dvoch alebo viacerých z nasledovných: apatia, porucha abstraktného myslenia, znížená verbálna fluencia, utilizačné alebo imitačné správanie alebo frontálne deliberačné javy

Obrázok 6.18 MRI mozgu u pacienta s klinicky pravdepodobnou PSP – Richardsonov syndróm
A – atrofia mezencefala v T1VO s maximom na dorzálnej ploche, tzv. „príznak kolibríka“ **B** – normálny nález v oblasti mezencefala.
 (Archív NK LF UPJŠ a UNLP Košice)



Obrázok 6.19 Blefarospazmus u pacienta s progresívnou supranukleárnou obrnou
 (fotoarchív NK UPJŠ a UNLP)



6.2.5.4 Kortikobazálna degenerácia

Kortikobazálna degenerácia (CBD) je vzácné sporadické neurodegeneratívne ochorenie vyznačujúce sa prítomnosťou asymetrickej končatinovej apraxie, rigidity, tremoru, myoklonu a dystónie asociovaných s kortikálnou poruchou citlivosti, fenoménom „cudzej končatiny“ a pyramidových prejavov (Donaldson 2012). Histopatologicky toto ochorenie radíme medzi taupatie. Ochorenie začína najčastejšie v 7.dekáde (veľmi výnimočne pred 50. rokom), s prevalenciou <1/100 000 obyvateľov a priemerné prežívanie je 8 rokov od začiatku ochorenia (Colosimo 2011; Donaldson 2012).

Na rozdiel od MSA a PSP, kde sú extrapyramidové väčšinou symetrické, je CBD ochorenie charakterizované výraznou stranovou asymetriou nálezu. Klinické prejavy CBD vid'v tab. 6.13. Pri MR vyšetrení mozgu je zvyčajne prítomná asymetrická frontoparietálna atrofia (*Josephs 2008; Donaldson 2012*). F-DOPA PET a DaT SPECT potvrdzujú podobne ako pri iných príčinách degeneratívneho parkinsonizmu znížené vychytávanie radiofarmaka v presynaptickej časti nigrostriálnej štrbiny (*Donaldson 2012*). Z liečebného hľadiska je pri parkinsonizme vhodný terapeutický pokus s levodopou, ktorá je však efektívna len asi u štvrtiny pacientov (*Colosimo 2011*).

Tabuľka 6.13 Klinické prejavy kortikobazálnej degenerácie

kognitívny deficit	poruchy reči
exekutívna dysfunkcia porucha zrakovo-priestorových funkcií	môžu vzniknúť nezávisle od kognitívneho deficitu
extrapyramidové prejavy	iné kortikálne abnormality
asymetrický parkinsonizmus	apraxia
asymetrická dystónia	fenomén cudzej končatiny (alien limb)
tremor	kortikálna porucha citlivosti
myoklonus	postihnutie centrálného motoneurónu
poruchy chôdze s neskorými pádmi	
nedostatočná odpoveď na levodopu	

Dystónia je častým prejavom kortikobazálnej degenerácie. V recentnej metaanalýze 404 patologicky potvrdených pacientov s CBD, bola dystónia prítomná u 37,5% z 296 pacientov s dostatočnými medicínskymi údajmi (*Stamelou 2012c*). Z týchto patologicky potvrdených prípadov CBD malo 54% klinický fenotyp kortikobazálneho syndrómu, 15% frontotemporálnej demencie a 11% PSP. Dystónia bola najčastejšie prítomná u pacientov s klinickým fenotypom kortikobazálneho syndrómu. U 53% pacientov vznikla dystónia v priebehu prvých dvoch rokov od prvej manifestácie a u 30% po viac ako 4 rokoch od začiatku ochorenia. Dystónia bola vo všeobecnosti najčastejšie prítomná na hornej končatine, ale v skupine pacientov s fenotypom „demencie“ sa zvyčajne objavovala neskôr v priebehu ochorenia a výraznejšie postihovala svaly tváre a krku. Dystónia bola v tomto súbore prítomná len u polovice pacientov s fenotypom kortikobazálneho syndrómu, kdežto iné prejavy, konkrétne akineticko-rigidný syndróm (100% prípadov) a apraxia (86% prípadov) sa zdajú byť podstatne častejšie prítomné. V spomínanej metaanalýze bola popísaná koincidencia dystónie s myoklonom vo väčšine súboru (*Stamelou 2012c*). Liekom voľby pri dystónii asociovanej s CBD je lokálna aplikácia botulotoxínu.

6.2.5.5 X-viazaná dystónia-parkinsonizmus (DYT3, Lubag)

Lubag (DYT3) je X-viazané recesívne ochorenie podmienené mutáciou génu TATA-binding protein-associated factor-1 (TAF1), lokalizovaného na chromozóme Xp13 (Nolte 2003; Makino 2007). Ochorenie je viazané na mužov s pôvodom matky na ostrove Panay, Filipíny, kde sa predpokladá efekt zakladateľa tejto mutácie pred približne 1 000 – 2 000 rokmi (Lee 1976). Výnimočne bolo ochorenie popísané aj u homozygotných žien a u pacientov z iných častí sveta, aj keď mali prakticky všetci postihnutí filipínskych predkov. Manifestácia ochorenia je priemerne vo veku 31,5 rokov (12 – 48 rokov) (Lee 1991). U väčšiny pacientov začína ochorenie ako fokálna dystónia, ktorá v priebehu 5 – 6 rokov generalizuje u väčšiny pacientov (Evidentne 2002). U 14 % pacientov, väčšinou s manifestáciou ochorenia v neskoršom veku, je dominantným klinickým nálezom parkinsonizmus (Lee 1991). V sérii 42 pacientov s Lubag syndrómom bol najčastejší prejav porucha chôdze, ktorá bola u 79 % pacientov hodnotená ako dystonická a u 21 % ako parkinsonská (Lee 1991). Dystónia DK sa v tejto skupine v priebehu ochorenia objavila u 79 %, oromandibulárna dystónia u 65 %, blefarospazmus u 57 %, cervikálna dystónia u 57 %, dystónia HK u 31 % a dystónia trupu len u 2 % pacientov (Lee 1991).

Rutinné laboratórne vyšetrenie krvi a moču bolo v norme (Lee 1976). MR mozgu preukazuje progredujúcu atrofiu ncl. caudatus a putamen (Donaldson 2012). Pri IBZM SPECT vyšetrení bolo detekované zníženie akumulácie rádiofarmaka, čo poukazuje na poruchu na postsynaptickej časti nigrostriálnej štrbiny (Tackenberg 2007). Tento nález je v súlade s patologickými štúdiami, ktoré v minulosti preukázali degeneratívne zmeny, neuronálnu stratu a gliózu v oblasti striáta (ncl. caudatus a putamen) (Waters 1993). Historicky bol Lubag syndróm radený medzi dystónia-plus syndrómy, ktoré sú charakterizované neprítomnosťou degeneratívnych zmien v mozgu podobne ako primárne dystónie. S ohľadom na vyššie uvedené zistenia by ale mal byť Lubag syndróm radený skôr medzi degeneratívne príčiny dystónie-parkinsonizmu.

Farmakologická liečba vrátane anticholinergík, levodopy, lorazepamu, diazepamu a difenhydramínu neprináša výraznejší terapeutický benefit (Lee 1991; Donaldson 2012). Dystonické prejavy môžu byť redukované lokálnou aplikáciou botulotoxínu. Pri hlbkej mozgovej stimulácii GPI došlo u štyroch pacientov k zmierneniu dystónie hodnotenej podľa Burke-Fahn-Marsdenovej škály o 68 – 81 % (Evidente 2007; Martinez-Torres 2009; Wadia 2010; Oyama 2010). K zlepšeniu parkinsonizmu došlo ale len u dvoch z týchto pacientov (Evidente 2007; Martinez-Torres 2009), kdežto u dvoch pacientov motorické UPDRS skóre ostalo nezmenené (Wadia 2010; Oyama 2010). GPI DBS teda môže byť dobrou terapeutickou možnosťou najmä u pacientov so závažnou dystóniou.

6.2.6 Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba (HCh) je hereditárne neurodegeneratívne ochorenie s autozomálne dominantným typom dedičnosti. HCh je podmienená znížením (expanziou) tripletu CAG (> 40 opakovaní) v géne IT15, lokalizovanom na chromozóme 4p16 (MacDonald 1993). Prevalencia ochorenia je 1/10 – 15 000 (Al-Jader 2001). Ochorenie sa zvyčajne manifestuje vo veku 35 – 50 rokov (klasická forma), približne 5 % prípadov môže vzniknúť pred 20. rokom života (Juvenilná forma Westphalov variant) a podobne asi 5 % prípadov vznikne po 60. roku

života. Vek iniciálnej manifestácie závisí predovšetkým od počtu tripletov – čím viac CAG tripletov, tým skôr vzniknú klinické prejavy (*Snell 1993*). Okrem počtu tripletov rozhodujú o veku vzniku aj iné genetické a environmentálne faktory, ktoré nateraz nie sú jednoznačne objasnené (*Roth 2012*).

Z klinického hľadiska sa klasická forma HCh často iniciálne prejavuje nešpecifickými psychickými zmenami – zmenou osobnosti a správania, afektívnou alebo kognitívnou poruchou (*Roth 2010*). Progredujúca demencia je v priebehu ochorenia prítomná u všetkých pacientov s HCh. V rámci neurologických prejavov je typickým nálezom kombinácia choreatických a dystonických dyskinéz. Choreatické dyskinézy sa prejavujú grimasovaním, kolísavou „tanečnou“ chôdzou s možnými pádmi, pacient nie je schopný dlhšie plaziť jazyk a ťažahuje ho do úst. Zvyčajne dochádza k obmedzeniu očných sakád a neskôr aj pomalých sledovacích pohybov očí. V strednej a neskorej fáze sa zmierňujú choreatické dyskinézy a zvyrazňuje sa dystónia s parkinsonizmom, pridáva sa dysartria a dysfágia (*Donaldson 2012*). V pokročilom štádiu sa objavuje kachektizácia, inkontinencia. Pacienti môžu mať aj prejavy lézie pyramídovej dráhy. Pre bližší prehľad o klasickej forme Huntingtonovej choroby viď napr. *Roth 2010*.

Juvenilná forma HCh so vznikom pred 20. rokom života je v porovnaní s klasickou formou zriedkavejšia, tvorí asi 5 % prípadov, pričom v 1 – 2 % všetkých prípadov HCh môže ochorenie vzniknúť aj pred 10 rokom života (*Rasmussen 2000*). V jednej zo sérií pacientov s juvenilnou HCh boli iniciálnym prejavom ochorenia poruchy správania v 70 %, nasledované motorickými (48 %) a kognitívnymi (27 %) prejavmi (*Siesling 1997*). V porovnaní s klasickou formou HCh je pri juvenilnej forme menej častá chorea a z extrapyramidových ťažkostí dominujú skôr parkinsonizmus s dystóniou (*Mahant 2003*). V štúdií 12 pacientov s juvenilnou HCh (*Gonzales-Alegre 2006*) bolo okrem dystónie a parkinsonizmu častým nálezom postihnutie centrálneho motoneurónu a orofaryngeálne/bulbárne postihnutie, ktoré boli rovnako prítomné u 10 z 12 pacientov. Častá je aj porucha stability, tras, myoklonus a môžu byť prítomné aj epileptické paroxyzmy. Vo všeobecnosti je progresia juvenilnej formy HCh vrátane motorických, kognitívnych ťažkostí a funkčnej disability rýchlejšia v porovnaní s klasickou formou (*Mahant 2003*). Pre bližší prehľad o juvenilnej forme Huntingtonovej choroby viď napr. *Roth 2012*.

Definitívne diagnostické potvrdenie HCh je podmienené genetickým testovaním. Na MR mozgu možno vidieť nápadnú atrofiu hlavy ncl. caudatus, ktorá predchádza klinickému obrazu ochorenia (*Rosas 2004*). Neskôr sa rozvíja i atrofia kôry (*Rosas 2002*). PET a SPECT môžu ukázať zónu hypometabolizmu glukózy ako i hypoperfúziu v ncl. caudatus (*Piccini 2004*).

Kauzálna liečba HCh nateraz neexistuje. V rámci symptomatickej liečby môžu byť pri redukcii dyskinéz efektívne atypické neuroleptiká (najpoužívanjšie tiapridal a risperidon) alebo tetrabenazín (*Venuto 2012*). V liečbe psychiatrických komorbidít môžu byť efektívne pri agresivite benzodiazepíny alebo antipsychotiká, pri depresii najmä antidepressíva zo skupiny SSRI, psychotické stavy sú indikáciou k liečbe predovšetkým atypickými neuroleptikami, ktoré majú pozitívny efekt aj na dyskinézy ako to bolo spomenuté vyššie (*Venuto 2012; Roth 2012*). Pri HCh neexistuje efektívna liečba kognitívneho postihnutia (*Venuto 2012*). Pre podrobnejší prehľad o možnostiach farmakologickej liečby HCh viď napr. prehľadový článok *Venuto et al. 2012*.

Dystónia patrí pri Huntingtonovej chorobe k základným prejavom ochorenia. Dystónia je častejšia pri nástupe ochorenia v skoršom veku, kdežto chorea je frekventnejšia pri nástupe HCh v neskoršom veku (*Mahant 2003*). Viacero štúdií v tomto smere hodnotia juvenilnú formu HCh z motorického hľadiska ako fenotyp s dominujúcim parkinsonizmom a dystóniou na rozdiel od klasickej formy HCh, kde je častejšia chorea (*Louis 2000; Mahant 2003; Roth 2012*). *Gonzales-Alegre et al. (2006)* v štúdií pacientov s juvenilnou formou HCh konštatovali, že u pacientov so vznikom ochorenia pred 10. rokom života dominoval v rámci motorických prejavov obraz dystonických dyskinéz, kdežto u pacientov so vznikom ochorenia medzi 10. – 20. rokom života boli častejšie rigidita a bradykinéza. Chorea nebola iniciálny prejav u žiadneho z týchto 12 pacientov. *Louis et al. (2000)* našli v štúdií pacientov so vznikom HCh v dospelosti dystónia-dominantný fenotyp HCh prítomný u 12% zo 127 pacientov, čo zodpovedá približne 1 z 8 postihnutých. 57% pacientov v tejto štúdií malo stredne závažnú dystóniu aspoň jednej časti tela a sedem pacientov malo ťažkú perzistujúcu dystóniu. Najčastejšou formou dystónie bola interná rotácia ramena, nasledovaná dystóniou ruky, nadmernou flexiou kolena a inverziou nohy (*Louis 1999*). Liekom voľby pri fokálnych dystonických ťažkostiach je lokálna aplikácia botulotoxínu, anticholinergiká sa v liečbe dystónie pri HCh nepoužívajú pre potenciál zhoršovania kognitívnych funkcií (*Donaldson 2012*). U viacerých pacientov bola z indikácie zneschopňujúcich choreatických dyskinéz realizovaná hlboká mozgová stimulácia globus pallidus internus (GPI DBS) s redukciou chorey o 39 – 77% (*Edwards 2012*). S ohľadom na DBS a dystóniu *Velez-Lago et al. (2013)* konštatovali u dvoch pacientov s GPI DBS redukcii chorey avšak bez zlepšenia dystónie. U obidvoch pacientov sa zvýraznili prejavy parkinsonizmu a porucha chôdze. DBS pri HCh podľa aktuálne dostupných literárnych údajov nemá potenciál zásadnejšieho zlepšenia dystonických ťažkostí pri HCh.

6.2.7 Spinocerebellárne ataxie

Ataxia v dôsledku postihnutia mozocha, mozgového kmeňa alebo spinocerebellárnych dráh je základným prejavom spinocerebellárnych degenerácií. V klinickom náleze je vo všeobecnosti prítomná postupne progredujúca porucha chôdze, zhoršenie rovnováhy s častými pádmi, zhoršenie koordinácie rúk, dysartria a okohybné poruchy. Často je prítomná cerebellárna atrofia. Degeneratívne spinocerebellárne ataxie delíme na získané (sekundárne) a hereditárne. Podľa typu dedičnosti ďalej delíme hereditárne ataxie na autozomálne dominantné, autozomálne recesívne, X-viazané a mitochondriálne. V tejto časti práce budú bližšie prediskutované niektoré AD a AR formy ataxie, pri ktorých môže byť dystónia štandardnou súčasťou ochorenia.

6.2.7.1 Autozomálne dominantné hereditárne ataxie

Medzi autozomálne dominantné hereditárne ataxie (ADHA) radíme jednotky označené ako spinocerebellárne ataxie (SCA, doteraz bolo popísaných viac ako 30 jednotiek), ďalej dentato-pallido-luysianskú atrofiu (DRPLA), štyri epizodické ataxie a jednu spastickú ataxiu (*Bird 2011*). Z autozomálne dominantných typov ataxie sa celosvetovo najčastejšie vyskytujú spinocerebellárna ataxia typu 3 (SCA3), nasleduje SCA2, SCA6, SCA1 a SCA7 (*Bird 2011*). Podkladom väčšiny najčastejších sa vyskytujúcich jednotiek SCA je expanzia tripletu CAG, ktorá vedie k zmnoženiu polyglutamínového reťazca. Popísané však boli aj iné tripletové a non-

tripletové mutácie génov. Pri tripletových tzv. „polyglutamínových“ ochoreniach je podobne ako pri Huntingtonovej chorobe prítomný fenomén anticipácie, t.j. u nasledujúcej generácie väčšinou pozorujeme skorší začiatok a ťažší priebeh ochorenia (*Klockgether 2011*). Väčšina autozomálne dominantných hereditárnych ataxií sa manifestuje v strednom veku (*Zumrová 2007*). V klinickom náleze u väčšiny ADHA nachádzame okrem ataxie aj kombináciu ďalších príznakov – pyramidové príznaky, extrapyramidové príznaky (parkinsonizmus, tremor, chorea, dystónia, myoklonus), periférne neuropatie, poruchy citlivosti, svalové atrofie a fascikulácie, kognitívny deficit, epilepsiu (*Bird 2011*).

U väčšiny pacientov je prítomná pozitívna rodinná anamnéza. V neurozobrazovacích vyšetreniach je typicky prítomná atrofia mozočka. Nakoľko sa môže klinický obraz a vek vzniku jednotlivých jednotiek SCA prekryvať, realizujeme väčšinou v prvom kroku v rámci diagnostiky genetické vyšetrenie viacerých najčastejšie sa vyskytujúcich jednotiek naraz (t.j. SCA 1, 2, 3, 6, 17) (*Škorvánek 2013*). Výnimkou sú prípady, kedy v klinickom náleze nachádzame špecifický znak, svedčiaci pre konkrétnu jednotku SCA, napr. retinopatiu pri SCA7.

Kauzálna ani symptomatická liečba ataxie pri ADHA neexistuje. S progresiou ochorenia sú nevyhnutné pomôcky pre chôdzu – barle, chodítko a invalidný vozík. Terapia reči môže zlepšiť komunikačné schopnosti pacienta. Prídavné príznaky ako napr. parkinsonizmus, dystóniu, a i. liečime symptomaticky.

Dystónia bola dokumentovaná pri viacerých podtypoch SCA, vid' tab. 6.14 (*Van Gaalen 2011*). Najčastejšie sa ale vyskytuje pri podtypoch SCA17 (53% pacientov), SCA3 (24% pacientov) a SCA2 (14% pacientov) (*Schmitz-Hubsch 2008; Mariotti 2007*). Dystónia môže byť prejavom aj podtypov SCA1, SCA6 a SCA14 (*Van Gaalen 2011*). Fokálna dystónia ako prvý prejav ochorenia bola popísaná pri podtype SCA17 (*Hagenah 2004*), podtype SCA2 (cervikálna dystónia) (*Boesch 2007*) a pri podtypoch SCA14 a SCA6, kde bola prítomná vo forme grafospazmu (*Muzaimi 2003; van de Warenburg 2003*). Lokálna aplikácia botulotoxínu alebo liečba anticholinergikami môže priniesť zmysluplný terapeutický benefit (*Muzaimi 2003; Zarubova 2006*). Pri SCA2, SCA3 a SCA6 môže byť prítomný prechodný efekt levodopy (*Nandagopal 2004; Kitahara 2009; Munchau 1999*). Pri SCA3 bol u pacientov s malým počtom opakovaní CAG pri jeho expanzii pozorovaný fenotyp podobný dopa-responzívnej dystónii s dobrou odpoveďou na nízke dávky levodopy (*Wilder-Smith 2003*). Pri SCA2 bola dystónia asociovaná s veľkými expanziami tripletu CAG (*Giunti 1998*).

Tabuľka 6.14 Výskyt extrapyramidových prejavov pri vybraných podtypoch SCA
(adaptované podľa *Van Gaalen 2011*)

	SCA1	SCA2	SCA3	SCA6	SCA7	SCA12	SCA14	SCA17	SCA19	SCA20	SCA21	SCA27
myoklonus	++	+++	++	+	+	–	+++	+	+	–	–	–
dystónia	++	+++	+++	++	+	++	++	+++	–	++	–	–
chorea	++	++	++	+	–	–	+	+++	–	–	–	+
parkinsonizmus	++	+++	+++	++	–	++	+	+++	–	+	++	–
skorý tremor	–	–	–	–	–	++	–	–	++	–	–	++

6.2.7.2 Autozomálne recesívne hereditárne ataxie

O autozomálne recesívnej hereditárnej ataxii (ARHA) svedčí v rodinnej anamnéze postihnutie len súrodencov (nie rodičov) a informácia o pokrvnom príbuzenstve rodičov. Najčastejšou príčinou ARHA v európskej populácii je Friedreichova ataxia. Do tejto skupiny takisto patrí hereditárna ataxia s nedostatkom vitamínu E, ataxia-teleangiectazia a iné vzácne jednotky, napr. ataxia s okulomotorickou apraxiou typ 1 a typ 2, pri ktorých môže byť dystónia súčasťou klinického obrazu (Vermeer 2011).

6.2.7.2.1 Friedreichova ataxia

Friedreichova ataxia (FA) v európskej populácii zodpovedá približne za 50 % prípadov (až 75 % vo veku do 25 rokov) všetkých hereditárnych ataxií (Schulz 2009). Prevalencia FA sa odhaduje na 1/29 000 obyvateľov. Podkladom ochorenia je multiplikácia (expansion) tripletu GAA v géne FXN na chromozóme 9q, ktorý kóduje mitochondriálny proteín frataxin (Campuzano 1996). Ochorenie začína väčšinou v puberte, ale existujú aj prípady s neskorým nástupom, kedy ochorenie začína v 5. až 7. dekáde (Anheim 2012). Priemerná dĺžka prežívania je 40 – 50 rokov.

V klinickom náleze typicky nachádzame pomaly progresívnu ataxiu (kombinovanú cerebellárnu a senzorickú), poruchu hlbokoj citlivosti (strata reflexov na dolných končatinách, porucha vibračnej citlivosti), prejavy lézie pyramidovej dráhy (svalová slabosť a pyramidové iritačné javy), dysartriu, dysfágiu. Asi u 30 % pacientov dochádza k optickej atrofii s následnou poruchou zraku a u 20 % k strate sluchu. Okrem týchto neurologických ťažkostí často vidíme deformitu nohy, skoliózu, hypertrofickú kardiomyopatiu a asi u 10 % pacientov diabetes mellitus (Schulz 2009; Vermeer 2011; Anheim 2012).

Pri neurovizuálnych vyšetreniach (MRI) je prítomná atrofia cervikálnej miechy, atrofia mozočka je väčšinou len mierna a prítomná najmä v pokročilých štádiách ochorenia (Schulz 2009). Kauzálna ani symptomatická liečba Friedreichovej ataxie u nás nie je dostupná. Prebiehajú štúdie s analógom koenzýmu Q10 idebenonom, ktorý podľa predbežných výsledkov spomaľuje progresiu ochorenia a má aj symptomatický efekt (nateraz povolené použitie v Kanade) (Lynch 2010). Taktiež prebiehajú skúšky so špecifickými inhibítormi histónovej deacetylázy, ktoré zvyšujú expresiu frataxinu v bunkách (Klockgether 2011).

Z nefarmakologických postupov je vhodná fyzio- a ergoterapia, logopédia pri poruchách reči, pri dysfágii zmena zloženia potravy a neskôr zavedenie perkutánnej endoskopickej gastrostómie. V rámci manažmentu ortopedických komplikácií je v indikovaných prípadoch možné operačné riešenie kyfoskoliózy a deformít nohy. S progresiou ochorenia pacienti vyžadujú pomôcky pre chôdzu – barle a neskôr invalidný vozík, ktorý je u väčšiny pacientov potrebný v priebehu 10 – 15 rokov od začiatku ochorenia (Schulz 2009; Anheim 2012).

Dystónia bola asociovaná s Friedreichovou ataxiou vo viacerých štúdiách (Fabregues 1980; Wali 2000; Hou 2003). Popísaní boli pacienti s grafospazmom, dystóniou hornej aj dolnej končatiny s inverziou nohy a plantárnou flexiou (Hou 2003). Niektorí autori predpokladajú, že časť prípadov skoliózy asociovej s FA by mohla byť podmienená axiálnou dystóniou (Labelle 1986; Hou 2003). Takisto bol popísaný dystonický tras hlavy (Wali 2000).

6.2.7.2.2 Ataxia-teleangiectazia

Ataxia-teleangiectazia (AT) je podmienená mutáciou génu ATM lokalizovaného na chromozóme 11q22 (Savitsky 1995). AT je charakterizovaná progresívnou cerebellárnou ataxiou, ktorá začína väčšinou vo veku 1 – 4 roky, okulomotorickou apraxiou, častými infekciami, imunodeficienciou a zvýšeným rizikom vzniku malignity, predovšetkým leukémie a lymfómu. Často je prítomná chorea a dystónia, okulokutánne teleangiectázie sú prítomné väčšinou do veku 6 rokov (Vermeer 2011; Anheim 2012). MRI mozgu vykazuje cerebellárnu atrofiu, v krvi je u všetkých pacientov zvýšená hladina α -fetoproteínu (Vermeer 2011). Vzhľadom k vysokej DNA rádiosenzitivite by mali byť minimalizované (rutinné) rádiologické vyšetrenia a mali by sme sa vyhýbať rádioterapii a niektorým rádiomimetickým chemoterapeutikám (Vermeer 2011).

6.2.7.2.3 Ataxia s okulomotorickou apraxiou typ 2 (AOA2)

Ataxia s okulomotorickou apraxiou typ 2 je podmienená mutáciou génu SETX, lokalizovaného na chromozóme 9q34, kódujúceho proteín senataxin (Moreira 2004). Jedná sa o raritné ochorenie s odhadovanou prevalenciou 1/900 000 obyvateľov s nástupom vo veku 3 – 30 rokov (Vermeer 2011). Okulomotorická apraxia je prítomná asi u polovice pacientov. V klinickom náleze bol pozorovaný obraz fokálnej dystónie HK až generalizovanej dystónie, chorea a tras hlavy alebo posturálny tras HK (Vermeer 2011). MRI mozgu vykazuje výraznú cerebellárnu atrofiu od počiatočných štádií ochorenia. V laboratórnom náleze môže byť podobne ako pri ataxia-teleangiectázii zvýšená hladina α -fetoproteínu (Vermeer 2011).

6.3 Kombinované dystónie asociované so štrukturálnym poškodením mozgu

6.3.1 Detská mozgová obrna

Detská mozgová obrna je definovaná ako porucha motorického a/alebo posturálneho vývoja, ktorá sa objaví v skorom popôrodnom období (v náväznosti na štrukturálne alebo funkčné poškodenie CNS) a nemá progresívny charakter (Bednařík 2010). V klinickej praxi je možné rozlíšiť niekoľko základných typov DMO: A) hemiparetická forma, B) tetraplegická forma, C) diparetická forma, D) ataktická forma a E) dyskinetická forma (Donaldson 2012). Táto kapitola bude bližšie venovaná len dyskinetickej forme DMO. Najčastejšou príčinou detskej mozgovej obrny sú perinatálna asfyxia alebo novorodenecká žltacka (Foley 1983), menej často môže byť DMO podmienené perinatálnou traumou, infekciou alebo inými zväčajšími príčinami. V rámci všetkých prípadov DMO zodpovedá dyskinetická forma približne za 6 – 25% pacientov (Foley 1992), pričom pomer postihnutia žien a mužov je približne rovnaký. Prvé ťažkosti zvyknú byť nešpecifické vo forme zvýšenej iritability alebo ťažkostí s kojením, primitívne reflexy môžu pretrvávajúť dlhšie ako v zdravej populácii. Veľmi častým prejavom je hypotónia, ktorá je v prvom roku života prítomná až u 85% postihnutých (Donaldson 2012). Časté je aj defektné dvíhanie hlavy a trupu, ktoré predstavujú abnormalitu posturálnych reflexov. Dyskinézy vo forme atetózy, chorey alebo dystónie sa zvyčajne manifestujú až s odstupom niekoľkých mesiacov alebo rokov. Foley et al. (1983) vo svojej sérii identifikovali vývoj dyski-

néz u 47% pacientov v prvom roku života, u 18% v druhom roku života, u 16% v treťom roku života, u 10% vo štvrtom roku života a u 8% po piatom roku života. Vzorec postihnutia sa môže meniť, zvyčajne od chorey, cez atetózu až po fixnú dystóniu (Zeeman 1968). Dystónia môže postihnúť prakticky všetky časti tela a často, aj keď nie vždy, je postihnutie relatívne symetrické. Babinského príznak môže byť prítomný u 50% pacientov. Inteligencia môže byť znížená alebo normálna (až u 30% prípadov) (Donaldson 2012). Epilepsia je pri dyskinetickej forme DMO v porovnaní s inými formami menej častá. Dysartria a dysfónia sú časté, normálna reč je prítomná len asi u 2% pacientov. U časti pacientov môže byť prítomná aj hluchota – tu ale treba odlíšiť pacientov s geneticky podmienenými ochoreniami s fentypom dystónia-hluchota, napr. X-viazaným Mohr-Tranenbjaergovým syndrómom (Tranebjaerg 1995) alebo autozomálne recesívnym Woodhouse-Sakatiho syndrómom (Al-Semari 2007).

Základom diagnostiky je dobrá anamnéza s podrobným rozborom tehotenstva, perinatálneho a popôrodného obdobia, kde je možné u časti pacientov identifikovať príčinu DMO. Dôležitý je podrobný rozbor rodinnej anamnézy. U každého pacienta je nutné vylúčiť Dopa-responzívnu dystóniu, ktorá môže imitovať obraz DMO (Nygaard 1994). Terapeutický pokus s levodopou je teda indikovaný u každého detského pacienta s dystóniou. U prípadov bez jednoznačnej perinatálnej anamnézy je dôležité vylúčiť iné hereditárne alebo vrodené metabolické vady (viď tab. 8.2), ktoré sa môžu manifestovať v skorom detskom veku. Laboratórne vyšetrenie by malo zahŕňať vyšetrenie krvného obrazu, štandardné biochemické vyšetrenie, vyšetrenie metabolizmu medi, aminokyselín v sére a moči, prípadne iné špecializované vyšetrenia enzýmov. Neurozobrazovacie vyšetrenia mozgu (CT, MRI) detekujú štrukturálnu abnormalitu u 80% pacientov (Korzeniewski 2008). Najčastejšie sú prítomné abnormality v oblasti bielej hmoty, menej často kombinácia abnormalít bielej a sivej hmoty a najmenej často izolované abnormality sivej hmoty. Približne 10% prípadov DMO je podmienených malformáciou mozgu a u 17% prípadov je MR nález v norme (Korzeniewski 2008).

Liečba pacientov s DMO si zvyčajne vyžaduje komplexný multidisciplinárny prístup zahŕňajúci neurológa, fyzioterapeuta, logopéda, špeciálneho pedagóga a sociálnych pracovníkov. Farmakologická liečba odráža podobné pravidlá ako liečba primárnej dystónie. U každého pacienta by mal byť realizovaný terapeutický pokus s levodopou. Následne je vhodné v liečbe skúsiť anticholinergiká, ktoré sú ale zvyčajne podávané vo vysokých dávkach (Donaldson 2012). Iné lieky ako benzodiazepíny, neuroleptiká a baclofen zvyčajne prinášajú menší terapeutický benefit a viac nežiadúcich účinkov. Pri obťažujúcich dystonických ťažkostiach môže byť efektívna lokálna aplikácia botulotoxínu, ktorý zmierňuje tak prejavy dystónie ako aj spasticity (Donaldson 2012). V terapii dystónie aj spasticity môže byť tiež efektívna intratekálna aplikácia baclofenu pumpou (Albright 1998). V rámci chirurgickej liečby bola u viacerých pacientov realizovaná hlboká mozgová stimulácia globus pallidus internus (GPi DBS). V štúdií Vidailhet et al. (2009) bolo priemerné zlepšenie skóre dystónie s odstupom 1 roka od implantácie 24,4%, pričom u troch pacientov nedošlo k žiadnemu zlepšeniu stavu a u troch pacientov došlo k pomerne výraznému zlepšeniu približne o 50%. Podobné výsledky (priemerné zlepšenie dystónie o 24%) potvrdili aj Marks et al. (2013), ktorí konšatovali podobný efekt DBS pri DMO ako pri DYT1 dystónii. Napriek týmto prácam sa považuje efekt

DBS a následné zlepšenie funkčného stavu u pacientov s DMO za nižší v porovnaní s primárnou dystóniou (*Bronte-Stewart 2011*). Experimentálnym prístupom pri DMO je cerebellárna stimulácia (*Donaldson 2012*).

6.3.2 Vaskulárne podmienená dystónia

Dystónia podmienená ischemickou alebo hemoragickou náhlou cievnu mozgovou príhodou (NCMP) má najčastejšie charakter hemidystónie, korešpondujúcej s léziou v kontralaterálnej hemisfére. Prvé popisy dystónie po NCMP pochádzajú z 19. storočia od Hammonda (1871), Gowersa (1876) a Charcota (1879), ktorí asociovali dystóniu najmä s léziami v oblasti kontralaterálnych bazálnych ganglií (najmä striáta), capsula interna a thalamu. Hemidystónia po NCMP vzniká zvyčajne s časovým odstupom niekoľkých mesiacov až rokov po ústupe hemiparézy. Dystónia po NCMP častejšie postihuje mladých pacientov (*Pettigrew 1985*). Zo začiatku sú dystonické prejavy mierne, postupne progredujú mesiace až roky po dosiahnutie stacionárneho stavu (*Donaldson 2012*). HK je postihnutá častejšie ako DK, tvár je postihnutá zriedkavo (*Marsden 1985*). Neurozobrazovacie vyšetrenia zvyčajne preukážu léziu v oblasti kontralaterálnych bazálnych ganglií alebo thalamu. Princípy liečby sú podobné ako pri generalizovanej alebo fokálnej primárnej dystónii.

Výnimočne môže byť dystónia komplikáciou artério-venózne malformácie (*Krauss 1999*). Dystónia pri AV malformáciách je zvyčajne fokálna alebo v hemidistribúcii. Odstránenie AV malformácie môže viesť k ústupu abnormálnych pohybov (*Krauss 1999*). Vaskulitídy sú častejšie sprevádzané choreou alebo atetózou, avšak prítomný môže byť aj parkinsonizmus alebo dystónia (*Angelini 1993*). Pre bližší prehľad o dystónii pri antifosfolipidovom syndróme viď kap. 8.5.5.

6.3.3 Dystónia asociovaná s tumormi

Tumory v oblasti bazálnych ganglií, najmä v oblasti striáta alebo thalamu sú mimoriadne raritnou príčinou dystónie (*Donaldson 2012*). Popísané boli napr. hemidystónia podmienená astrocytómom (*Narbona 1984*), cervikálna dystónia (*Soland 1996*) alebo fokálna dystónia ruky (Takahashi 2009) podmienená meningeómom alebo hemidystónia pri metastáze kontralaterálnej parieto-okcipitálnej oblasti (*Krauss 1991*). Dystónia môže byť asociovaná aj s paraneoplastickými syndrómami – bližšie viď kap. 8.5.4.

6.3.4 Postinfekčná dystónia

Dystónia môže byť raritne následkom tak vírusovej ako aj bakteriálnej infekcie. V rámci vírusových infekcií bola dystónia popisovaná pri infekcii varicella vírusom, kde dystónia vznikla niekoľko dní po erupcii kožnej vyrážky a zahŕňala najmä oblasť tváre, krku a horných končatín (*Gollomp 1987*). Dystónia bola opakovane popísaná u pacientov so subakútnou sklerotizujúcou panencefalitídou (*Ondo 2002; Cubo 2003*). Pomerne často je dystónia prítomná pri Japonskej encefalitíde (*Kalita 1999*). V štúdií 1282 dospelých pacientov s Japonskou encefalitídou v Indii bola dystónia prítomná u 46% (*Sarkari 2012*). Toto ochorenie sa vyskytuje najmä v oblasti juhovýchodnej Ázie. Dystónia pri AIDS môže byť následkom priamej invázie vírusu do mozgu alebo ako následok sekundárnej infekcie pri imunosupresívnej liečbe, či následok

samotnej terapie AIDS (Tse 2004).

Chorea a dystónia môžu byť prejavom prakticky všetkých foriem Jakob-Creutzfeldovej choroby (Zeidler 1997).

V rámci bakteriálnych infekcií môže byť dystónia podmienená tuberkulózou. Tuberkulómy v oblasti bazálnych ganglií asociované s dystóniou sú popisované najmä v historickej literatúre (Carpenter 1950). V štúdií 180 pacientov s tuberkulóznou meningitídou (Alarcon 2000) boli extrapyramidové prejavy prítomné u 30 pacientov, z toho 20 pacientov malo tremor, sedem choreu a traja dystóniu. Dystónia môže byť tiež následkom vrodeného alebo získaného syfilisu, kde je postihnutie väčšinou jednostranné a nasleduje po akútnej mozgovej infarkzii s hemiparézou (Dooling 1975). S postupujúcimi možnosťami v liečbe infekčných ochorení je t.č. dystónia v dôsledku tuberkulózy alebo syfilisu v civilizovaných krajinách raritná.

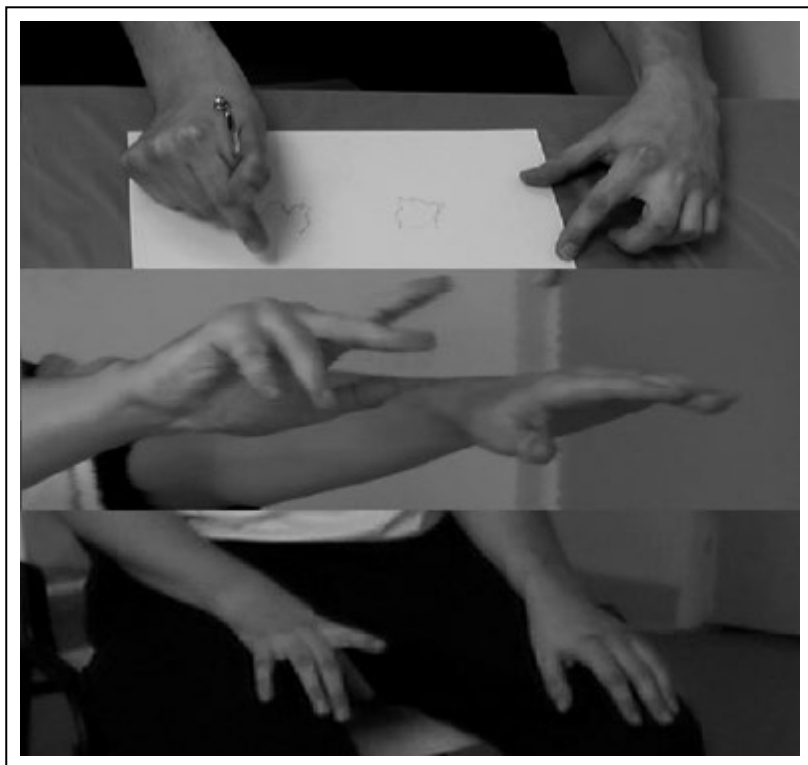
6.3.5 Autoimunitné a demyelinizačné ochorenia

6.3.5.1 Dystónia pri Sclerosis multiplex (SM)

Najčastejším extrapyramidovým prejavom SM je tremor, ale iné extrapyramidové prejavy sa môžu objaviť približne u 1,6% pacientov (Nociti 2008).

Paroxyzmálna dystónia je druhým najčastejším extrapyramidovým symptómom spojeným s SM (Mehanna 2013). Ide o stereotypné paroxyzmy dystónie, ktorá najčastejšie zahŕňa asymetrickú extenziu dolných aj horných končatín, opistotonus a svalové kontrakcie v oblasti tváre (Trachant 1995). Tieto paroxyzmy zvyčajne trvajú 30 sekúnd až 5 minút a môžu sa objaviť až 100 krát denne v období niekoľkých týždňov (Fragoso 2006). Ataky dystónie sú zvyčajne bolestivé a môžu byť vyvolané hyperventiláciou, nečakaným zvukom, dotykom alebo vôľovým pohybom (de Seze 2000). Demyelinizačné lézie boli variabilne popisované v oblasti cervikálnej miechy, mozgového kmeňa, cerebella, cerebellárnych pedunkulov, thalamu, subthalamického jadra a bazálnych ganglií (Mehanna 2013). Liekom voľby pri paroxyzmálnej dystónii asociovanej so SM je acetazolamid (2 × 250 mg denne) (de Seze 2000) alebo karbamazepín (600 mg denne) (Fontoura 2000). Táto liečba je zvyčajne efektívna v priebehu niekoľkých hodín až dní a väčšina pacientov ju mohla prestať užívať v priebehu niekoľkých týždňov (Fontoura 2000).

Obrázok 6.20 Grafospazmus (A) a fokálna dystónia pravého zápästia a ruky v posturálnej polohe (B) a kľude (C) s extenziou zápästia a prstov u pacienta so Sclerosis multiplex (fotoarchív NK UPJŠ a UNLP)



Perzistujúca dystónia môže byť tiež jedným z prejavov SM. Doteraz bola pri SM popísaná cervikálna dystónia, grafospazmus, fokálna dystónia hornej končatiny (viď obr. 6.12), blefarospazmus, oromandibulárna dystónia, generalizovaná dystónia aj hemidystónia (Mehanna 2013). U niektorých z týchto pacientov boli tieto dystonické prejavy spájané s léziami v oblasti cervikálnej miechy, iné s léziami v oblasti mozoka a mozgového kmeňa (Nociti 2008; Mehanna 2013). Dystonické prejavy často terapeuticky odpovedajú na i.v. aplikáciu methylprednizolónu (Mehanna 2013). V prípade neúspechu je metódou voľby liečba anticholinergikami alebo lokálna aplikácia botulotoxínu. (Ruegg 2004).

6.3.5.2 Neuromyelitis optica (NMO)

Neuromyelitis optica je autoimunitné ochorenie asociované s prítomnosťou protilátok proti aquaporínu-4 (Amiry-Moghaddam 2003). Schmidt et al. (2012) popisali 4 pacientov s NMO, u ktorých sa pri iniciácii liečby a následnom zlepšení stavu objavili prejavy fokálnej alebo generalizovanej paroxysmálnej dystónie. U týchto pacientov boli pri MR vyšetrení prítomné

demyelinizačné lézie v oblasti cervikálnej a hrudnej miechy, ale nie v oblasti mozgového kmeňa, bazálnych ganglií alebo mozočka (*Schmidt 2012*). V neskoršej retrospektívnej štúdii 116 pacientov s DMO bola paroxyzmálna dystónia detekovaná až u 25% všetkých pacientov (*Kim 2012*). Paroxyzmálna dystónia pri NMO dobre odpovedá na podávanie karbamazepínu (*Usmani 2012*).

6.3.5.3 Akútna diseminovaná encefalomyelitída

Približne 50% z 84 pediatrických pacientov s akútnou diseminovanou encefalomyelitídou (ADEM) v longitudinálnej štúdii Tenembauma et al. (2002) malo prítomnú ataxiu a 12% pacientov malo navyše prítomnú akútnu choreoatetózu, hemidystóniu, paroxyzmálnu hemidystóniu a kombináciu hemichorey s dystóniou. Pacienti s extrapyramidovou symptomatikou mali väčšinou asymetrické abnormality v oblasti bazálnych ganglií a thalamu. Výnimočne sa môže ADEM manifestovať izolovanou nebolestivou cervikálnou dystóniou (*Har-Gil 2010*). Liečbou voľby je preliečenie i.v. methylprednizolónom.

6.3.5.4 Dystónia asociovaná s prítomnosťou paraneoplastických protilátok

Paraneoplastické ochorenia sú ochorenia asociované s prítomnosťou paraneoplastických protilátok, ktoré sa môžu manifestovať aj niekoľko rokov pred detekciou primárneho nádorového ochorenia. Priebeh je zvyčajne subakútny. Fenotyp paraneoplastických encefalopatií je mimoriadne rozsiahly. V tejto časti budú bližšie rozobrané paraneoplastické ochorenia, v ktorých prítomnosti bola popísaná dystónia ako prejav ochorenia.

Anti CV2/CRMP5 protilátky sú najčastejšie prítomné pri malobunkovom karcinóme pľúc, thymóme alebo Hodgkinovom lymfóme (*Baizabal-Carvalho 2012*). Klasický fenotyp ochorenia je charakterizovaný prítomnosťou limbickej encefalitídy alebo encefalomyelitídy, uveitídy, retinitídy so stratou zraku, stratou čuchu a chuti a periférnou neuropatiou. Z extrapyramidových prejavov je najčastejšie prítomná chorea, ale v minulosti boli popísaní aj pacienti s dystóniou, balizmom a cerebellárnymi prejavmi (*Vermino 2002; Samii 2003*).

Dystónia bola v minulosti asociovaná aj s anti-Ri protilátkami. Najčastejším typom dystónie v tejto skupine pacientov bola laryngeálna, cervikálna a oromandibulárna dystónia (*Pittock 2003*). Dystónia v tejto skupine pacientov sa zvyčajne zlepšila po imunomodulačnej liečbe alebo po liečbe samotného tumoru.

S prítomnosťou protilátok proti NMDA receptorom (NR1 podjednotke) je asociovaný ovariálny dermoid alebo teratóm (*Baizabal-Carvalho 2012*). Klasicky sa ochorenie manifestuje u mladých žien nástupom encefalopatie, autonómnou dysfunkciou, hypoventiláciou, epileptickými paroxyzmami a psychiatrickými prejavmi vrátane psychózy. Z extrapyramidových prejavov sú najčastejšie prítomné orofaciálne dyskinézy, menej často boli popísané choreoatetóza, rytmické abdominálne pohyby, dystónia, generalizovaná rigidita a katatónia (*Florange 2009; Dalmau 2011*).

6.3.5.5 Systémový lupus erythematosus (SLE) a primárny antifosfolipidový syndróm

Systémový lupus erythematosus (SLE) a primárny antifosfolipidový syndróm sú komplexné autoimunitné ochorenia, ktorých najčastejším extrapyramidovým prejavom je chorea (Baizabal-Carvalho 2012). Cervera et al. (1997) odhaduje prevalenciu chorey pri SLE na 2 – 3%. V tejto štúdii bol nástup SLE s choreou najčastejšie vo veku okolo 20 rokov s výraznou dominanciou (96%) postihnutia žien (Cervera 1997). Menej častým prejavom SLE môže byť parkinsonizmus (Tan 2001). Raritnou manifestáciou SLE môže byť ale aj blefarospazmus alebo cervikálna dystónia (Jankovic 1987; Rajagopalan 1989). Nálezy pri neurozobrazovacích vyšetreniach u týchto pacientov sú nešpecifické (Galanaud 2000).

6.3.5.6 Sjögrenov syndróm

Sjögrenov syndróm (SS) je charakterizovaný lymfocytárnou infiltráciou a deštrukciou slinných a slzných žliaz s následným vznikom xerostómie a xeroftalmie s pozitivitou anti-RO/SSA a anti La/SSB protilátok (Baizabal-Carvalho 2012). Neurologické komplikácie ochorenia sú prítomné asi u 1,5 – 25% pacientov (Delalande 2004; Rosenbaum 2006). Pri SS môžu byť z extrapyramidových prejavov prítomné najmä levodopa-responzívny parkinsonizmus, chorea alebo dystónia (van den Berg 1999; Papageorgiou 2007; Baizabal-Carvalho 2012). MRI mozgu je väčšinou v norme. Liečbou voľby je kortikoterapia (Nishimura 1994).

6.3.6 Posttraumatická dystónia

Najčastejšou formou dystónie po úraze hlavy je hemidystónia (Krauss 2002), ktorá zodpovedá približne za 7 – 23% všetkých pacientov s hemidystóniou (Marsden 1985; Pettigrew 1985). Vzácnnejšie môže viesť kraniocerebrálna trauma k cervikálnej dystónii, axiálnej dystónii alebo spazmodickej dysfónii (Krauss 2002). Klinicky sa zvyčajne dystónia manifestuje niekoľko týždňov až rokov od pôvodného inzultu (Lee 1994). Vývoju dystónie často predchádza ipsilaterálna hemiparéza. U takmer všetkých pacientov je možné detekovať neurozobrazovacími alebo radionuklidovými vyšetreniami fokálne ložiskové zmeny v mozgu, najčastejšie v oblasti bazálnych ganglií – putamen a nucleus caudatus, v oblasti thalamu alebo menej často v mesencefale a globus pallidus (Krauss 2002). Poškodenie striáta pri traume sa zdá byť často podmienené traumatickým poškodením prednej skupiny aa. lenticulostriatae laterales (Maki 1980). Inou príčinou poškodenia môžu byť hematómy v uvedenej oblasti alebo poranenie a. carotis interna s následnou ischémiou (Krauss 2002). V štúdii 221 pacientov po kraniocerebrálnej traume s následným bezvedomím došlo k vývoju dystónie u 4,1% pacientov (Krauss 2002). Prognóza pacientov s pohybovým posttraumatickým ochorením nie je veľmi priaznivá, v štúdii 34 pacientov došlo k uspokojivému spontánnemu zmierneniu dystónie len u 6 (16%) pacientov (Boto 2001).

Tabuľka 6.15 Prehľad metabolických ochorení so základnými klinickými prejavmi
(podľa Donaldson 2012)

ochorenie	K P A E Z N H S	iné prejavy
A. poruchy skladovania lipidov		
GM1 gangliozidóza	+ + - - - - -	afázia, dysartria, okulogyrne krízy
Tay-Sachsova choroba	+ + + + - - -	myoklonus
Sandoffova choroba	+ + - + - + - -	hemiparéza
Gaucherova choroba	+ + - - - - -	hypotónia, parkinsonizmus, hypersplenizmus, pľúcne infiltráty, lézie hlavových nervov
Krabbeho choroba	+ + - + + + - -	iritabilita, menej často ataky dystónie
Metachromatická dystrofia	+ + + + + - -	schizofrénne prejavy, príležitostne dystónia
Niemann-Pick typ C	+ + + + - + - -	supranukleárna obrna pohľadu, žmurkanie
neuronálna ceroidná lipofuscinoza	+ + + + - - -	typ A fotosenzitívna epilepsia a myoklonus, Typ B tiky, chorea, dystónia
adrenoleukodystrofia	+ + + - + + - -	
poruchy metabolizmu uhľovodíkov		
mukopolysacharidózy	- - - - - - +	hypertónia, poruchy reči, korneálne opacity
mukolipidóza I	+ - + + - + + +	hypotónia, „cherry-red spot macula“
mukolipidóza IV	+ + - - + - - -	katarakta a optická atrofia
galaktosémia	+ + + + - - + -	novorodenecká žltacka, katarakta
deficiencia triosefosfát izomerázy	+ + + - - + + -	hemolytická anémia, hepatosplenomegália
deficit pyruvát-dehydrogenázy	+ + - - + - - +	mentálna, motorická a rastová retardácia, hypotónia
deficit pyruvát-dekarboxylázy	- - + - - - - -	intermitentná ataxia s dyskinézami
Leighova choroba	+ + + + + - -	nystagmus, kraniálne neuropatie, respiračné zlyhanie
B. poruchy metabolizmu aminokyselín a organických kyselín		
Lesch-Nyhanov syndróm	+ + - - - - +	sebapoškodzovanie, dna
propionická acinémia	+ + - + - + + +	hypotónia, zvracanie
metilmalonicá acinémia	+ + - - - - -	tremor
fenylketonúria	+ - - + - - - -	iritabilita, zvracanie, ekzém
glutarická acidúria	+ - - - - - -	skokovité zhoršovanie súvisiace s katabolickým stresom
homocystinúria	+ - - - - - +	trombóza, dislokácia šošovky
cystinúria	+ - + + - - - -	hemiparéza
Hartnupova choroba	+ + + - - - - -	intermitentná ataxia s dyskinézami, kožná vyrážka
Loweho syndróm	+ - - - + + - -	hypotónia, katarakta, glaukóm, rachitída

K – kognitívny deficit, P – pyramidové prejavy, A – ataxia, E – epilepsia, Z – porucha zraku,

N – neuropatia, H – hepatosplenomegália, S – deformity skeletu

Posttraumatická dystónia zvyčajne pomaly progreduje až po dosiahnutie stacionárneho stavu. Medikamentózna liečba prináša zvyčajne len malý benefit. U pacientov s fokálnou dystóniou je liekom voľby lokálna aplikácia botulotoxínu (*Jankovic 1991*). V rámci chirurgickej liečby pri zneschopňujúcej hemidystónii boli v minulosti realizované tak thalamo- ako aj pallidotómie s ojedinelým výrazným benefitom (*Krauss 1992; Ondo 1998*). Takisto bola ojedinelo úspešne realizovaná aj hlboká mozgová stimulácia ventroposterolaterálneho thalamu alebo GPI (*Sellal 1993; Kim 2012b*). Vo všeobecnosti možno ale od chirurgickej liečby dystónii asociovaných s ložiskovým poškodením, očakávať nižší benefit ako pri chirurgickej liečbe izolovanej dystónie (*Bronte-Stewart 2011*).

Kontroverznou oblasťou ostáva indukcia dystónie traumou periférneho nervu (*Hawley 2011*). U časti týchto pacientov s ľahkou traumou a následným vznikom fixnej dystónie, najmä dolnej končatiny, sa s najväčšou pravdepodobnosťou jedná o psychogénnu dystóniu (*Edwards 2012*).

6.3.7 Metabolické ochorenia

Dystónia môže byť súčasťou viacerých metabolických ochorení podmienených poruchou skladovania lipidov, metabolizmu aminokyselín a organických kyselín a metabolizmu uhľovodíkov. Podrobný popis týchto ochorení presahuje rozsah tejto práce, pre prehľad metabolických ochorení so základnými klinickými prejavmi viď tab. 6.15.

7. PAROXYZMÁLNE DYSKINÉZY

Paroxyzmálne dyskinézy sú charakterizované ako skupina ochorení s ohraničenými epizódami chorey, atetózy alebo dystónie, bez straty vedomia a s normálnym neurologickým nálezom medzi jednotlivými epizódami dyskinéz. Nejedná sa o A) bežné fluktuácie ochorenia v dôsledku stresu, spánku, atď, B) obdobie liečbou indukovaného zlepšenia/zhoršenia stavu, C) dlhšie obdobia ochorenia prerušované remisiami, D) slabosť alebo parézu bez extrapyramidových prejavov (Donaldson 2012). Paroxyzmálne dyskinézy môžu byť idiopatické (primárne) alebo sekundárne. V tejto kapitole budú bližšie rozobrané primárne formy paroxyzmálnych dyskinéz. Zoznam sekundárnych príčin paroxyzmálnych dyskinéz viď v tab. 7.1. Najčastejšími sekundárnymi príčinami paroxyzmálnych dyskinéz sú Sclerosis multiplex (najmä pri paroxyzmálnych kinezigénnych a non-kinezigénnych dyskinézach) a funkčné (psychogénne) dyskinézy. Obr. 7.1 sumarizuje diagnostický algoritmus u pacientov s paroxyzmálnymi dyskinézami.

Tabuľka 7.1 Sekundárne príčiny paroxyzmálnych dyskinéz

• sclerosis multiplex	• cytomegalovírusová encefalitída
• detská mozgová obrna	• neurosarkoidóza
• hypoparatyreoidizmus	• lézie cervikálnej miechy
• pseudohyperparatyreoidizmus	• primárny lymfóm CNS
• hypoglykémia	• kernikterus
• kraniocerebrálna trauma	• neuroakantocytóza
• cerebrovaskulárne ochorenia (TIA, CMP)	

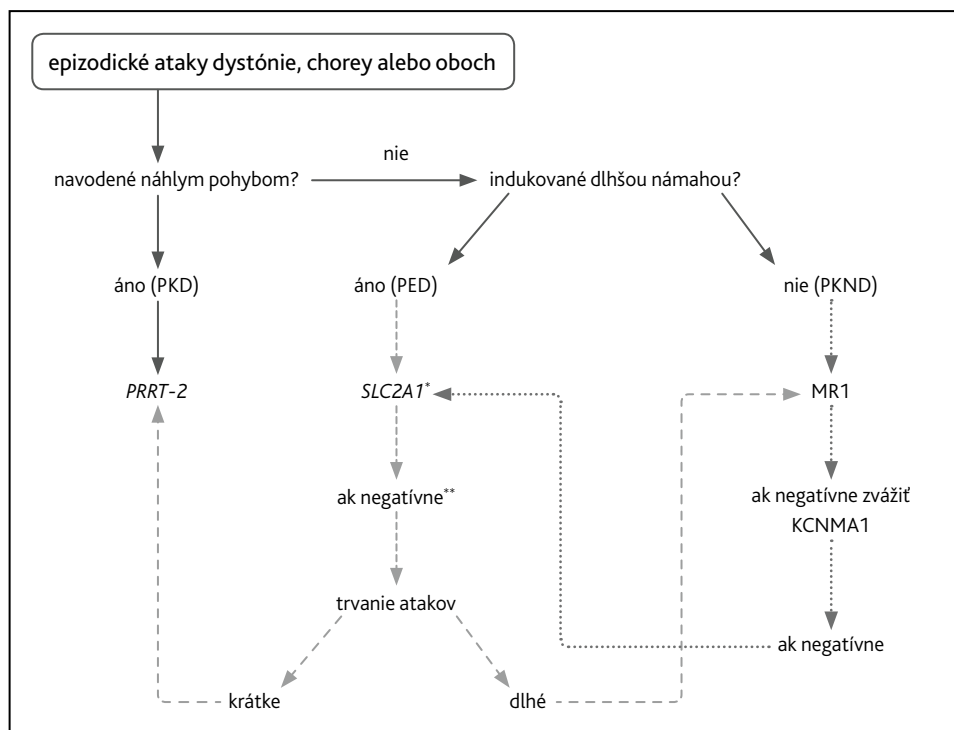
7.1 Paroxyzmálne kinezigénne dyskinézy

Paroxyzmálne kinezigénne dyskinézy (PKD), DYT10, sú charakterizované atakmi chorey, atetózy alebo dystónie trvajúcej menej ako 5 minút, v 80 % prípadov ale menej ako 1 minútu a tento stav nie je sprevádzaný poruchou vedomia (Lance 1977; Donaldson 2012). Neurologický nález medzi jednotlivými atakmi je zvyčajne v norme. Primárne PKD sú raritným ochorením s celosvetovým výskytom. Približne 70 % prípadov v literatúre bolo familiárnych so vzorcom autozomálne dominantného ochorenia so zníženou penetranciou alebo autozomálne recesívneho ochorenia a 30 % prípadov bolo sporadických (Donaldson 2012). Muži sú postihnutí 4× častejšie ako ženy (Houser 1999). Ochorenie sa zvyčajne manifestuje vo veku 5 – 15 rokov (rozpätie 6 mesiacov až 40 rokov), pričom vznik vo veku staršom ako 18 rokov je zriedkavý (Houser 1999; Donaldson 2012; Erro 2014a). Frekvencia atakov sa môže výrazne meniť od jedného ataku v priebehu niekoľkých mesiacov až po >100 atakov denne. Ataky sú zvyčajne vyvolané náhlym pohybom, napr. rýchlym postavením alebo vyštartovaním pri chôdzi, niekedy súvisia s úľakovou reakciou a s tým spojeným pohybom (Lance 1977; Houser 1999). Ataky môže predchádzať asi v 2/3 prípadov aura, najčastejšie senzitívneho charakteru (Houser 1999; Bruno 2004). Charakter dyskinéz môže intra- aj interindividuálne variovať. V sérii Housera et al. (1999) mali PKD v 56 % prípadov dystonický a v 30 % prípadov choreodystonický charakter. Postihnuté môžu byť prakticky všetky časti tela, približne v 50 %

sú PKD unilaterálne (*Plant 1983*). Na rozdiel od sekundárne podmienených PKD (napr. pri Sclerosis multiplex) sú primárne PKD nebolestivé, nedochádza k strate vedomia, pomôceni a pohybeniu jazyka a po ataku je pacient plne orientovaný. V ojedinelých prípadoch ataky v dospelosti ustúpia (*Houser 1999*). Diagnostické kritériá PKD sú zhrnuté v tab. 7.2.

Obrázok 7.1 Navrhovaný diagnostický algoritmus genetickej analýzy paroxysmálnych dyskinéz.

*Ak je SLC2A1 negatívne, zvážte aj PRRT2, predovšetkým ak sú paroxysmálne ataky krátke; ** SLC2A1 je pozitívne len u 20 – 25% prípadov PED
(adaptované podľa *Erro 2014a*)



Tabuľka 7.2 Diagnostické kritériá paroxysmálnych kinezigénnych dyskinéz (*Bruno 2004*)

Identifikovateľný kinezigénny spúšťač atakov
Krátke trvanie atakov (<1 minútu)
Bez straty vedomia a bez bolesti počas atakov
Vylúčenie iných organických ochorení a normálny neurologický nález
Dobrá kontrola atakov pri liečbe fenytoínom alebo karbamazepínom
Vek 1 – 20 rokov (v prípade negatívnej rodinnej anamnézy)

Rutinné hematologické, biochemické a likvorologické vyšetrenia sú v norme. CT a MR mozgu sú tiež v norme (*Donaldson 2012*). SPECT vyšetrenie mozgu môže preukazovať zmeny perfúzie BG kontralaterálne k postihnutej strane, čo podporuje teóriu o úlohe BG v etiopatogenéze PKD. (*Ko 2001; Joo 2005*). Interiktálne EEG je v norme, EEG počas ataku môže u časti pacientov vykazovať neepileptické zmeny (*Donaldson 2012*). V roku 2011 bola ako príčina autozomálne dominantnej formy PKD identifikovaná mutácia génu PRRT2 (proline-rich transmembrane protein 2), lokalizovaného na chromozóme 16p11 (*Chen 2011*).

Idiopatické PKD majú výbornú terapeutickú odpoveď na antiepileptiká – predovšetkým fenytoín a karbamazepín (*Bruno 2004*). Užitočnou alternatívou je acetazolamid, ktorý môže byť veľmi efektívny aj pri sekundárnych PKD v rámci Sclerosis multiplex (*Donaldson 2012*).

7.2 Paroxyzmálne non-kinezigénne dyskinézy

Paroxyzmálne non-kinezigénne dyskinézy (PNKD), DYT8, sú charakterizované epizodickými atakmi dystónie, menej často atetózy alebo chorey v trvaní od 5 minút po niekoľko hodín. Tie-to epizódy sú spustené užitím alkoholu, kávy (kofeínu), kakaa, čokolády, únavou, nedostatkom spánku a emočným stresom (*Donaldson 2012*). PNKD na rozdiel od iných paroxyzmálnych dyskinéz nie sú spúšťané náhlým pohybom alebo dlhším cvičením.

Familiárna forma predstavuje autozomálne dominantné ochorenie podmienené mutáciou génu MR-1 (regulátor myofibrilogenézy), lokalizovaného na chromozóme 2q (*Rainier 2004*). Homológ MR1, hydroxyacylglutatón hydroxyláza, sa podieľa na detoxikácii metylglyoxalu, ktorý je prítomný v káve a alkohole a predstavuje vedľajší produkt oxidatívneho stresu. Neschopnosť jeho detoxikácie pri pití kávy, alkoholu a pri strese môže byť podkladom PNKD (*Lee 2004*).

PNKD je raritné ochorenie, ktoré častejšie postihuje mužov (pomer k ženám 2:1). PNKD sa zvyčajne manifestuje vo veku 5 – 8 rokov, ale viacero prípadov bolo zaznamenaných aj v 1. roku života (*Lance 1977; Byrne 1991*). Pri sporadickej forme môže ochorenie vzniknúť od detského až po stredný vek (*Bresmann 1988*). Pri sekundárnych formách vzniká v tretej dekáde najčastejšie na podklade cerebrálnej traumy a v 7. dekáde najčastejšie na vaskulárnom podklade (*Blakeley 2002*). Približne polovica pacientov môže mať pred atakom auru, najčastejšie senzitivného charakteru (*Bruno 2007*). Rozsah postihnutia môže byť od miernych fokálnych po ťažké generalizované prejavy. Počas ataku môže vzniknúť anartria (pacient je ale plne responzívny) až u 45% geneticky potvrdených pacientov (*Bruno 2007*). Po ataku je pacient plne orientovaný, ale niekedy môže mať prítomné bolesti hlavy alebo hlad (*Lance 1977*). Atak môže ustúpiť po krátkom spánku (*Jarman 2000*). Pri primárnej PNKD ataky nezvyknú byť častejšie ako raz denne a vo väčšine prípadov sa vyskytujú raz v priebehu niekoľkých týždňov alebo mesiacov.

Rutinné hematologické, biochemické a likvorologické vyšetrenie je v norme. EEG je bez špecifických zmien. Neuroobrazovacie vyšetrenia (CT, MRI) sú pri primárnych PNKD v norme (*Donaldson 2012*).

Okrem mutácie génu MR1 bola ako príčina PNKD v doteraz jedinej rodine s 16 postihnutými členmi (10 mužov a 6 žien) identifikovaná mutácia génu KCNMA1 – Calcium-Activated

Potassium Channel, Subfamily M, Alpha Member 1 (*Du 2005*). Pacienti v tejto rodine mali popisované PNKD v kombinácii s epilepsiou u časti postihnutých členov rodiny, priemerný vek vzniku bol 4,6 rokov a autori predpokladali, že ataky sú spúšťané užitím alkoholu.

V rámci manažmentu je základ vyhýbať sa spúšťačom atakov. Antiepileptiká sú na rozdiel od PKD vo väčšine prípadov neefektívne. V liečbe sa využívajú najmä benzodiazepíny – clonazepam 6 mg denne alebo diazepam do 50 mg denne (*Lance 1977; Fink 1996*). Atak môže byť prerušený spánkom.

7.3 Paroxyzmálne ponámahové dyskinézy

Paroxyzmálne ponámahové dyskinézy (Paroxysmal exercise-induced dyskinesia – PED), DYT9/DYT18, sú charakterizované atakmi abnormálnych pohybov, ktoré sú iniciované dlhšie trvajúcou námahou a trvajú zvyčajne 5 – 30 minút (*Donaldson 2012*). Tieto ataky vznikajú najčastejšie po dlhšej chôdzi alebo behu, niekedy môžu byť spustené aj chladom (*Bhatia 1997*). Familiárna forma je dedená autozomálne dominantným spôsobom s prevahou postihnutia mužov (pomer k ženám 3:1) a priemerným vekom vzniku 12 rokov (rozptyl 9 – 15 rokov) (*Munchau 2000*). Ataky sa objavujú s frekvenciou 1× denne až 1× mesačne. Aura pred atakom nie je prítomná. Dĺžka chôdze, ktorá spustí atak, je väčšinou v rozmedzí od 200 metrov po 2 kilometre (*Donaldson 2012*). Ataky ale môžu byť spustené aj iným typom námahy, napríklad pri práci s kladivom, dvíhaní detí, písaní, chôdzi do schodov a i. (*Munchau 2000*). Dystónia je najčastejšie prítomná na dolných končatinách (*Bhatia 1997*), menej často na trupe, HK, krku alebo hlave. Niekedy môže byť generalizovaná.

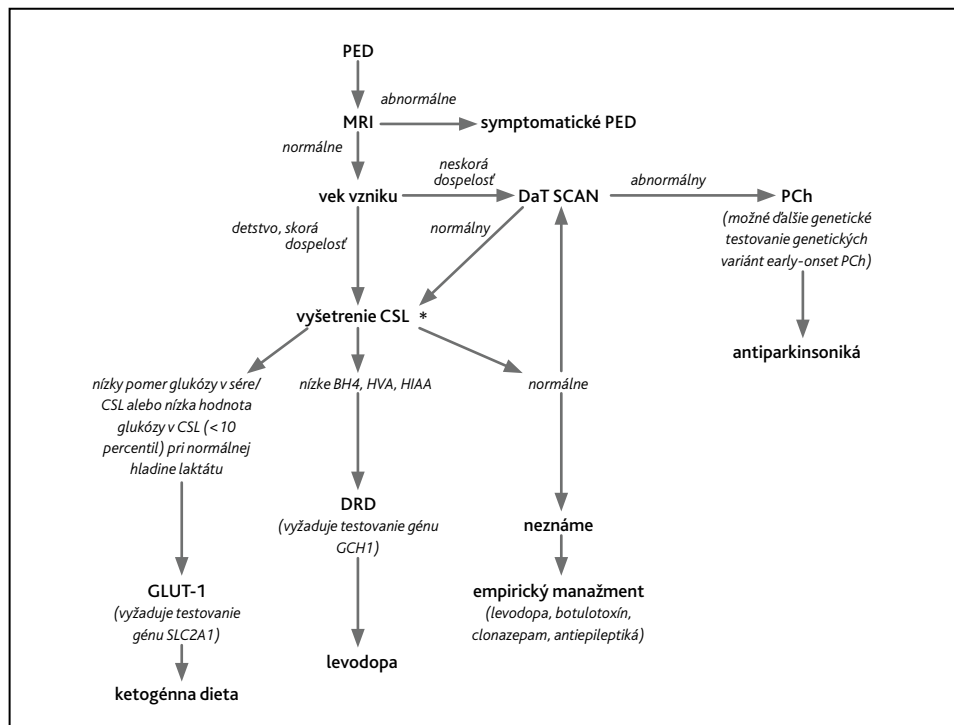
Rutinné hematologické a biochemické vyšetrenia sú v norme. V likvore je väčšinou prítomná hypoglykorrhachia (*Weber 2008*). Neurozobrazovacie vyšetrenia sú zväčša v norme. U časti pacientov bolo ochorenie asociované s mutáciou SLC2A1, lokalizovaného na chromozóme 1p31, kódujúceho transportér glukózy typ 1 (*Weber 2008*). Glukózový transportér zabezpečuje transport glukózy do erytrocytov a cez hematoencefalickú bariéru, čo je zrejme príčinou hypoglykorrhachie u týchto pacientov. Mutácie v géne SLC2A1 však nepodmieňujú len PED, ale môžu byť aj príčinou závažnejšieho fenotypu tzv. syndrómu GLUT-1 deficiencie (*Leen 2010*), ktorý je charakterizovaný oneskoreným vývojom, farmakorezistentnou epilepsiou, ataxiou, spasticitou a zníženým vychytávaním glukózy v erytrocytoch. Mutácie v géne SLC2A1 nevysvetľujú všetky prípady familiárnej PED (*Donaldson 2012*).

V rámci manažmentu sa odporúča obmedzovať fyzickú námahu. U časti pacientov môže byť efektívna ketogénna diéta (*Weber 2008*). U malej časti môže byť efektívna liečba benzodiazepínmi (clonazepam, oxazepam) (*Lance 1977*) alebo levodopou (*Donaldson 2012*). Paroxyzmálna ponámahová dystónia však môže byť tiež prvým prejavom dopa-responzívnej dystónie a juvenilnej Parkinsonovej choroby (podmienenej často mutáciou parkinu). Diagnostický algoritmus pri PED je na obr. 7.2.

Obrázok 7.1 Atak PED u 19-ročnej pacientky s geneticky potvrdenou mutáciou génu SLC2A1 (DYT18, GLUT-1 deficiencia) spustený chôdzou na cca 500 metrov, prítomná choreodystónia DK, okrem PED prítomná aj farmakorezistentná epilepsia a interiktálne ľahká spasticita a ataxia (*fotoarchív NK UPJŠ a UNLP*)



Obrázok 7.2 Diagnostický algoritmus u pacientov s paroxyzmálnou ponámahovou dystóniou
(Erro, Škorvánek, Haň et al. 2014)



8. ZÁVER

Dystónie predstavujú heterogénnu skupinu ochorení. Klinické skúsenosti a znalosť fenotypov jednotlivých dystonických syndrómov podstatne uľahčujú diferenciálne diagnostický proces, zefektívňujú manažment a využívanie finančných prostriedkov pri ich diagnostike. Aktuálne možnosti liečby, vrátane chemickej denervácie botulotoxínom a hlbkej mozgovej stimulácie, ktorá je viazaná na terciárne extrapyramidové centrá, ponúkajú značnej časti pacientov signifikantné zlepšenie zdravotného stavu a kvality života.

LITERATÚRA

1. Abbruzzese G, Cossu G, Balocco M, et al. A pilot trial of deferiprone for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Haematologica* 2011; 96:1708-1711.
2. Abeling NG, Duran M, Bakker HD, et al. *Sepiapterin reductase an autosomal recessive DOPA-responsive dystonia*. *Mol Genet Metab* 2006; 89:116-120.
3. Adamovičová M, Jech R, Urgošik D, et al. *Pallidal stimulation in siblings with Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: four year follow-up*. *Mov Disord* 2011; 26:184-187.
4. Alarcon F, Duenas G, Cevallos N, Lees AJ. *Movement disorders in 30 patients with tuberculous meningitis*. *Mov Disord* 2000; 15:561-569.
5. Al-Asmi A, Jansen AC, Badhwar A, et al. *Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of choreoacanthocytosis*. *Epilepsia* 2005; 46:1256-1263.
6. Albanese A, Bhatia KP, Bressman SB, et al. *Phenomenology and Classification of Dystonia: a Consensus Update*. *Mov Disord* 2013; in press
7. Albright AL, Barry MJ, Painter MJ, et al. *Infusion of intrathecal baclofen for generalised dystonia in cerebral palsy*. *J Neurosurg* 1998; 88:73-76.
8. Al-Jader LN, Harper PS, Krawczak M, Palmer SR. *The frequency of inherited disorders database: prevalence of Huntington's disease*. *Community Genet* 2001; 4:148-157.
9. Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. *Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin*. *Acta Neurol Scand* 2007; 116:196-200.
10. Allen FH, Krabbe SMR, Corcoran PA. *A new phenotype (McLeod) in the Kell blood-group system*. *Vox Sang* 1961; 6:555-560.
11. Almasy L, Bressman SB, Raymond D, et al. *Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families*. *Ann Neurol* 1997; 42:670-673.
12. Al-Semari A, Bohlega S. *Autosomal recessive syndrome with alopecia, hypogonadism, progressive extrapyramidal disorder, white matter disease, sensory neural deafness, diabetes mellitus and low IGF1*. *Am J Med Genet* 2007; 143:149-160.
13. Altenmuller E, Jabusch HC. *Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology, triggering factors and treatment*. *Medical Problems of Performing Artists* 2010b; 25:3-9.
14. Altenmuller E, Jabusch HC. *Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology and triggering factors*. *Eur J Neurol* 2010; 17(Suppl. 1):31-36.
15. Alves G, et al. *Epidemiology of Parkinson's disease*. *J Neurol* 2008; 255: 18-32.
16. Amiry-Moghaddam M, Otsuka T, Hurn PD, et al. *An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2106-2111.
17. Anca MH, Zaccal TF, Badarna S, et al. *Natural history of Openheim's dystonia (DYT1) in Israel*. *J Child Neurol* 2003; 18:325-330.
18. Andrew J, Fowler CJ, Harrison MJG. *Stereotactic thalamotomy in 55 cases of dystonia*. *Brain* 1983; 106:981-1000.
19. Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. *Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes*. *J Neurol Neurosurg Psy* 2010; 81:1383-1389.
20. Angelini L, Rumi V, Nardocci N, et al. *Hemidystonia symptomatic of primary antiphospholipid syndrome in childhood*. *Mov Disord* 1993; 8:383-386.
21. Anheim M, Tranchant C, Koenig M. *The autosomal recessive ataxias*. *New Engl J Med* 2012; 7: 636-646
22. Antonini A, Goldwurm S, Benti R, et al. *Genetic, clinical and imaging characterization of one patient with late-onset, slowly progressive, pantothenate kinase-associated neurodegeneration*. *Mov Disord* 2006; 21:417-418.
23. Asmus F, Gasser T. *Dystonia-plus syndromes*. *Eur J Neurol* 2010; 17:37-45.
24. Asmus F, Gasser T. *Inherited myoclonus-dystonia*. *Adv Neurol* 2004; 94:113-119.
25. Asmus F, Hjermdal LE, Dupont E, et al. *Genomic deletions size at the epsilon-sarcoglycan locus determines the clinical phenotype*. *Brain* 2007; 130:2736-2745.
26. Assami S, Azzedine H, Nouioua S, et al. *Pantothenate kinase-associated neurodegeneration: clinical description of 10 patients and identification of new mutations*. *Mov Disord* 2011; 26:1777-1779.
27. Avanzino L, Martino D, Marchese R, et al. *Quality of sleep in primary focal dystonia: a case control study*. *Eur J Neurol* 2010; 17:576-581.
28. Ayd FJ Jr. *A survey of drug-induced extrapyramidal reactions*. *JAMA* 1961; 175:1054-1060.
29. Bader B, Walker RH, Vogel M, et al. *Tongue protrusion and feeding dystonia: a hallmark of chorea-acanthocytosis*. *Mov Disord* 2010; 25:127-129.
30. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. *Movement Disorders in autoimmune diseases*. *Mov Disord* 2012; 27:935-946.
31. Bandmann O, Marsden CD, Wood NW. *Atypical presentations of dopa-responsive dystonia*. *Adv Neurol* 1998; 78:283-290.
32. Bara-Jimenez W, et al. *Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand*. *Ann Neurol* 1998; 44:828-831.
33. Bara-Jimenez W, et al. *Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia*. *Ann Neurol* 2000b; 47:377-380.
34. Bara-Jimenez W, et al. *Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia*. *Neurology* 2000a; 55: 1869-1873.
35. Barclay CL, Lang AE. *Dystonia in progressive supranuclear palsy*. *J Neurol Neurosurg Psy* 1997; 62:352-356.
36. Bartholome K, Dworniczak B, Ludecke B. *Linkage of the tyrosine hydroxylase gene and Segawa's syndrome*. *Am J Hum Genet* 1993; 53:A889.
37. Batla A, Stamelou M, Edwards MJ, et al. *Functional movement disorders are not uncommon in the elderly*. *Mov Disord* 2013; 28:540-543.
38. Beck S, et al. *Surround inhibition depends on the force exerted and is abnormal in focal hand dystonia*. *J Appl Physiol* 2009; 107:1513-1518.
39. Beck S, Hallett M. *Surround inhibition is modulated by task difficulty*. *Clin Neurophysiol* 2010; 121:98-103.
40. Bednařík J, Ambler Z, Růžicka E, et al., *Klinická neurologie*. Praha: Triton 2010; 648-664.
41. Bell C. *The nervous system of the Human Body*. London: Longmans 1830; 160s.
42. Benetin J, Valkovič P. *Parkinsonova choroba*. Bratislava: Herba s.r.o. 2009; 224s.

43. Ben-Schlomo Y, Camfield L, Warner T. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:608-614.
44. Bentivoglio AR, Ialongo T, Contarino MF, et al. Phenotypic characterization of DYT13 primary torsion dystonia. *Movement Disord* 2004; 19:200-206.
45. Berardelli A, et al. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985; 108:593-608.
46. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994; 117: 859-876.
47. Bhatia KP, Soland VL, Bhatt MH, et al. Paroxysmal exercise-induced dystonia: eight new sporadic cases and a review of the literature. *Mov Disord* 1997; 12:1007-1012.
48. Bird TD, Hereditary Ataxia Overview. GeneReviews, University of Washington, Seattle, 1998-2011: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>
49. Black B, Uhde TW. Acute dystonia and fluoxetine. *J Clin Psych* 1992; 53:327.
50. Blakeley J, Jankovic J. Secondary paroxysmal dyskinesias. *Mov Disord* 2002; 17:726-734.
51. Bloch MH, Mc Guire J, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2010; 15:850-855.
52. Boesch SM, Muller J, Wenning GK, Poewe W. Cervical dystonia in spinocerebellar ataxia type 2: clinical and polymyographic findings. *J Neurol Neurosurg Psy* 2007; 78:520-522.
53. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, et al. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psy* 2002; 72:300-303.
54. Bonnetti M, Barzaghi C, Brancati F, et al. Mutation screening of DYT6/THAP1 gene in Italy. *Mov Disord* 2009; 24:2424-2427.
55. Bostan AC, Strick PL. The cerebellum and basal ganglia are interconnected. *Neuropsychol Rev* 2010; 20:261-270.
56. Boto GR, Lobato RD, Rivas JJ, et al. Basal ganglia hematomas in severely head injured patients: Clinicoradiological analysis of 37 patients. *J Neurosurg* 2001; 94:224-232.
57. Boyer WF, Bakalar NH, Lake CR. Anticholinergic prophylaxis of acute haloperidol-induced acute dystonic reactions. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7:164-166.
58. Bozi M, Matarin M, Theocharis I, et al. A patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration and supranuclear gaze palsy. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111:688-690.
59. Bozi M, Bhatia KP. Paroxysmal exercise-induced dystonia as a presenting feature of young-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:1545-1547.
60. Brans JW, de Boer IP, Aramideh M, et al. Botulinum toxin in cervical dystonia: low dosage with electromyography guidance. *J Neurol* 1995; 242:529-534.
61. Brans JW, Aramideh M, Koelman JH, et al. Electromyography in cervical dystonia: changes after botulinumtoxin and trihexyphenidyl. *Neurology* 2008; 51:815-819.
62. Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and the mutations in the ATP1A3 gene. *Brain* 2007; 130:828-835.
63. Bressman SB, Fahn S, Burke RE. Paroxysmal non-kinesigenic dystonia. In: *Dystonia 2*, Eds Fahn S, Marsden CD, Calne D. Adv Neurol?, New York: Raven press 1988; 540:403-413.
64. Bressman SB, Raymond D, Fuchs T, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8:441-446.
65. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 2000; 54:1746-1752.
66. Browne-Stewart H, Taira T, Valdeolmillos F, et al. Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov Disord* 2011; 26:S5-S16.
67. Bruggemann N, Hagenah J, Reetz K, et al. Recessively inherited parkinsonism: effect of ATP13A2 mutations on the clinical and neuroimaging phenotype. *Arch Neurol* 2010; 67:1357-1363.
68. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004; 63:2280-2287.
69. Bruno MK, Lee HY, Auberger GW, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology* 2007; 68:1782-1789.
70. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5:327-337.
71. Burbaud P, Rougier A, Ferrer X, et al. Improvement of severe trunk spasms by bilateral high-frequency stimulation of the motor thalamus in a patient with chorea-acanthocytosis. *Mov Disord* 2002; 17:204-207.
72. Burguera JA, et al. Action hand dystonia after cortical parietal infarction. *Movement Disord* 2001; 16:1183-1185.
73. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, et al. Tardive dystonia: late onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982; 32:1335-1346.
74. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004; 304:1926-1929.
75. Byl N, et al. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: 1. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996; 47:508-520.
76. Byrne E, White O, Cook M. Familial dystonic choreoathetosis with myokymia: a sleep responsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psy* 1991; 54:1090-1092.
77. Byrne S, Elamin M, Bede P, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11:232-240.
78. Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, et al. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* 2002; 249:64-68.
79. Camargos S, Lees AJ, Singleton A, Cardoso F. DYT16: the original cases. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012; 83:1012-1014.
80. Camargos S, Scholz S, Simon-Sanchez J, et al. DYT16, a novel young-onset dystonia parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. *Lancet Neurol* 2008; 7:207-215.

81. Campusano V, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science* 1996; 271:1423-1427.
82. Carbon M, Eidelberg D. Abnormal structure-function relationships in hereditary dystonia. *Neuroscience* 2009; 164:220-229.
83. Carbon M, Niethammer M, Peng S, et al. Abnormal striatal and thalamic dopamine neurotransmission: genotype-related features of dystonia. *Neurology* 2009b; 72:2097-2103.
84. Carbon M, Raymond D, Ozellus LJ, et al. metabolic changes in DYT11 myoclonus-dystonia. *Neurology* 2013; 80:385-391.
85. Carpenter MB. Athetosis and the basal ganglia. Review of the literature and study of forty-two cases. *Arch Neurol Psych* 1950; 63:875-901.
86. Castaigne P, Rondot P, Ribadeau-Dumas JL, Said G. Progressive extrapyramidal disorder in 2 young brothers. Remarkable effects of treatment with L-dopa. *Rev Neurol* 1971; 124:162-166.
87. Cervera R, Asherson RA, Font J, et al. Chorea in the antiphospholipid syndrome: clinical, radiologic and immunologic characteristics of 50 patients from our clinics and the recent literature. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76:203-212.
88. Colosimo C, Riley DE, Wenning GK. Handbook of Atypical Parkinsonism, Cambridge: Cambridge University Press 2011; 166 s.
89. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, et al. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* 1992; 42:878-882.
90. Contarino MF, van den Dool J, Albanese A, Škorvák M, et al. European recommendations for the treatment of cervical dystonia with botulinumtoxin. *Eur J Neurol* 2015; submitted
91. Cooper IS. Neurosurgical treatment of dyskinesias. *Clin Neurosurg* 1977; 24:367-390.
92. Cooper IS. Twenty year follow-up study of neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. In: *Dystonia*, Eds Eldridge R, Fahn S. *Adv Neurol?* New York: Raven press 1976; 14:423-447.
93. Corey A, Koller W. Phenytoin induced dystonia. *Ann Neurol* 1983; 14:92-93.
94. Cossu G, Cella C, Melis M, et al. (123I)FP-CIT SPECT findings in two patients with Hallervorden-Spatz disease with homozygous mutation in PANK2 gene. *Neurology*; 2005: 64:167-168.
95. Crichton RR, Dexter DT, Ward RJ. Brain iron metabolism and its perturbation in neurological disease. *J Neural Transm* 2011; 118:301-314.
96. Cubo E. Movement disorders in adult-onset measles encephalitis. *Neurologia* 2003; 18:30-33.
97. Culpin M. Recent Advances in the study of the psychoneuroses. London, Churchill (1931); 175-192.
98. Curtis AR, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nat Genet* 2001; 28:350-354.
99. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; 10:63-74.
100. Dandy WE. Operation for treatment of spasmodic torticollis. *Arch Surg* 1930; 20:1021-1032.
101. Danek A, Rubio JP, Rampoldi L, et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol* 2001; 50:755-764.
102. Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:386-392.
103. Davis BJ, Aul EA, Granner MA, et al. Ranitidine-induced cranial dystonia. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17:489-491.
104. De Bruin VMS, Lees AJ. Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as Steele-Richardson-Olszewski syndrome and other related syndromes: a review of 90 pathologically verified cases. *Mov Disord* 1994; 9:508-520.
105. de Carvalho Aguiar P, Fuchs T, Borges V, et al. Screening of Brazilian families with primary dystonia reveals a novel THAP1 mutation and a de novo TOR1A GAC deletion. *Mov Disord* 2010; 25:2854-2857.
106. de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, et al. Mutations in the Na+/K+ -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004; 43:169-175.
107. De Lonlay P, Nassogne MC, van Gennip AH, et al. Tyrosine hydroxylase deficiency unresponsive to L-dopa treatment with unusual clinical and biochemical presentation. *J Inher Metab Dis* 2000; 23:819-825.
108. De Paiva A, Meunier FA, Molgo J, et al. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and thier parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:3200-3205.
109. De Rijk-van Andel JF, Gabreels FJ, Geurtz B, et al. L-dopa-responsive infantile hypokinetic rigid parkinsonism due to tyrosine hydroxylase deficiency. *Neurology* 2000; 55:1926-1928.
110. De Seze J, Stojakovic T, Destee M, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis as a presenting symptom of multiple sclerosis. *J Neurol* 2000; 247:478-480.
111. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestation in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83:280-291.
112. Delecluse F, Deleval J, Gérard JM, et al. Frontal impairment and hypoperfusion in neuroacanthocytosis. *Arch Neurol* 1991; 48:232-234.
113. Delnooz CCS, Wevers RA, Quadri M, et al. Phenotypic variability in a dystonia family with mutations in the manganese transporter gene. *Mov Disord* 2013; 5:685-686.
114. Destarac. Torticollis spasmodique et spasmes fonctionnels. *Rev Neurol* 1901; 9: 591-597.
115. Deutschlander A, Asmus F, Gasser T, et al. Sporadic rapid-onset dystonia-parkinsonism syndrome: failure of bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2005; 20:254-257.
116. Dezfouli MA, Alavi A, Rohani M, et al. PANK2 and C19orf12 are common causes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2013; 28:228-232.
117. Dick KJ, Eckhardt M, Paisan-Ruiz C, et al. Mutation of the FA2H underlies a complicated form of hereditary spastic paraplegia (SPG35). *Hum Mutat* 2010; 31:E1251-E1260.
118. Djarmati A, Schneider SA, Lohmann K, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8:447-452.
119. Doherty DO, Brin MF, Morrison CE, et al. Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds. *Neurology* 2002; 59:1187-1196.

120. Doi H, Koyano S, Miyatake S, et al. *Siblings with the adult-onset slowly progressive type of neurodegeneration and a novel mutation, Ile346Ser, in PANK2: clinical features and (99m)Tc-ECD brain perfusion SPECT findings.* J Neurol Sci 2010; 290:172-176.
121. Donaldson I, Marsden CD, Schneider SA, Bhatia KP. *Marsden's Book Of Movement Disorders.* Oxford: Oxford University Press 2012; 1092-1283, ISBN 978-0-19-261911-2.
122. Dooling EC, Adams RD. *The pathological anatomy of posthemiplegic athetosis.* Brain 1975; 98:29-48.
123. Dotti MT, Battisti C, Malandrini A, et al. *McLeod syndrome and neuroacanthocytosis with a novel mutation in the XK gene.* Mov Disord 2000; 15:1282-1284.
124. Dressler D, Benecke R. *Autonomic side effects of botulinum toxin type B treatment of cervical dystonia and hyperhidrosis.* Eur Neurol 2003; 49:34-38.
125. Dressler D, Benecke R. *Diagnosis and management of acute movement disorders.* J Neurol 2005; 252:1299-1306.
126. Dressler D, Benecke R. *Xeomin® eine neue therapeutische Botulin Toxin typ A – präparation.* Akt Neurol 2006a; 33:138-141.
127. Dressler D, Bigalke H. *Antibody-induced failure of botulinum toxin type B therapy in de novo patients.* Eur Neurol 2004; 52:132-135.
128. Drohobacká O, Baláž M, Rektorová I. *Akutní neuropsychiatrické symptomy Wilsonovy nemoci, léčba a problematika non-compliance: kazuistika mladého pacienta.* Neurologie pro praxi 2012; 13:135-139.
129. Drory VE, Neufeld MY, Korczyn AD. *Carpal tunnel syndrome: a complication of idiopathic torsion dystonia.* Mov Disord 1991; 6:82-84.
130. Du W, Bautista JF, Yang H, et al. *Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder.* Nar Genet 2005; 37:733-738.
131. Duffey O, Butler AG, Hawthorn MR, Barnes MP. *The epidemiology of the primary dystonia in the north of England.* Adv Neurol 1998; 78:12-15.
132. Duchén LW. *An electron microscopic study of the changes induced by botulinum toxin in the motor end-plates of slow and fast skeletal muscle fibres of the mouse.* J Neurol Sci 1971; 14:47-60.
133. Dusek P, Jankovic J, Weidong L. *Iron dysregulation in movement disorders.* Neurobiol Dis 2012; 46:1-18.
134. Edvardson S, Hama H, Shaag A, et al. *Mutations in the fatty acid 2-hydroxylase gene are associated with leucodystrophy with spastic paraparesis and dystonia.* Am J Hum Genet 2008; 83:643-648.
135. Edwards MJ, Bhatia KP, Cordivari C. *Immediate response to botulinum toxin injections in patients with fixed dystonia.* Mov Disord 2011; 26:917-918.
136. Edwards MJ, Bhatia KP. *Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain.* Lancet Neurol 2012b; 11:250-260.
137. Edwards MJ, Huang YZ, Mir P, et al. *Abnormalities in motor cortical plasticity differentiate manifesting and nonmanifesting DYT1 carriers.* Movement Disord 2006; 21:2181-2186.
138. Edwards TC, Zrinzo L, Limousin P, Foltynie T. *Deep brain stimulation in the treatment of chorea.* Mov Disord 2012; 27:357-363.
139. Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, et al. *Neurophthalmologic and electroretinographic findings in patathenase kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome).* Am J Ophthalmol 2005; 140:267-274.
140. Eiberg H, Hansen L, Korbo L, et al. *Novel mutation in ATP13A2 widens the spectrum of Kufor-Rakeb syndrome (PARK9).* Clin Genet 2012; 82:256-263.
141. Elia AE, Filippini G, Bentivoglio AR, et al. *Onset and gradual progression of primary torsion dystonia in sporadic and familial cases.* Eur J Neurol 2006; 13:1083-1088.
142. Emoto H, et al. *Photophobia in essential blepharospasm – a positron emission tomography study.* Movement Disord 2010; 25:433-439.
143. *Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A Prevalence Study of primary dystonia in eight European countries.* J Neurol 2000; 247:787-792.
144. *Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Sex related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia.* Neurology 1999; 53:1871-1873.
145. Erro R, Scheerlin UM, Bhatia KP. *Paroxysmal dyskinesia revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification.* Mov Disord 2014a; 29:1108-1116.
146. Erro R, Stamelou M, Ganos C, Škorvánek M, Han, V, et al. *The clinical syndrome of paroxysmal exercise-induced dystonia: diagnostic outcomes and an algorithm.* Mov Disord Clin Pract 2014; 1:57-61.
147. Estes JW, Morley TJ, Levine IM, et al. *A new hereditary acanthocytosis syndrome.* Am J Med 1967; 42:868-881.
148. Evidente VGH, Advincula J, Esteban R, et al. *Phenomenology of „Lubag“ or X-linked dystonia-parkinsonism.* Mov Disord 2002; 17:1271-1277.
149. Evidente VGH, Lyons MK, Wheeler M, et al. *First case of X-linked dystonia-parkinsonism („Lubag“) to demonstrate a response to bilateral pallidal stimulation.* Mov Disord 2007; 22:1790-1793.
150. Fabbri G, Berardelli I, Moretti G, et al. *Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case control study.* Mov Disord 2010; 25:459-465.
151. Fabregues I, Pineda M, Fernandez-Alvarez E. *Friedreich ataxia: clinical study of 10 cases.* Med Clin (Barc) 1980; 74:301-308.
152. Factor SA, Podskalny GD, Molho ES. *Psychogenic movement disorders: frequency, clinical profile and characteristics.* J Neurol Neurosurg Psy 1995; 59:406-412.
153. Fahn S, Eldridge R. *Definition of dystonia and classification of the dystonic states.* Dystonia. Adv Neurol 1976; 14:1-5.
154. Fahn S, Jankovic J, Hallett M, Jenner P. *Principles and practice of Movement Disorders.* Philadelphia, Churchill livingstone elsevier 2007; 589-595.
155. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. *Principles and Practice of Movement Disorders.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier 2011.
156. Fahn S. *Concept and classification of dystonia.* Dystonia 2, Eds Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Adv Neurol? New York: Raven Press 1988; 50:1-8
157. Fahn S. *High dose anticholinergic therapy in dystonia.* N Eng J Med 1983; 313:1229.
158. Ferrara J, Jankovic J. *Acquired hepatocerebral degeneration.* J Neurol 2009; 256:320-332.
159. Ferreira C, Poretti A, Cohen J, et al. *Novel TUBB4A mutations and expansion of the neuroimaging phenotype of hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC).* Am J Med Genet A 2014; 164A:1802-1807.

160. Finder E, Lin KM, Ananth J. Dystonic reaction to amitriptylin. *Am J Psychiatr* 1982; 139:1220.
161. Fink JK, Barton N, Cohen W, et al. Dystonia with marked diurnal variation associated with bipterin deficiency. *Neurology* 1988; 38:707-711.
162. Fink JK, Rainier S, Wilkowski J, et al. Paroxysmal dystonic choreoathetosis: tight linkage to chromosome 2q. *Am J Hum Genet* 1996; 59:140-145.
163. Fleming RE, Pons P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012; 366:348-359.
164. Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-M-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66:11-18.
165. Foley J. Dyskinetic and dystonic cerebral palsy and birth. *Acta Paediatr* 1992; 81:57-60.
166. Foley J. The atetoid syndrome: a review of a personal series. *J Neurol Neurosurg Psy* 1983; 46:289-298.
167. Fontoura P, Vale J, Guimaraes J. Symptomatic paroxysmal hemidystonia due to a demyelinating subthalamic lesion. *Eur J Neurol* 2000; 7:559-562.
168. Ford B, Greene PE, Louis ED, et al. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78:199-210.
169. Forri GL, Balocco M, Cremonesi L, et al. Regression of symptoms after selective iron chelation therapy in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2008; 23:904-907.
170. Frago YD, Araujo MG, Branco NL. Kinesigenic paroxysmal hemidyskinesia as the initial presentation of multiple sclerosis. *MedGenMed* 2006; 8:3.
171. Friedman A, Fahn S. Spontaneous remission in spasmodic torticollis. *Neurology* 1986; 36:398-400.
172. Friedman JH, Kucharski LT, Wagner RL. Tardive dystonia in a psychiatric hospital. *J Neurol Neurosurg Psy* 1987; 50:801-803.
173. Frucht SJ, Bordelon Y, Houghton WH, et al. A pilot tolerability and efficacy trial of sodium oxybate in ethanol-responsive movement disorders. *Mov Disord* 2005a; 20:1330-1337.
174. Frucht SJ, Houghton WH, Bordelon Y, et al. A single-blind, open-label trial of sodium oxybate for myoclonus and essential tremor. *Neurology* 2005b; 65:1967-1970.
175. Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pulman R, et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2009; 41:286-288.
176. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nature Genetics* 2013; 45(1):88-U128
177. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 2007; 107:977-982.
178. Furbie B. Welding and parkinsonism. *Neurol Clin* 2011; 29:623-640.
179. Furukawa Y, Shimadzu M, Hornykiewicz O, et al. Molecular and biochemical aspects of hereditary progressive and dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78:267-282.
180. Galanaud D, Dormont D, Marsault C, et al. Brain MRI in patients with past lupus-associated chorea. *Stroke* 2000; 31:3079-3083.
181. Garone C, Pippucci T, Cordelli DM, et al. FA2H-related disorders: a novel c.270+3A > T splice-site mutation leads to a complex neurodegenerative phenotype. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53:958-961.
182. Ghika J, Regli F, Growdon JH. Sensory symptoms in cranial dystonia: a potential role in the etiology? *J Neurol Sci* 1993; 116:142-147.
183. Ghilardi MF, Carbon M, Silvestri G, et al. Impaired sequence learning in carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Ann Neurol* 2003; 54:104-109.
184. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 26:670-676.
185. Giutni P, Sabbadini G, Sweeney MG, et al. The role of the SCA2 trinucleotide repeat expansion in 89 autosomal dominant cerebellar ataxia families. Frequency, clinical and genetic correlates. *Brain* 1998; 121:459-467.
186. Gollomp SM, Fahn S. Transient dystonia as a complication of varicella. *J Neurol Neurosurg Psy* 1987; 50:1228-1229.
187. Gonzales-Alegre P, Afifi AK. Clinical characteristics of childhood-onset (juvenile) Huntington disease: report of 12 patients and review of the literature. *J Child Neurol* 2006; 21:223-229.
188. Gower WR. On „athetosis“ and post-hemiplegic disorders of movement. *Med Chir Tr* 1876; 59:271-326.
189. Gowers WR. A manual of Diseases of the Nervous System. Vol.II. 2nd ed. Philadelphia: Blakiston 1893;709-710.
190. Grabli D, et al. Interruption of deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *Movement Disord* 2009; 24:2363-2369.
191. Grabowski M, Zimprich A, Lorenz-Depiereux B, et al. The epsilon-sarcoglycan gene (SGCE), mutated in myoclonus dystonia syndrome, is maternally imprinted. *Eur J Hum Genet* 2003; 11:138-144.
192. Grandas P, Elston J, Quinn N, et al. Blepharospasm; a review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Ps* 1988; 51:767-772.
193. Greene P, Shale H, Fahn S. Experience with high dosages of anticholinergic and other drugs in the treatment of torsion dystonia. In: Eds Fahn S, Marsden CD, Calne DB, *Adv Neurol?*, New York: Raven press 1988; 50:547-556.
194. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009; 46:73-80.
195. Grimes DA, Bulman D, St. George-Hyslop P, Lang AE. Inherited myoclonus-dystonia: evidence supporting genetic heterogeneity. *Mov Disord* 2001; 16:106-110.
196. Grimes DA, Han F, Lang AE, et al. A novel locus for inherited myoclonus-dystonia on 18p11. *Neurology* 2002; 59:1183-1186.
197. Grimm G, Prayer L, Oder W, et al. Comparison of functional and structural brain disturbances in Wilson's disease. *Neurology* 1991; 41:272-276.
198. Groen JL, Andrade A, Ritz K, et al. CACNA1B mutation is linked to unique myoclonus-dystonia syndrome. *Hum Mol Genet* 2015; 24:987-993.
199. Gross RE. What happened to posteroventral pallidotomy for Parkinsons disease and dystonia? *Neurotherapeutics* 2008; 5:281-293.
200. Guay DR. Tetraabenazine, a monoamine-depleting drug used in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8:331-373.
201. Guehl D, Cuny E, Tison F, et al. Deep brain stimulation for movement disorders in neuroacanthocytosis. *Neurol* 2007; 68:160-161.

202. Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct X-linked dominant form of NBIA. *Am J Hum Genet* 2012; 91:1144-1149.
203. Hagenah JM, Zuhlke C, Hellenbroich Y, et al. Focal dystonia as a presenting sign of spinocerebellar ataxia 17. *Mov Disord* 2004; 19:217-220.
204. Hallett M. Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol* 2004; 94:1-9.
205. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2011; 42:177-184.
206. Hamby WB, Schiffer S. Spasmodic torticollis: results after cervical rhizotomy in 80 cases. *Chir Neurosurg* 1970; 17:28-37.
207. Hammond WA. A treatise of disease of the nervous system. New York, Appleton 1871; 655-662.
208. Hardy G. Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology* 2009; 137:S29-S35.
209. Har-Gil M, Evrani M, Watenberg N. Torticollis as the only manifestation of acute disseminated encephalomyelitis. *J Child Neurol* 2010; 25:1415-1418.
210. Harris ZL, Takahashi Y, Miyajima H, et al. Aceruloplasminemia – molecular characterization of this disorder of iron-metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:2539-2543.
211. Hartig MB, Iuso O, Haack T, et al. Absence of an orphan mitochondrial protein, c19orf12, causes a distinct clinical subtype of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Am J Hum Genet* 2011; 89:543-550.
212. Hawley JS, Weiner WJ. Psychogenic dystonia and peripheral trauma. *Neurology* 2011; 77:496-502.
213. Haylick SJ, Penzien JM, Michl W, et al. Cranial MRI changes may precede symptoms in Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001; 25:166-169.
214. Haylick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:33-40.
215. Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, et al. Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology* 2004; 63:631-637.
216. Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, et al. Obsessive-compulsive disorder is not a clinical manifestation of DYT1 dystonia gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 361-364.
217. Hersheson J, Mencacci NE, Davis M, et al. Mutations in autoregulatory domain of beta-tubulin 4a cause hereditary dystonia. *Ann Neurol* 2013; 73:546-553.
218. Ho M, Chelly J, Carter N, et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell* 1994; 77:869-880.
219. Hochberg FH, Lavin P, Portney R. Topical therapy of localised inflammation in musicians: a clinical evaluation of Aspercreme versus placebo. *Med Prob Perform Art* 1988; 3:9-14.
220. Hochberg FH, Leffert RD, Heller MD, et al. Hand difficulties among musicians. *JAMA* 1983; 249:1869-1872.
221. Holmes SE, O'Hearn E, Rosenblatt A, et al. A repeat expansion in the gene encoding junctophyllin-3 is associated with Huntington disease-like 2. *Nat Genet* 2001; 29:377-378.
222. Hong JS, Sathe GG, Niyonkuru C, Munin MC. Elimination of dysphagia using ultrasound guidance for botulinum toxin injections in cervical dystonia. *Muscle Nerve* 2012; 46:535-539.
223. Horvath R, Holinski-Feder E, Neeve V, et al. A new phenotype of brain iron accumulation with dystonia, optic atrophy and peripheral neuropathy. *Mov Disord* 2012; 27:789-793.
224. Hourani R, El-Hajj T, Barada WH, et al. MR imaging findings in autosomal recessive hereditary spastic paraplegia. *Am J Neuroradiol* 2009; 30:936-940.
225. Houser MK, Soland VL, Bhatia KP, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: a report of 26 cases. *J Neurol* 1999; 246:120-126.
226. Huang CC, Yen TC, Weng YH, et al. Normal dopamine transporter binding in dopa-responsive dystonia. *J Neurol* 2004; 249:1016-1020.
227. Hughes AJ, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1992; 55: 181-184.
228. Huo JGG, Jankovic J. *J Neurol Sci* 2003; 206:59-64.
229. Charcot JM. Lectures in the diseases of the nervous system, Ed. Sigerson G, Philadelphia, Lea 1879; 390s.
230. Charlesworth G, Plagnol V, Holmstrom K, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *Am J Hum Genet* 2012; 91:1041-1050.
231. Charlesworth G, Angelova PR, Bartolomé-Robledo F, et al. Mutations in HPCA cause autosomal-recessive primary isolated dystonia. *Am J Hum Genet* 2015; 96:657-665.
232. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that causes paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Nat Genet* 2011; 43:1252-U116.
233. Cheng FB, Wan XH, Feng JC, et al. Clinical and genetic evaluation of DYT1 and DYT6 primary dystonia in China. *Eur J Neurol* 2011; 18:497-503.
234. Chiang KS, Hussain N, Gosolakkal JA. Dystonia during feeding as an early sign of dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol* 2007; 37:215-217.
235. Chinnery PF, Reading PJ, McCarthy EL, et al. Late-onset axial/jerk dystonia due to the DYT1 deletion. *Movement Disord* 2002; 17:196-198.
236. Chouery E, Kfoury J, Delague V, et al. A novel locus for autosomal recessive primary torsion dystonia (DYT17) maps to 20p11.22-q13.12. *Hum Genetics* 2008; 9:287-293.
237. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. GTP cyclohydrolase 1 gene as a causative gene for hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Nat Genet* 1994; 8:236-242.
238. Jahanshahi M, Czernecki V, Zurowski M. Neuropsychological, neuropsychiatric and quality of life issues in DBS for dystonia. *Mov Disord* 2011; 26:S63-S78.
239. Janet P. Psychological healing. London, George Allen and Unwin (1925); Vol. 2:710-783.
240. Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 1991; 324:1186-1194.
241. Jankovic J, Clarence-Smith K. Tetrabenazine for the treatment of chorea and other hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurotherap* 2011; 11:1509-1523.

242. Jankovic J, Friedman DI, Pirozolo FJ, McCrary JA. Progressive supranuclear palsy: motor, neurobehavioral and neuroophthalmological findings. In: Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH. *Advances in neurology*. Raven Press, New York (1990); 293-304.
243. Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 1984; 16:371-376.
244. Jankovic J, Patten BM. Blepharospasm and autoimmune diseases. *Mov Disord* 1987; 2:159-163.
245. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 60:1186-1188.
246. Jarman PR, Bhatia KP, Davie C, et al. Paroxysmal dystonic choreoathetosis: clinical features and investigation of pathophysiology in a large family. *Mov Disord* 2000; 648-657.
247. Jedynak PC, Trchant C, Zegers Debeyl D. Prospective clinical study of writer's cramp. *Mov Disord* 2001; 16:494-499.
248. Jech R, Bareš M, Křepelová A, et al. DYT6 – a novel THAP1 mutation with excellent effect on pallidal DBS. *Mov Disord* 2011; 26:924-925.
249. Jech R, Bareš M, Urgošik D, et al. Deep Brain Stimulation in Acute Management of Status Dystonicus. *Mov Disord* 2009; 24:2291-2292.
250. Joo EY, Hong SB, Tae WS, et al. Perfusion abnormalities of the caudate nucleus in patients with paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004; 32:1205-1209.
251. Josephs KA, Whitwell JL, Dickson DW, et al. Voxel-based morphometry in autopsy proven PSP and CBD. *Neurobiol Aging* 2008; 29:280-289.
252. Jung HH, Daneš A, Frey BM. McLeod syndrome: a neurohaematological disorder. *Vox Sang* 2007; 93:112-121.
253. Jung HH, Daneš A, Walker RH. Neuroacanthocytosis syndromes. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011; 6:68.
254. Jung HH, Hergersberg M, Kneifel S, et al. McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations and distinct striatal imaging findings. *Ann Neurol* 2001; 49:384-392.
255. Kalita J, Das BK, Mistry UK. SPECT studies of regional cerebral blood flow in 8 patients with Japanese encephalitis in subacute and chronic stage. *Acta Neurol Scand* 1999; 99:213-218.
256. Kamm C, Fischer H, Garavaglia B, et al. Susceptibility to DYT1 dystonia in European patients is modified by the D216H polymorphism. *Neurology* 2008; 70:2261-2262.
257. Kamm C, Fogel W, Wachter T, et al. Novel ATP1A3 mutation in sporadic RDP patient with minimal benefit from deep brain stimulation. *Neurology* 2008; 70:1501-1503.
258. Kamphuis DJ, Koelman H, Lees AJ, et al. Sporadic rapid-onset dystonia-parkinsonism presenting as Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2006; 21:118-119.
259. Kang UJ, Burke RE, Fahn S. Tardive dystonia. In: *Dystonia 2*, Ed. Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Adv Neurol, New York: Raven Press 1988; 50:415-429.
260. Kaňovský P, Bareš M, Streitová H, et al. Abnormalities of cortical excitability and cortical inhibition in cervical dystonia. *J Neurol* 2003; 250:42-50.
261. Kaňovský P, Streitová H, Dufek J, Rektor I. Lateralization of the P22/N30 component of somatosensory evoked potentials of the median nerve in patients with cervical dystonia. *Movement Disord* 1997; 12:553-560.
262. Kaňovský P. Centrální efekt botulotoxinu A v léčbě spasticity a dystonie. *Dysport Bulletin* 2010; 2:19-21.
263. Kamath HO, Konczak J, Dichgans J. Effect of prolonged neck muscle vibration on lateral head tilt in severe spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Ps* 2000; 69:658-660.
264. Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol* 1999; 246:265-274.
265. Khan AA, Sussman JD. Focal dystonia after removal of a parietal meningioma. *Movement Disord* 2004; 19:714-716.
266. Khan NL, Graham E, Critchley P, et al. Parkin disease: a phenotypic study of a large case series. *Brain* 2003; 126:1279-1292.
267. Kim JP, Chang WS, Chang JW. The long-term surgical outcomes of secondary hemidystonia associated with post-traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 2012; 154:823-830.
268. Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke. *Brain* 2001; 124:299-309.
269. Kim SM, Go MJ, Sung JJ, et al. Painful tonic spasm in neuromyelitis optica: incidence, diagnostic utility and clinical characteristic. *Arch Neurol* 2012; 69:1026-1031.
270. Kinugawa K, Vidali M, Clot F, et al. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 2009; 24:479-489.
271. Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, et al. The natural history of tardive dystonia: a long term follow-up of 107 cases. *Brain* 1998; 121:2053-2066.
272. Kitahara M, Shimohata T, Tokunaga J, Nishizawa M. Cervical dystonia associated with spinocerebellar ataxia type 2 successfully treated with levodopa: a case report. *Mov Disord* 2009; 24:2163-2164.
273. Klein C, Schneider SA, Lang AE. Hereditary parkinsonism: Parkinson's disease look-alikes – an algorithm for clinicians to „PARK“ genes and beyond. *Mov Disord* 2009; 24:2042-2058.
274. Klockgether T, Paulson H. Milestones in ataxias. *Mov Disord* 2011; 26 (6): 1134-1141
275. Knappskog PM, Flatmark T, Maller J, et al. Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum Molec Genet* 1995; 4:1209-1212.
276. Ko CH, Kong CK, Ngai WT, et al. Ictal (99mTc) ECD SPECT in paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Pediatr Neurol* 2001; 24:225-227.
277. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, et al. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol* 2008; 23:216-227.
278. Kostic VS, Svetel M, Mijalovic M, et al. Transcranial sonography in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *J Neurol* 2012; 259:959-965.
279. Koukouni V, Valente E, Cordivari C, et al. Unusual familial presentation of epsilon-syringoglycan gene mutation with falls and writer's cramp. *Mov Disord* 2008; 23:1913-1915.
280. Krack P, Vercueil L. Review of the functional surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2001; 8:389-399.
281. Krammer PL, Mineta M, Klein C, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: linkage to chromosome 19q13. *Ann Neurol* 1999; 46:176-182.
282. Krauss JK, et al. Cervical dystonia associated with tumors of the posterior fossa. *Movement Disord* 1997; 12:443-447.

283. Krauss JK, Jankovic J. Head injury and posttraumatic movement disorders. *Neurosurgery* 2002; 50:927-940.
284. Krauss JK, Kiriyanthan GD, Borremans JJ. Cerebral arteriovenous malformations and movement disorders. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101:92-99.
285. Krauss JK, Mohadjer M, Braus DF, et al. Dystonia following head trauma: a report of nine patients and review of the literature. *Mov Disord* 1992; 7:263-272.
286. Krauss JK, Mohadjer M, Nobbe F, et al. Hemidystonia due to a contralateral parieto-occipital metastasis: disappearance after removal of the mass lesion. *Neurology* 1991; 41:1519-1520.
287. Kruer MC, Paisan-Ruiz C, Boddaert N, et al. Defective FA2H leads to a novel form of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Ann Neurol* 2010; 68:611-618.
288. Kruer MC, Boddaert N, Schneider SA, et al. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33:407-414
289. Krystowiak P, et al. Dystonia after striatopallidal and thalamic stroke: clinicoradiological correlations and pathophysiological mechanisms. *J Neurol Neurosurg Ps* 1998; 18:703-708.
290. Kumandas S, et al. Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: report of five cases and literature review. *Neurosurg Rev* 2006; 29:333-338.
291. Kumar R, Dagher A, Hutchinson WD, et al. Globus pallidus deep brain stimulation for generalised dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 1999; 53:871-874.
292. Kumor K. Cocaine withdrawal dystonia. *Neurology* 1990; 40:863.
293. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Deep brain stimulation for dystonia study group. Pallidal deep brain stimulation in primary generalised or segmental dystonia. *N Eng J Med* 2006; 355:1978-1990.
294. Kupsch A, Tagliati M, Vidailhet M, et al. Early postoperative management of DBS in dystonia: programming, response to stimulation, adverse events, medication changes, evaluations and troubleshooting. *Mov Disord* 2011; 26:S37-S53
295. Kurian MA, Zhen J, Cheng SY, et al. Homozygous loss-of-function mutations in the gene encoding the dopamine transporter are associated with infantile parkinsonism dystonia. *J Clin Invest* 2009; 119:1595-1603.
296. Kuzniar TJ, Morgenthaler TI, Prakash UBS, et al. Effects of positive airway pressure on stridor in multiple system atrophy-sleep laryngoscopy. *J Clin Sleep Med* 2009; 5:65-67.
297. Kwiatkowski A, Ryckewaert G, Jissendi TP, et al. Long-term improvement under deferiprone in a case of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Parkinsonism Relat D* 2012; 18:110-112.
298. Labelle H, Tohme S, Duhaime M, Allard P. Natural history of scoliosis in Friedreichs ataxia. *J Bone Jt Surg Am* 1986; 68:564-672.
299. Lalli S, Albanese A. The diagnostic challenge of primary dystonia: evidence from misdiagnosis. *Movement Disord* 2010; 25:1619-1626.
300. Lance JW. Familial paroxysmal dystonic choreoathetosis and its differentiation from related syndromes. *Ann Neurol* 1977; 2:285-293.
301. Lang AE. Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. *Can J Neurol Sci* 1995; 22:136-143.
302. LeDoux MS, Brady KA. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system. *Movement Disord* 2002; 18:60-69.
303. Lee HY, Xu Y, Huang Y, et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet* 2004; 13:3161-3170.
304. Lee JWY. Persistent dystonia associated with carbamazepine therapy a case report. *N Z Med J* 1994b; 107:360-361.
305. Lee LV, Kupke KG, Caballargonzaga F, et al. The phenotype of the X-linked dystonia-parkinsonism syndrome – an assessment of 42-cases in the Philippines. *Medicine* 1991; 70:179-187.
306. Lee LV, Pascasio FM, Fuentes FD, et al. Torsion dystonia in Panay, Philippines. *Adv Neurol* 1976; 14:137-152.
307. Lee MS, Rinne JO, Ceballos-Baumann A, et al. Dystonia after head trauma. *Neurology* 1994; 44:1374-1378.
308. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM, et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. *Brain* 2010; 133:655-670.
309. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, et al. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Human Mol Genet* 1996; 5:1673-1677.
310. Lim BC, Ki CS, Cho A, et al. Pantothenate kinase associated neurodegeneration in Korea: recurrent R440P mutation in PANK2 and outcome of deep brain stimulation. *Eur J Neurol* 2011; 19:556-561.
311. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Preport of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47:1-9.
312. Lohr TJ, Krauss JK. Dystonia associated with pontomesencephalic lesions. *Movement Disord* 2008; 24:157-167.
313. Louis ED, Anderson KM, Moskowitz C, et al. Dystonia-predominant adult-onset Huntington's disease. *Arch Neurol* 2000; 57:1326-1330.
314. Louis ED, Lee P, Quinn L, et al. Dystonia in Huntingtons disease prevalence and clinical characteristics. *Mov Disord* 1999; 14:95-101.
315. Lubarr N, Bressman SB. Treatment of generalized dystonia. *Curr Treat Opt Neurol* 2011; 13:274-289.
316. Ludecke B, Dworniczak B, Bartholome K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. *Hum Genet* 1995; 95:123-125.
317. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreichs ataxia. *Arch Neurol* 2010; 67:941-947.
318. MacDonald ME, Ambrose CM, Duayo MP, et al. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on huntingtons-disease chromosomes. *Cell* 1993; 72:971-983.
319. Mahant N, McCusker EA, Byth K, et al. Huntingtons disease: clinical correlates of disability and progression. *Neurology* 2003; 61:1085-1092.
320. Mahloudji M, Pikielny RT. Hereditary essential myoclonus. *Brain* 1967; 90:669-674.
321. Machner B, Sprenger A, Behrens MI, et al. Eye movement disorders in ATP13A2 mutation carriers (PARK9). *Mov Disord* 2010; 25:2687-2689.
322. Maki Y, Akimoto H, Enomoto T. Injuries of basal ganglia following head trauma in children. *Childs Brain* 1980; 7:113-123.
323. Makino S, Kaji R, Ando S, et al. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet* 2007; 80:393-406.

324. Malandrini A, Fabrizio GM, Truschi F, et al. Atypical McLeod syndrome manifested as X-linked chorea-acanthocytosis, neuromyopathy and dilated cardiomyopathy: report of a family. *J Neurol Sci* 1994; 124:89-94.
325. Marek K, Seibyl J, Holloway R, et al. A multicenter assessment of dopamine transporter imaging with DOPASCAN/SPECT in parkinsonism. *Neurology* 2000; 1540-1547.
326. Marelli C, Piacentini S, Garavaglia B, et al. Clinical and neuropsychological correlates in two brothers with pantothenate-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2005; 20:208-212.
327. Marion M-H, Klap P, Perrin A, et al. Stridor and focal laryngeal dystonia. *Lancet* 1992; 339:457-458.
328. Mariotti C, Alpini D, Fancellu R, et al. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17): oculomotor phenotype and clinical characterization of 15 Italian patients. *J Neurol* 2007; 254:1538-1546.
329. Marks W, Bailey L, Reed M, et al. Pallidal stimulation in children: comparison between cerebral palsy and DYT1 dystonia. *J Child Neurol* 2013; 28:840-848.
330. Marras C, Van den Eden SK, Fross RD, et al. Minimum incidence of primary cervical dystonia in a multiethnic health care population. *Neurology* 2007; 69:676-680.
331. Marsalek M. Tardive drug-induced movement disorders. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33:14-33.
332. Marsden CD, et al. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 1985; 108:463-483.
333. Marsden CD, Harrison MJG, Brundey S. Natural history of idiopathic torsion dystonia. *Dystonia. Adv Neurol* 1976; 14:177-187.
334. Marsden CD, Marion MH, Quinn N, et al. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psy* 1984; 47:1166-1173.
335. Marsden CD. Blepharospasm- oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult onset torsion dystonia. *J Neurol Neurosurg Ps* 1976b; 39:1204-1209.
336. Martinez-Torres I, Limousin P, Tisch S, et al. Early and marked benefit with GPi DBS for Lubag syndrome presenting with rapidly progressive life-threatening dystonia. *Mov Disord* 2009; 24:1710-1712.
337. Mathers SE, Kempster PA, Swash M, et al. Constipation in animus and Parkinson's disease: a dystonic epiphenomenon. *J Neurol Neurosurg Psy* 1988; 51:1503-1507.
338. McNeill A, Birchall D, Haylick SJ, et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008b; 70:1614-1619.
339. McNeill A, Pandolfo M, Kuhn J, et al. The neurological presentation of ceruloplasmin gene mutations. *Eur Neurol* 2008a; 60:200-205.
340. Meares R. Natural history of spasmodic torticollis and effect of surgery. *Lancet* 1971; 2:140-150.
341. Mehanna R, Jankovic J. Movement disorders in multiple sclerosis and other demyelinating diseases. *J Neurol Sci* 2013; 328:in press
342. Mencacci NE, Rubio-Agusti I, Zdebik A, et al. A missense mutation in KCTD17 causes autosomal dominant myoclonus-dystonia. *Am J Hum Genet* 2015; 96:938-947.
343. Mencacci NE, R' Bibo L, Bandres Ciga A, et al. The CACNA1B R1389H variant is not associated with myoclonus-dystonia in a large European multicentric cohort. *Hum Mol Genet* 2015b; Jul 8. pii: ddv255 [Epub ahead of print]
344. Meunier S, et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 2001; 50:521-527.
345. Moreira MC, Klur S, Watanabe M, et al. Senataxin, the ortholog of a yeast RNA helicase is mutant in ataxia-ocular apraxia 2. *Nat Genet* 2005; 37:225-227.
346. Morgan NV, Westaway SK, Morton JEV, et al. PLA2G6, encoding a phospholipase A(2), is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006; 38:752-754.
347. Motta F, Stignani C, Antonello CE. Effect of intrathecal baclofen on dystonia in children with cerebral palsy and the use of functional scales. *J Pediatr Orthop* 2008; 28:213-217.
348. Muller B, Hedrich K, Kock N, et al. Evidence that paternal expression of epsilon-sarcoglycan gene accounts for reduced penetrance in myoclonus-dystonia. *Am J Hum Genet* 2002; 71:1303-1311.
349. Muller-Vahl KR, Berding G, Emrich HM, et al. Chorea-acanthocytosis in monozygotic twins: clinical findings and neuropathological changes as detected by diffusion tensor imaging, FDG-PET and (123I)-beta-CIT-SPECT. *J Neurol* 2007; 254:1081-1088.
350. Munchau A, Dressler D, Bhatia KP, et al. Machado-Joseph disease presenting as severe generalised dystonia in a German patient. *J Neurol* 1999; 246:840-842.
351. Munchau A, Palmer JD, Dressler D, et al. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. *Brain* 2001; 124:769-783.
352. Munchau A, Valente EM, Davis MB, et al. A Yorkshire family with adult-onset cranio-cervical primary torsion dystonia. *Mov Disord* 2000; 15:954-959.
353. Munchau A, Valente EM, Shahidi GA, et al. A new family with exercise-induced dystonia and migraine: a clinical and genetic study. *J Neurol Neurosurg Psy* 2000; 68:609-614.
354. Muzaimi MB, Wiles CM, Robertson NP, et al. Task specific focal dystonia: a presentation of spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Neurosurg Psy* 2003; 74:1444-1445.
355. Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, et al. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994; 89:347-352.
356. Nandagopal R, Moorthy SG. Dramatic levodopa responsiveness of dystonia in a sporadic case of spinocerebellar ataxia type 3. *Postgrad Med J* 2004; 80:363-365.
357. Narayan RK, Loubser PG, Jankovic J, et al. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology* 1991; 41:1141-1142.
358. Narbona J, Obeso JA, Tunon T, et al. Hemidystonia secondary to localised basal ganglion tumour. *J Neurol Neurosurg Psy* 1984; 47:704-709.
359. Nardocci N, Zorzi G, Barzaghi C, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: clinical presentation, disease course and genetic features in 11 families. *Mov Disord* 2008; 23:28-34.
360. Nelson AJ, et al. Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol* 2009; 66:146-154.

361. Newark J, Hochberg FH. Isolated painless manual incoordination in 57 musicians. *J Neurol Neurosurg Psych* 1987; 50:291-295.
362. Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, et al. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 2011; 42:185-201.
363. Ng J, Zhen J, Meyer E, et al. Dopamine transporter deficiency syndrome: phenotypic spectrum from infancy to adulthood. *Brain* 2014; 137:1107-1119.
364. Nishimura H, Tachibana H, Makiura N, et al. Corticosteroid-responsive parkinsonism associated with primary Sjogrens syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96:327-331.
365. Nociti V, Bentivoglio AR, Frisullo G, et al. Movement disorders in multiple sclerosis: causal or coincidental association? *Multiple Sclerosis* 2008; 14:1284-1287.
366. Nolte D, Niemann S, Muller U. Specific sequence changes in multiple transcript system DYT3 are associated with X-linked dystonia parkinsonism. *Proc Nat Acad Sci* 2003; 100:10347-10352.
367. Norgren N, Mattson E, Forsgren L, Holmberg M. A high-penetrance form of late-onset torsion dystonia maps to a novel locus (DYT21) on chromosome 2q14.3-2q.21.3. *Neurogenetics* 2011; 12:137-143.
368. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3:188-194.
369. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology* 1991; 41:174-181.
370. Nygaard TG, Raymond D, Chen C, et al. Localization of a gene for myoclonus-dystonia to chromosome 7q21-q31. *Ann Neurol* 1999; 46:794-798.
371. Nygaard TG, Waran SP, Levine RA, et al. Dopa-responsive dystonia simulating cerebral palsy. *Pediatric Neurology* 1994; 11:236-240.
372. O'Riordan S, Raymond D, Lynch T, et al. Age at onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia. *Neurology* 2004; 63:1423-1426.
373. Obeso JA, Rothwell JC, Lang AE, Marsden CD. Myoclonic dystonia. *Neurology* 1983; 33:825-830.
374. Okun MS, Tagliati M, Pourfar M, et al. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. *Arch Neurol* 2005; 62:1250-1255.
375. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, et al. Pallidotomy for generalised dystonia. *Mov Disord* 1998; 13:693-698.
376. Ondo WG, Verma A. Physiological assessment of paroxysmal dystonia secondary to subacute sclerosing panencephalitis. *Mov Disord* 2002; 17:154-157.
377. Opal P, Tintner R, Jankovic J, et al. Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia: from asymptomatic TOR1A gene carrier status to dystonic storm. *Mov Disord* 2002; 17:339-345.
378. Openheim H. Über eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurol Central* 1911; 30:1090-1107.
379. Ostrem JL, Marks WJ Jr, Volz MM, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 2007; 22:1885-1891.
380. Oyama G, Fernandez HH, Foote KD, et al. Differential response of dystonia and parkinsonism following Globus pallidus internus deep brain stimulation in X-linked dystonia-parkinsonism (Lubag). *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; 88:329-333.
381. Ozeluis LJ, Bressman SB. Genetic and clinical features of primary torsion dystonia. *Neurobiol Dis* 2011; 42:127-135.
382. Ozeluis LJ, Hewett J, Page C, et al. The early onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997; 17:40-48.
383. Paell KJ, Smith DJ, Kurian MA, et al. SCCE mutations cause psychiatric disorders: clinical and genetic characterization. *Brain* 2013; 136:294-303.
384. Paisan-Ruiz C, Bhatia KP, Li A, et al. Characterization of PLA2G6 as a locus for dystonia-parkinsonism. *Ann Neurol* 2009; 65:19-23.
385. Paisan-Ruiz C, Li A, Schneider SA, et al. Widespread Lewy body and tau accumulation in childhood and adult onset dystonia-parkinsonism cases with PLA2G6 mutations. *Neurobiol Aging* 2012; 33:814-823.
386. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalfakis N. Orofacial dystonia related to Sjogrens syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1779-1781.
387. Parker N. Hereditary whispering dystonia. *J Neurol Neurosurg Ps* 1985; 48:218-224.
388. Pekmazovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111:161-164.
389. Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philo Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:259-268.
390. Persing JA, et al. Blepharospasm-oro-mandibular dystonia associated with a left cerebellopontine angle meningioma. *J Emerg Med* 1990; 8:571-574.
391. Pettigrew LC, Jankovic J. Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Ps* 1985; 48:650-657.
392. Pfeiffer FR, Ebadi M. Wilson's disease. In: Stern MB, Koller WC, eds. *Parkinsonian syndromes*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1993:321-340.
393. Piccini P. Neurodegenerative movement disorders: the contribution of functional imaging. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:459-466.
394. Pickett A, Panjwani N, O'Keefe RS. Potency of type A botulinum toxin preparations in clinical use. 40th Annual meeting in the interagency botulinum research coordinating committee (IBRCC). Nov 2003, Atlanta, USA.
395. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Anti-neuronal nuclear antibody type 2: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2003; 53:580-587.
396. Plant G. Focal paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *J Neuro Neurosurg Psy* 1983; 46:345-348.
397. Poewe W, Steiger D, Lees AJ, et al. Dystonia in Parkinson's disease: clinical and pharmacological features. *Ann Neurol* 1988; 23:73-78.
398. Poewe WH, Lees AJ, Steiger D, Stern GM. Foot dystonia in Parkinson's disease: clinical phenomenology and neuropharmacology. *Adv Neurol* 1987; 45:357-360.
399. Putzki N, et al. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Movement Disord* 2006; 21:754-760.
400. Quadri M, Federico A, Zhao T, et al. Mutations in SLC30A10 cause parkinsonism and dystonia with hypermanganesemia, polycythemia, and chronic liver disease. *Am J Hum Genet* 2012; 90:467-477.
401. Quartarone A, Morgante F, Santangelo A, et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Ps* 2008; 79:985-990.

402. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis* 2011; 42:162-170.
403. Quartarone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci* 2006; 29:192-199.
404. Quinn N, Critchley P, Marsden CD. Zoung onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 1987; 2:73-91.
405. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. *Arch Neurol* 2004; 61:1025-1029.
406. Rajagopalan N, Humphrey PR, Bucknall RC. Torticollis and blepharospasm in systemic lupus erythematosus. *Mov Disord* 1989; 4:345-348.
407. Ramirez A, Heimbach A, Gruendemann J, et al. Hereditary parkinsonism with dementia is caused by mutations in ATP13A2, encoding a lysosomal 5 P-type ATPase.
408. Rampoldi L, Daneak A, Monaco AP. Clinical features and molecular basis of neuroacanthocytosis. *J Mol Med* 2002; 80:475-491.
409. Rampoldi L, Dobson-Stone C, Rubio JP, et al. A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet* 2001; 28:119-120.
410. Rasmussen A, Macias R, Yescas P, et al. Huntington disease in children: genotype-phenotype correlation. *Neuropediatrics* 2000; 31:191-194.
411. Raymond D, Saunders-Pullman R, de Carvalho Aguiar P, et al. Phenotypic spectrum and sex effects in eleven myoclonus-dystonia families with epsilon-syringocyclan mutations. *Mov Disord* 2008; 23:588-592.
412. Risch N, de Leon D, Ozelius L, et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 1995; 9:152-159.
413. Romischer S, Felter R, Dougherty J. Tagamet-induced acute dystonia. *Ann Emerg Med* 1987; 16:1162-1164.
414. Rondot P, Alcardi J, Goutieres F, Ziegler M. Dopa-sensitive dystonia. *Rev Neurol* 1992; 148:680-686.
415. Rondot P, Ziegler M. Dystonia-L-dopa responsive or juvenile parkinsonism? *J Neural Transm* 1983; 19:273-281.
416. Rosas HD, Feigin AS, Hersch SM. Using advances in neuroimaging to detect, understand and monitor disease progression in Huntington's disease. *NeuroRx* 2004; 1:263-272.
417. Rosas HD, Liu AK, Hersch S, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 2002; 58:695-701.
418. Rosenbaum R, Barkhuizen A. Primary Sjogren syndrome. In: Nesoworthy JH, ed. *Neurological therapeutics: Principles and Practice*. 2nd ed. London, UK: Informa Healthcare 2006; 1587-1591.
419. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of the response to therapy
420. Rosenkranz K, Williamson A, Rothwell JC. Motor cortical excitability and synaptic plasticity is enhanced in Professional musicians. *J Neurosci* 2007; 27:5200-5206.
421. Roth J. Huntingtonova nemoc. *Cesk Slov Neurol Neurochir* 2010; 73:107-123.
422. Roth J. Juvenilní forma Huntingtonovy nemoci. *Neurologie pro praxi* 2012; 13:131-134.
423. Roze E, Apatis E, Clot F, et al. Myoclonus-dystonia: clinical and electrophysiological pattern related to SCCE mutations. *Neurology* 2008; 70:1010-1016.
424. Roze E, Soumaré A, Pironneau I, et al. Case-control study of writer's cramp. *Brain* 2008; 132:756-764.
425. Ruegg SJ, Buhlmann M, Renaud S, et al. Cervical dystonia as first manifestation of multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251:1408-1410.
426. Rughani AI, Lozano AM. Surgical treatment of myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord* 2013; 28:282-287.
427. Ruiz PJ, Ayerbe J, Bader B, et al. Deep brain stimulation in chorea acanthocytosis. *Mov Disord* 2009; 24:1546-1547.
428. Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, et al. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy in childhood with neurodegeneration in adulthood. *Nat Genet* 2013; 45:445-449.
429. Samii A, Dahlen DD, Spence AM, et al. Paraneoplastic movement disorder in a patient with CRMP-5 antibody. *Mov Disord* 2003; 18:1556-1558.
430. Sankhla C, Lai EC, Jankovic J. Peripherally induced oromandibular dystonia. *J Neurol Neurosurg Ps* 1998; 65:722-728.
431. Sarkari NBS, Thacker AK, Barthwal SP, et al. Japanese encephalitis (JE). Part I: clinical profile of 1282 adult acute cases of four epidemics. *J Neurol* 2012; 259:47-57.
432. Saunders-Pullman R, Stanely K, Bruggemann N, et al. Substantia nigra hyperechogenicity in DYT6 dystonia: a pilot study. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16:420-422.
433. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia teleangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268:1749-1753.
434. Savoiardo M, Girotti F, Strada L, et al. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy and other parkinsonian disorders. *J Neurol Transm* 1994; 42:93-110.
435. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003; 54:S32-S45.
436. Seibler P, Djarmati A, Langpap B, et al. A heterozygous frameshift mutation in PRKRA (DYT16) associated with generalised dystonia in a German patient. *Lancet Neurol* 2008; 7:380-381.
437. Sellal F, Hirsch E, Barth P, et al. A case of symptomatic hemidystonia improved by ventroposterolateral thalamic electrostimulation. *Mov Disord* 1993; 8:515-518.
438. Setler P. The biochemistry of botulinum toxin type B. *Neurology* 2000; 55:S22-S28.
439. Sforza E, Montagna P, Defazio G, Lugaresi E. Sleep and cranial dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 79:166-169.
440. Shafir Y, Levy Y, Beharab A, et al. Acute dystonic reaction to bethanechol – a direct acetylcholine receptor agonist. *Develop Med Child Neurol* 1986; 28:646-648.
441. Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp – a focal dystonia. *Brain* 1982; 105:461-480.
442. Shin HW, et al. Hemispheric asymmetry of surround inhibition in the human motor system. *Clin Neurophysiol* 2009; 120:816-819.
443. Schiavo G, Benfenati F, Poulain B, et al. Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin. *Nature* 1992; 359:832-835.

444. Schiavo G, Santucci A, Dasgupta BR, et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Lett* 1993; 335:99-103.
445. Schiller A, Wevers RA, Steenberg GC, et al. Long-term course of L-dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency. *Neurology* 2004; 63:1524-1526.
446. Schmidt FR, Costa FH, Silva FM, et al. Paroxysmal dystonia and neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr* 2012; 70:271-272.
447. Schmidt-Hubsch T, Coudert M, Bauer P, et al. Spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3 and 6: disease severity and nonataxia symptoms. *Neurology* 2008; 71:982-989.
448. Schneider SA, Aggarwal A, Bhatt M, et al. Severe tongue protrusion dystonia: clinical syndromes and possible treatment. *Neurology* 2006; 26:940-943.
449. Schneider SA, Bhatia KP. Secondary dystonia – clinical clues and syndromic associations. *Eur J Neurol* 2010; suppl. 1:52-57.
450. Schneider SA, Bhatia KP. Three faces of the same gene: FA2H links neurodegeneration with brain iron accumulation, leukodystrophies and hereditary spastic paraplegias. *Ann Neurol* 2010b; 68:575-577.
451. Schneider SA, Dusek P, Hardy J, et al. Genetics and pathophysiology of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Curr Neuropharm* 2013; 11:59-79.
452. Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord* 2007; 22:2210-2215.
453. Schneider SA, Hardy J, Bhatia KP. Syndromes of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) An update on clinical presentation, histological and genetic underpinnings and treatment considerations. *Mov Disord* 2012; 27:42-53.
454. Schrag A, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Atypical and typical cranial dystonia following dental procedures. *Movement Disord* 1999; 14:492-496.
455. Schulte EC, Claussen MC, Jochim A, et al. Mitochondrial membrane protein associated neurodegeneration: a novel variant of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2013; 28:224-227.
456. Schulz JB, et al. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective *Nature Reviews Neurolog* 2009; 5: 222-234.
457. Siesling S, Vegtervander Vlis M, Roos RAC. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatric Neurol* 1997; 17:37-43.
458. Silvestri R, De Domenico P, Di Rosa AE, et al. The effect of nocturnal physiological sleep on various movement disorders. *Mov Disord* 1990; 5:8-14.
459. Simons C, Wolf NI, McNeil N. A de novo mutation in the B-tubulin gene TUBB4A results in the leukoencephalopathy hypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum. *Am J Hum Genet* 2013; 92:767-773.
460. Singhi S, Singhi P, Singhi M. Cholorquine induced involuntary movements. *Brit Med J* 1977; 2:520.
461. Skidmore FM, Drago V, Foster P, et al. Aceruloplasminemia with progressive atrophy without brain iron overload: treatment with oral chelation. *J Neurol Neurosurg Psy* 2007; 79:467-470.
462. Škorvák M, Kosutka Z, Nagyoval I, et al. Relationship between non-motor MDS-UPDRS items and quality of life in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013; 28: S99-S99.
463. Škorvák M. Hereditárne a získané spinocerebellárne ataxie. *Lekárske listy* 2013; 10:3-5.
464. Slawek J, Friedman A, Potulska A, et al. Factors affecting the quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin A injections. *Funct Neurol* 2007; 22:95-100.
465. Snell RG, Macmillan JC, Cheadle JP, et al. Relationship between trinucleotide repeat expansion and phenotypic variation in Huntingtons disease. *Nat Genet* 1993; 2:1535-1540.
466. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9orf72 mutations. *Brain* 2012; 135:693-708.
467. Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004; 56:595-599.
468. Sohn YH, Hallett M. Surround inhibition in human motor system. *Exp Brain Res* 2004a; 158:397-404.
469. Soland V, Evoy F, Rivest J. Cervical dystonia due to a frontal meningeoma. *Mov Disord* 1996; 11:336-337.
470. Solly S. Clinical lectures on scribes' palsy or the paralysis of writers. *Lancet* 1864; 2:709-711.
471. Stamelou M, Alonso-Canovas A, Bhatia KP. Dystonia in corticobasal degeneration: a review of the literature on 404 pathologically proven cases. *Mov Disord* 2012c; 27:696-702.
472. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and neuropathological implications. *Brain* 2012; 135:1668-1681.
473. Stamelou M, Tuschl K, Chong WK, et al. Dystonia with Brain Manganese Accumulation Resulting from SLC30A10 mutations: a new treatable disorder. *Mov Disord* 2012b; 27:1317-1322.
474. Starosta-Rubinstein S, Young AB, Kluin K, et al. Clinical assessment of 31 patients with Wilson's disease: correlations with structural changes on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 1987; 44:365-370.
475. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 1964; 10:333-359.
476. Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Movement Disord* 2012; 27:1789-1796.
477. Stevanin G, Camuzat A, Holmes SE. CAG/CTG repeat expansions at the Huntingtons disease-like 2 locus are in Huntington's disease patients. *Neurology* 2002; 58:965-967.
478. Stinear CM, Byblow WD. Impaired modulation of intracortical inhibition in focal hand dystonia. *Cereb Cortex* 2004; 14:555-561.
479. Stone J. Functional and dissociative neurological symptoms: a patients guide. <http://www.neurosymbols.org/> (accessed Jan 27, 2012).
480. Svetel M, Kozic D, Stefanova E, et al. Dystonia in Wilsons disease. *Mov Disord* 2001; 16:719-723.
481. Tackenberg B, Metz A, Unger M, et al. Nigrostriatal dysfunction in X-linked dystonia-parkinsonism (DYT3). *Mov Disord* 2007; 22:900-902.
482. Tadic V, Kasten M, Bruggemann N, et al. Dopa-responsive dystonia revisited: Diagnostic Delay, Residual Signs and Nonmotor Signs. *Arch Neurol* 2012; 69:1558-1562.

483. Taira T, Hori T. Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task-specific focal hand dystonia (writer's cramp). *Stereotactic and Functional Neurosurg* 2003; 80:88-91.
484. Takahashi H, Galloway MP, Levine RA, et al. Biochemical and fluorodopa positron emission tomographic findings in an asymptomatic carrier of the gene for dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 1994; 35:354-356.
485. Takahashi S, Ohira T, Shido S, et al. Focal hand dystonia cured by removal of clinoid meningioma – case report. *Neurologia medico-chirurgica* 2009; 49:619-621.
486. Tan EK, Chan TT, Auchus AP. Reversible parkinsonism in systemic lupus erythematosus. *J Neuro Sci* 2001; 193:53-57.
487. Tanner K, Roy N, Merrill RM, et al. Spasmodic dysphonia: Onset, course, socioemotional effects and treatment response. *Ann Oto Rinol Laryn* 2011; 120:465-473.
488. Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59:1224-1231.
489. Tepavcevic DK, Svetel M, Pekmezovic T, et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ24): validation and cross-cultural adaptation in Serbian patients. *Coll Antropol* 2009; 33:1185-1189.
490. Thomas M, Vuong KD, Jankovic J. Long-term prognosis of patients with psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Dis* 2006; 12:382-387.
491. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010; 133:701-712.
492. Tisch S, et al. Changes in blink reflex excitability following pallidal stimulation for dystonia. *Neurology* 2006; 21:1650-1655.
493. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psy* 2007; 78:1314-1319.
494. Tolosa E, Compta Y. Dystonia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253:vii7-vii13.
495. Tranchant C, Bhatia KP, Marsden CD. Movement disorder in multiple sclerosis. *Mov Disord* 1995; 10:418-423.
496. Tranebjærg L, Schwartz C, Stevenson C, et al. A new X-linked recessive deafness syndrome with blindness, dystonia, fractures and mental deficiency is linked to Xq22. *Med Genet* 1995; 32:257-263.
497. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psy* 2009; 80:839-845.
498. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005; 64:344-346.
499. Truong D, Dressler D, Hallett M. *Manual of Botulinum Toxin Therapy*. Cambridge, Cambridge University Press (2009); 217s.
500. Tse W, Cerosimo MG, Gracies JM, et al. Movement disorders and AIDS: a review. *Parkinsonism Relat Dis* 2004; 10:323-334.
501. Tschopp I, Raina G, Salazar Z, Micheli F. Neuroacanthocytosis and carbamazepine responsive paroxysmal dyskinesias. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14:440-442.
502. Turgut M, et al. Acquired torticollis as the only presenting symptom in children with posterior fossa tumors. *Childs Nerv Syst* 1995; 11:86-88.
503. Tuschl K, Clayton PT, Gospe SM Jr, et al. Syndrome of hepatic cirrhosis, dystonia, polycythemia and hypermanganesemia caused by mutation in SLC30A10, a manganese transporter in man. *Am J Hum Genet* 2012; 90:457-466.
504. Ueno S, Maruki Y, Nakamura M, et al. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet* 2001; 28:121-122.
505. Usmani N, Bedi G, Lam BL, Shereata WA. Association between paroxysmal tonic spasms and neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2012; 69:121-124.
506. Valente EM, Bentivoglio AR, Cassetta E, et al. DYT13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13-36.32 in an Italian family with cranio-cervical or upper limb onset. *Ann Neurol* 2001; 49:362-366.
507. Valente EM, Edwards MJ, Mir P, et al. The epsilon-sarcoglycan gene in myoclonic syndromes. *Neurology* 2005; 64:737-739.
508. Valente EM, Warner TT, Jarman PR, et al. The role of DYT1 in primary torsion dystonia in Europe. *Brain* 1998; 121:2335-2339.
509. Valko PO, Hanggi J, Meyer M, et al. Evolution of striatal degeneration in McLeod syndrome. *Eur J Neurol* 2010; 17:612-618.
510. Van De Warrenburg BP, Verbeek DS, Piersma SJ, et al. Identification of a novel SCA14 mutation in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family. *Neurology* 2003; 61:1761-1765.
511. Van den Berg JS, Horstink MW, van den Hoogen FH, Oyen WJ. Dystonia: a central nervous system presentation of Sjogrens syndrome. *Mov Disord* 1999; 14:374-375.
512. Van Gaalen J, Giunti P, van de Warrenburg BP. Movement disorders in spinocerebellar ataxias. *Mov Disord* 2011; 26:792-800.
513. Van Tricht MJ, Dreissen YEM, Cath D, et al. Cognition and psychopathology in myoclonus-dystonia. *J Neurol Neurosurg Psych* 2012; 83:814-820.
514. Velez-Lago FM, Thompson A, Oyama G, et al. Differential and better response to deep brain stimulation of chorea compared to dystonia in Huntington's disease. *Stereotactic Funct Neurosurg* 2013; 91:129-133.
515. Venuto CS, McGarry A, Ma Q, Kiebert K. Pharmacologic approaches to the treatment of Huntingtons disease. *Mov Disord* 2012; 27:31-41.
516. Vermeer S. Autosomal recessive cerebellar ataxias: the current state of affairs. *J Med Genet* 2011; 48: 651-659
517. Vermino S, Tuite P, Adler CH, et al. Paraneoplastic chorea associated with CRMP-5 neuronal antibody and lung carcinoma. *Ann Neurol* 2002; 51:625-630.
518. Vidalihtet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352:459-467.
519. Vidalihtet M, Yelnik J, Langrange C, et al. Bilateral deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009; 8:709-717.
520. Vidal R, Ghatti B, Takao M, et al. Intracellular ferritin accumulation in neural and extraneural tissue characterizes a neurodegenerative disease associated with a mutation in the ferritin light polypeptide gene. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; 63:363-380.

521. Vitek JL, Zhang J, Evatt M, et al. *GPI pallidotomy for dystonia: clinical outcome and neuronal activity*. *Adv Neurol* 1998; 78:211–219.
522. Vitek JL. *Pathophysiology of dystonia: a neuronal model*. *Movement Disord* 2002; 17 (Suppl.3):S49–S62.
523. Volkman J, Wolters A, Kupsch A, et al. *Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: a 5-year follow-up of a randomised trial*. *Lancet Neurol* 2012; 11:1029–1038.
524. Wadia PM, Lim S, Lozano A, et al. *Bilateral Pallidal Stimulation for X-linked dystonia parkinsonism*. *Arch Neurol* 2010; 67:1012–1017.
525. Wali GM. *Friedreich's ataxia associated with dystonic head tremor provoked by long exercise*. *Mov Disord* 2000; 15:1298–1299.
526. Walker RH, Raussussen A, Rudnicki D, et al. *Huntington's disease-like 2 can present as chorea-acanthocytosis*. *Neurology* 2003; 61:1002–1004.
527. Walterfang M, Evans A, Looij CL, et al. *The neuropsychiatry of neuroacanthocytosis syndromes*. *Neurosci Biobehav R* 2011; 35:1275–1283.
528. Waters CH, Faust PL, Powers J, et al. *Neuropathy of Lubag (X-linked dystonia parkinsonism)*. *Mov Disord* 1993; 8:387–390.
529. Weber YG, Storch A, Wuttke TV, et al. *GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak*. *J Clin Invest* 2008; 118:2157–2168.
530. Weiss EM, Hershey T, Karimi M, et al. *Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias*. *Mov Disord* 2006; 21:1175–1181.
531. Werdelin L, Dalagher T, Fuglsang-Fredriksen A, et al. *The utility of EMG interference pattern analysis in botulinum toxin treatment of torticollis: a randomised, controlled, blinded study*. *Clin Neurophysiol* 2011; 122:2305–2309.
532. Wihl G, Volkman J, Allert N, et al. *Deep brain stimulation of the internal pallidum did not improve chorea in a patient with neuroacanthocytosis*. *Mov Disord* 2001; 16:572–575.
533. Wilcox RA, Winkler S, Lohmann K, Klein C. *Whispering dysphonia in an Australian family (DYT4): a clinical and genetic reappraisal*. *Mov Disord* 2011; 26:2404–2408.
534. Wilder-Smith E, Tan EK, Law HY, et al. *Spinocerebellar ataxia type 3 presenting as an L-DOPA responsive dystonia phenotype in a Chinese family*. *J Neurol Sci* 2003; 213:25–28.
535. Willemssen MA, Verbeek MM, Kansteeg EJ, et al. *Tyrosine hydroxylase deficiency: a treatable disorder of brain catecholamine biosynthesis*. *Brain* 2010; 133:1810–1822.
536. Williams DR, de Silva R, Paviour DC, et al. *Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism*. *Brain* 2005b; 128:1247–1258.
537. Williams DR, Hadeed A, al Din AS, et al. *Kufor Rakeb disease: autosomal recessive levodopa-responsive parkinsonism with pyramidal degeneration, supranuclear gaze palsy and dementia*. *Mov Disord* 2005; 20:1264–1271.
538. Williams DT, Ford B, Fahn S. *Phenomenology and psychopathology related to psychogenic movement disorders*. *Adv Neurol* 1995; 65:213–257.
539. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, et al. *Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia*. *Ann Neurol* 2012; 71:458–469.
540. Xiao J, Zhao Y, Bastian RW, et al. *Novel THAP1 sequence variants in primary torsion dystonia*. *Neurology* 2010; 74:229–238.
541. Yen TJ, Machlin PS, Cleveland DW. *Autoregulated instability of beta-tubulin mRNAs by recognition of the nascent amino terminus of beta-tubulin*. *Nature* 1988; 334:580–585.
542. Yoneda Y, et al. *Abnormal perception of the tonic vibration reflex in idiopathic focal dystonia*. *Eur J Neurol* 2000; 7:529–533.
543. Yoshida K, Furihata K, Takeda S, et al. *A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans*. *Nat Genet* 1995; 9:267–272.
544. Zafeiropoulos DI, Willemssen MA, Verbeek MM, et al. *Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course*. *Mol Genet Metab* 2009; 97:18–20.
545. Zarubova K, Ruzicka E. *Cervical dystonia in spinocerebellar ataxia type 2*. *Mov Disord* 2006; 21:1295–1296.
546. Zecca L, Gallorini M, Schunemann V, et al. *Iron neuromelanin and ferritin content in the substantia nigra of normal subjects at different ages: consequences for iron storage and neurodegenerative processes*. *J Neurochem* 2001; 76:1766–1773.
547. Zeeman W, Whitlock CC. *Symptomatic dystonias*. In: *Handbook of clinical neurology*, Eds Vinken PJ, Bruyn GW. Amsterdam: North-Holland 1968; 6:544–566.
548. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, et al. *New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests*. *Lancet* 1997; 350:903–907.
549. Zeman W, Kaelbling R, Pasamanick B. *Idiopathic dystonia musculorum deformans. I. The hereditary pattern*. *Am J Hum Genet* 1959; 11:188–202.
550. Zeman W, Kaelbling R, Pasamanick B. *Idiopathic dystonia musculorum deformans. II. The formes frustes*. *Neurology* 1960; 10:1068–1075.
551. Zeuner KE, Shill HA, Sohn YH, et al. *Motor training as a treatment in focal hand dystonia*. *Mov Disord* 2005; 20:335–341.
552. Zhang L, Wang S, Lin J. *Clinical and molecular research of neuroacanthocytosis*. *Neural Regen Res* 2013; 8:833–842.
553. Zhou B, Westaway SK, Livingston B, et al. *A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome*. *Nat Genet* 2001; 28:345–349.
554. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, et al. *Mutations in the gene encoding ε-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome*. *Nat Genet* 2001; 29:66–69.
555. Zittel S, Moll CK, Bruggemann N, et al. *Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 families*. *Mov Disord* 2010; 25:2405–2412.
556. Zorzi G, Zibordi F, Chiapparini L, et al. *Iron-related MRI changes in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) treated with deferiprone: Results of a phase II pilot trial*. *Mov Disord* 2011; 26:1756–1759.
557. Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz M. *Reducing haemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review*. *Clinical article*. *J Neurosurg* 2012; 116:84–94.
558. Zúrová A, Kopecková M, Mušová Z, et al. *Autozomálně dominantní spinocerebellární ataxie*. *Neurologie pro praxi* 2007; 8 (5): 277–282.

DYSTÓNIE A DYSTONICKÉ SYNDRÓMY

MUDr. Matej ŠKORVÁNEK, PhD.

pre Lundbeck Slovensko s.r.o.
vydala Zuzana Čičelová v roku 2015
design a layout © Zuzana Čičelová
tlač: Peter Prekop Print Production

vydanie 1.

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

ISBN 978-80-89434-29-9

MUDr. Katarína Sitárová
MYASTÉNIA GRAVIS

MUDr. Peter Jombík, PhD.
OKULÁRNE VESTIBULÁRNE
EVOKOVANÉ MYOGÉNNE
POTENCIÁLY

MUDr. Marek Sýkora, PhD.
PORUCHY KARDIOVASKULÁRNYCH
REGULÁCIÍ U PACIENTOV S NÁHLOU
CIEVNOU MOZGOVOU PRÍHODOU

MUDr. Janka Surovcová, PhD.
PROTROMBOTICKÉ STAVY
A TROMBÓZY VENÓZNYCH SPLAVOV
A MOZGOVÝCH ŽÍL

MUDr. Karin Gmitterová, PhD.
KOGNITÍVNE PORUCHY PRI
PARKINSONOVEJ CHOROBE

MUDr. Ivana Vachaľová, PhD.
STEREOTAKTICKÁ RÁDIOCHIRURGIA
V LIEČBE INTRAKRANIÁLNYCH
ARTERIOVENÓZNYCH MALFORMÁCIÍ

MUDr. Monika Turčanová Koprušáková, PhD.
URČENIE DOMINANCIE HEMISFÉR
POMOCOU VYBRANÝCH
VÝŠETROVACÍCH METÓD

MUDr. Norbert Leško
AKÚTNÁ LIEČBA ISCHEMICKEJ CIEVNEJ
MOZGOVEJ PRÍHODY

MUDr. Martina Martiníková
STATUS EPILEPTICUS

RNDr. Katarína Lexová Kolejáková, PhD.
MOLEKULÁRNO-GENETICKÁ
DIAGNOSTIKA ALZHEIMEROVEJ
CHOROBY

MUDr. Marianna Vitková
ZÍSKANÉ DEMYELINIZAČNÉ
OCHORENIA CENTRÁLNEHO
NERVOVÉHO SYSTÉMU

MUDr. Michal Kováčik
VÝZNAM KAROTICKEJ
ENDARTEREKTÓMIE V NEUROLÓGII

MUDr. Jana Martinková, PhD.
IMPULZÍVNE A REPETITÍVNE
PORUCHY SPRÁVANIA INDUKOVANÉ
DOPAMINERGNOU TERAPIOU

MUDr. Pavol Šiška
PARANEOPLASTICKÉ NEUROLOGICKÉ
SYNDRÓMY

MUDr. Natália JANKOVIČOVÁ
NEUROGÉNNE DYSFUNKCIE
DOLNÝCH MOČOVÝCH CIEST

MUDr. Matej ŠKORVÁNEK, PhD.
DYSTÓNIE A DYSTONICKÉ SYNDRÓMY



Lundbeck Slovensko
Zvolenská 19
821 09 Bratislava 2

www.lundbeck.com

ISBN 978-80-89434-29-9



9 788089 434299