

Parkinson-kór és Parkinson- szindrómák klinikuma, differenciál diagnosztikája, MR volumetria

Pontszerző továbbképző kurzus
Pécs, 2008.december 2.

Nagy Ferenc

Parkinson-kór epidemiológia

Incidencia:

4,5-19/100.000

Prevalencia:

44,0-780/100.000

50 éves kor után exponenciálisan növekszik:
80év felett, Eur:1000-3000/100.000

Férfi:nő=2:1 (növekszik?)

Mortalitás: 2x-0 (Marras,2005; Response to levodopa related to survival)

Parkinson-kór klinikuma

- **Tremor**

- egyoldali
- 4-6Hz (ess.:5-8Hz,fiz.:8-12,cerebell:2-5)
- nyugalmi
- pill-rolling
- ajakra, állra, av.-ra lokalizálódik
- de szinte soha nincs fejen és a hangon(rekesz)
- akcióra attenuálódik („elég ránézni“)
- „internal shaking“
- néha a poszturális tremor az első tünet (delay)
- Kezdetben 70%-ban van jelen (autopsy proved 100%)

- 10-15%-ban nincs

Parkinson-kór klinikuma

- Rigor
 - Nem sebességfüggő (spasticitás, gegenhalten)
 - EMG hasonló mint akaratlagos aktivitásban
 - Fogaskerék tünet (háttérben tremor)
 - Provokálható (kontralaterális innerváció, korai st.)
 - Tremorral azonos oldali
 - Axilis (antecollis, testtartás)
 - A fájdalmas szenzációk háttere (4-6 évvel a dg. előtt)

Parkinson-kór klinikuma

- **Bradykinesis**

- Tervezés, kivitelezés, végrehajtás, elindítás
- Hypokinesissel azonos mechanizmus
- Repetitív mozgások (és az írás) amplitúdója csökken
- „Blink”, vizsgálat nélkül is látható
- Hypomimia
- „Bloks or freezing”
- „Undersooting”
- Két különböző mozgás együttes végzése
- Dysritmia
- Cortikális eredetű „firing rate” („recruitment by putamen and GP”)
- Mozgások iniciálása sokkal kisebb erővel történik
- Külső stimulusok segítik a gyengült recruitment -et (hang, vizuális inger)

Parkinson-kór klinikuma

- Posturalis instabilitás

- Nem késői tünet, de általában a többi tünet után fejlődik ki
- Több mint két lépés hátra „pull test” után vagy hiányzik
- Diff. dg. (1 év szabály)
- 80 ms latenciájú triceps anticipátoros válasz hiányzik vagy csökkent amplitúdójú
- és megnőtt latenciájú (150 ms)
- PSP-ben a válasz normális!
- Vizuális és vestibuláris propioceptív reflexek organizációja károsodott
- Szimultán kognitív v. motoros teszt rosszabbítja
- Pedunculo-pontin nucleus (PPN) szerepe (DBS javít, Gill, 2005)

Parkinson-kór klinikuma

- Progresszió

- Klinikai fenotípusok:

- tremor domináns: korábbi kezdet, családi halmozódás, lassúbb progresszió

- posturális instabilitás, járászavar: nagyobb hajlam a demenciára, bradykinesziára, malignusabb lefolyás

- Előrehaladottabb életkor prediktora a tünetek súlyosságának

- A két oldali eltérés mértéke gyorsabb progresszióra utal

- Bal oldali kezdett rosszabb progressziót sejtet

Parkinson-kór klinikuma

- Egyéb motoros tünetek
 - Primitív reflexek:
 - Glabella 85%-ban van jelen (szenszitivitás 83%, spec:45%)
 - Palmomentálsi jel 34% (szenz:33%,spec.:90%)
 - Nem korrelál a MMSE pontokkal

Parkinson-kór klinikuma

•Respirátoros zavarok

- Morbiditás és mortalitás fő tényezője
- Obstruktív pattern-rigiditásból adódik
- Inordinált kilégzés
- Felső légzőizmok gyengesége kimutatható
- Off periódus alatti rosszabbodás
- Levodopa kezelésre respirátoros dyskinesia alakulhat ki

Parkinson-kór klinikuma

•Bulbáris tünetek

- Dysarthria, hypophonia, dysphagia, sialorrhoea (social disability)
- Monoton beszéd
- Alacsonyabb nyálprodukción

Parkinson-kór klinikuma

• Neuro-ophthalmologiai tünetek

- „Blink rate” csökkent
- Könnymembrán zavar
- Vizuális hallucinációk
- Csökkent konvergencia (off-ban kettőslátás)
- Ocular pursuit fáradékony (bradykinesia), asszimetria itt is!
De nem rosszabb off-ban.
- Vertikális saccad-ok normálisak (érintettek CBD, PSP,
- SWJ ritka, de freezingre predisponál
- Blepharospasmus, szemnyitási apraxia előfordulhat (0,7% versus 33% PSP-ben!)

Parkinson-kór klinikuma

- Dystonia

- Korai tünet lehet
- Nőkben és fiatal korban gyakoribb
- Levodopa terápia következménye is lehet
- Striatal hand (claw hand-hez hasonló)
- Dropped head (MSA-ban gyakoribb)

Parkinson-kór klinikuma

•Járászavar

- Görnyedt tartás
- Apróléptű, lassú
- Karlengetés elmarad (aszimmetria)
- Nehezített indulás
- Akadály esetén „block”

Parkinson-kórt megkérdőjelező tünetek:

- Levodopa hatástalan
- Nagy dózusú levodopa nem okoz dyskineziát
- Toxin vagy infekció
- Hemiatrophia
- Rest tremor hiánya
- Egyoldali fájdalmas rigiditás
- Myoclonus
- Aszimmetrikus apraxia
- Alien limb
- Kognitív fluktuáció
- Korai hallucinosis
- Levodopa psychosis
- Neuroleptikum érzékenység
- Lefelé tekintési zavar
- Korai elesések
- Pure freezing
- Nyújtott karú merev járás
- Facialis dystonia
- Anterocollis
- Kontraktura
- Laringeal stridor
- Ataxia
- Dysautonomia
- Alsó/vagy felső-motoneuron tünet
- Excessive snoring
- Tartós remisszió
- Stroke

Parkinson-kór klinikuma

• Autonom tünetek

-90%-ban egy vagy több tünet!

- Dysphagia
- Constipáció
- Urinary urgency
- Incontinencia (késői tünet)
- Erectilitás zavara (60%)
- Orthostatikus hypotonia (40%)
- Étkezés utáni hypotonia
- Thermoreguláció zavara
- Dishidrosis

- Szájszárazság
- Konstans pulsus fr.
- Csökkent verejtékezés
- Cardialis sympathetic denervation (MSA-ban intact)

(Multiple System Atrophy) MSA klinikuma

-„Elephant of movement disorders“

-3 MSA elements:

-Dejerin -Thomas (1900) ataxia+ parkinsonizmus (OPCA)

-Shy-Drager (1960) progresszív autonóm tünetek+parkinsonizmus (SDS)

-Eecken (1960) és Adams (1961) Autonóm zavar, cerebelláris tünetek, pyramis tünetek+rigid akinetikus parkinsonizmus: striato-nigralis degeneráció SND

-Graham, Oppenheimer (1969) OPCA, SDS, SDN egy entitás

-Papp tényekkel alátámasztja (1989), hogy az MSA egy önálló entitás, különböző klinikai megjelenéssel

MSA klinikuma

Parkinsonizmus leggyakoribb formája

- MSA-P (össz MSA 80%-a, gyorsabb lefolyás mint MSA-C)
- Kezdet: 50-60 év
- Túlélés: 6-9 év

- Akinesia 83%
- Rigiditás 63%
- Demencia (?)
- Tremor(?) 30-40% (minipolymyoclonus)
 - Pill-rolling 7-9%
 - Lehet aszimmetriás(? ,minoritás)

30-60%-ban jó vagy kiváló válasz levodopára (?)

- Tartósan és 50%-nál nagyobb javulás csak 10%-ban
- Elesés kezdetben 20% (PD=2%), később 70 %

MSA klinikuma

Dystonia (leggyakoribb tünet?)

- Levodopa kezelés előtt 46%, utána még gyakoribb
- Orofacial, platisma: „tetanus like facial distorsion” risus sardonicus



- Inspirátoros stridor 13-43% (éjszaka, (dystonia, paresis?))
 - 69%-ban 4 év alatt megjelenik (tracheostomia)
- Dropped head syndrome (nem csak MSA-ban)

MSA klinikuma

Autonom dysfunctio

Genotourinalis, cardiovascular, gastrointestinal, terhmereguláció,

Kezdetben 41%

Később 97%

Vizelési zavar:

Első tünetek egyike (90%)

Retencio 8%, incontinenca 63%, éjszakai gyakori vizelés 79%, urgency 74%

Cardiovascularis:

Orthostatic hypotension 43-68% (korai tünet)

Syncope 20%

Gastrointestinalis: 67%

Sphincter (anal) dysfunctio

Dysphagia

MSA klinikuma

Cerebelláris tünetek:

MSA-C (össz MSA 20%-a)

50%-ban

Kinetikus tremor

Járási ataxia 47%,

Dysarthria 49%

Oculomotoros tünetek 23% (SWJ,ocular dysmetria,
smooth pursuit)

Pyramis tünetek:

Késői tünet

Hyperreflexia 46%

Babinski 41%

MSA klinikuma

Alvászavar 70%-ban

- Sleep fragmentation 53%

- REM zavar 47%

- Insomnia 20%

- Stridor 20%

- RLS 12%

Snoring 72%

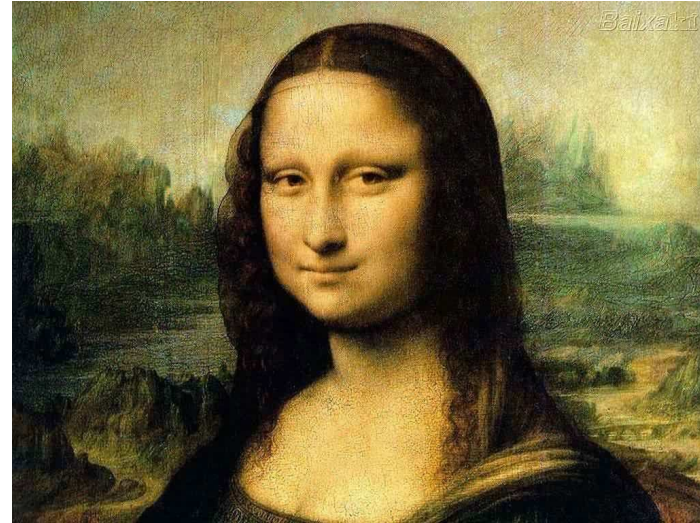
MSA terápia

A progresszió refrakter minden th.-ra

- L dopa (50% response, nyak, arc dystonia gyakori)
- Anticholinerg szerek hatástalanok
- Botox (Blepharospasm)
- DBS (4 eset, javultak,2003)
- Gabapentin (overactiv hólyagra hatékony)
- Éjszaka félig ülő helyzetben alvás

Progresszív Szupranukleáris Parézis (PSP) Steel-Richardson-Olszewski sz

Fixált 'Mona Lisa' tekintet
0-4/min blink rate
Fej hátra feszítve, hangja halk
'Drunken sailor' járás
Hátra dőlési tendencia
„Messy-tie sign”
Lassú válaszok (bradyphrenia)
Parkinsonizmus 2-6%-a
Incinecia: 0,4-1,1/100.000
Prevalencia: 1,3-14,3 (55 év felett, Francia Antillák)
Nő:féfi=1:1



PSP klinikuma

Kezdet 60-65év, 40 éves kor előtti esetet nem írtak le

Gyorsan progrediál

Túlélés: 6 év (dg. után 3-4 év, pneumonia 65%-ban)

Kezdeti elesés: 97%

Beszédzavar: 97% (1 év)

Nyelészavar 97% (2 év)

SWJ, OEA,

Bradykinesia (95%)

Retrocollis, tarkókööttség

Tremor 20% (posturális), „pill rolling” atípusos!

Homlokon vertikális dystoniás redők („reptilian stare”)

Glabella reflex 92%

Személyiség változás

Apathia, anhedonia, irritábilítás

Depresszió (20%?)

REM zavar ritkább (mint a synucleinopáthiában)



PSP klinikuma

Misdiagnosisok: CBD, MSA, DLBD (70%)

PD, Alzheimer, egyensúlyzavar, stroke, depresszió (tremor, psychosis, dementia, aszimmetria)

Típusos esetben:

Az első évben tartási instabilitás (hátra dőlés)

Supranucleáris tekintés bénulás (az elején a VOR működik!)

Atípusos phenotípusok:

Pure akinesia

Súlyos demencia

Egyoldali végtag dystonia vagy apraxia

Kifejezett tremor

Palatal myoclonus

PSP diagnózisa

Gyorsabb progresszió a beszédben,
figyelemben fonémiás és szemantikus fluenciában
mint MSA-P és PD-ben

MRI: midbrain átmérő kisebb mint 17mm

T2 signal növekedés a mesencephalonban, nucleus
rubens, globus pallidusban

MR volumetria:

PET : értéke kérdéses

PSP terápia

Nyelészavar: PEG

OEA, retrocollis, orofacial dystonia: Botox

Műkönny

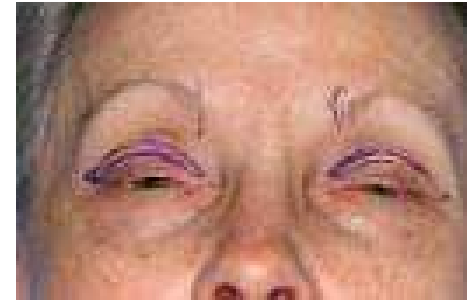
Antidepresszáns: TC

L dopa: mérsékelt hatás, több mint 50%-ban mellékhatás

Amantadine: az esetek 15%-ban hatékony

Cholinerg szerek: enyhe javulás

Transcarniális mágnesis stim, ECT, Pallidotomia: ellentmondó eredmények



Corticobasal degeneráció CBD

*(corticodentatonigral degenegáció (Parkinson és Charcot 1817
Gibb 1989 CBD)*

Tauopathiák:

CBD
FTDP-17,
Pick's betegség
PSP
ALS-parkinsonism-dementia complex
Argyrophylic grain disease (AGD)

α -synucleionpáthiák:

PD
LBD
MSA

CBD klinikum

Nincs epidemiológiai adat

Demenciák között 10-20%

Kezdet: 63 év (legfiatalabb 37 éves volt)

Apraxia

Corticális szenoros zavar

Demencia (gyakran az első tünet)

Basalis ganglion tünetek

bradykinesia/akinesia

rigiditás

dystonia

posurális instabilitás

athetosis

oroligual dyskinesia

aktiós/posturális tremor

Corticális tünetek:

szenoros kiesés

apraxia

alien limb

frontális tünetek

dysphasia

myoclonus

CBD klinikum

Aluldiagnosztizált

Típusos CBD:

- Végtag dystonia (alsó-felső 50-50%)
- Aszimmetrikus parkinsonizmus (később szimmetrikus!)
- Apraxia
- Járás és egyensúlyzavar hiánya (később kialakul)
- Frontális típ. demencia (kezdetben hiányozhat)

CBD klinikuma

Motoros tünetek (1):

- Végtag ügyetlenség
- Aszimmetria
- Progresszív
- Bradykinesia/akinesia/rigiditás
- Nincs levodopa válasz (30% az elején mérsékelten reagál)
- Apraxia (ideátoros)

Fentiek az első 3 évben 90%-ban jelen vannak

CBD klinikuma

Motoros tünetek (2):

- Instabilitás, járászavar, beszédzavar szintén előfordulhat már az elején
- Tremor gyorsabb mint PD-ben, (6-8Hz),irregulárisabb
- Myoclonus gyakori (50%)
nehéz észrevenni a tremor miatt („superimposed“)
az érintett végtagon kifejezettebb
Stimulálható(akcióra,hang, szenzoros)
- Dystonia 40-70%-ban, 40%-ban fájdalmas
A kéz és a felkar hajlított tartásban
- Szemmozgászavar lehet, de különbözik PSP-től

CBD klinikuma

„Alien limb phenomen”

Nem ismeri fel a beteg saját végtagját, ha nem látja, miközben a végtagban akaratlan mozgás észlelhető.

A mozgási automatizmusokat végző végtagját egy tőle független tárgynak érzékeli.

Diffuz corticalis Lewy-test-betegség (DCLB)

- Okazaki 1961
- Szövettan: Lewy testek az agykéregben, agytörzsben, gerincvelőben
- Alzheimer demencia után a leggyakoribb primer demencia
- Alaptünetek:
 1. Parkinson szindróma motoros tünetei (75%)
 2. Progresszív, ingadozó szellemi hanyatlás (80%)
 3. Vizualis hallucinációk (80%)
- A diagnózist támogató tünetek:
 - extrém neuroleptikus érzékenység, (50%)
 - levodopa hatástalansága, (50%)
 - ortostaticus hypotensio,
 - rendszeres téveszmék, pszichosis,
 - átmeneti hypnoid tudatzavar

Diffuz corticalis Lewy-test-betegség DLB

(DCLB, DBL, DLBD, DCLB, SDLT)

Prevalencia: nincs adat

22%-a az összes demenciának

85 év felett 5%!

Kezdet: 75 év (10 évvel később mint PD)

Évente 10%-os rosszabbodás a cognitív teljesítményben

DLB klinikuma (1)

Memoria, megnevezés relatíve (AD) megtartott

Vizuális tesztek, figyelem, verbális fluencia rosszabb mint AD

Cognitív fluktuáció 70%-ban (Figyelem, éberség percek, órák, napok)
(„Egy pszichológusi vizsgálat nem vizsgálat”)

Előrehaladott állapotban már nem különbözik az AD-től!

Recurrentis Visualis hallucináció 80%-ban, gyakran már az elején
(más D-ban is lehet!)

Pontos leírás az alakokról, emóciók provokálják,
van (némi) rálátásuk az látomások irrealitására (visuospatial+attention de

20%-ban auditoros hallucinózis

Intenzív nappali alvás, éjszakai nyugtalanság

Fluctuáló tudatzavar

Apatia (depresszió?)

DLB klinikuma (2)

Extrapyramidális tünetek:

50%-ban az elején, 75%-ban később
 $\frac{1}{4}$ -ben nincs parkinsonos tünet!

Évi 10%-os UPDRS rosszabbodás

Valamennyi autonóm tünet jellegzetes

Elesések, incontinenca

MR: m. temporalis lebeny, hippocampus relatíve megkímélt!

DLB kezelése (1)

Nagy kihívás

Polypragmazia megengedett

„Of-licence”, „Cost-benefit”

Levodopa 50%-ban hatékony (csökken a hatékonysága, lassan emelve a dózist)

No anticholinergics!!!(minden psychés tünetet rosszabbít)

No dopaminergs, amantadin, MAO gátló !

Cholinesterase inhibitors:

Hatékonyak minden psychés és cognitív tünetre

Nagyobb mértékben mind AD-ben

Extapyramidális tüneteken is jelentősen javít!

Abbahagyása reverz hatással jár

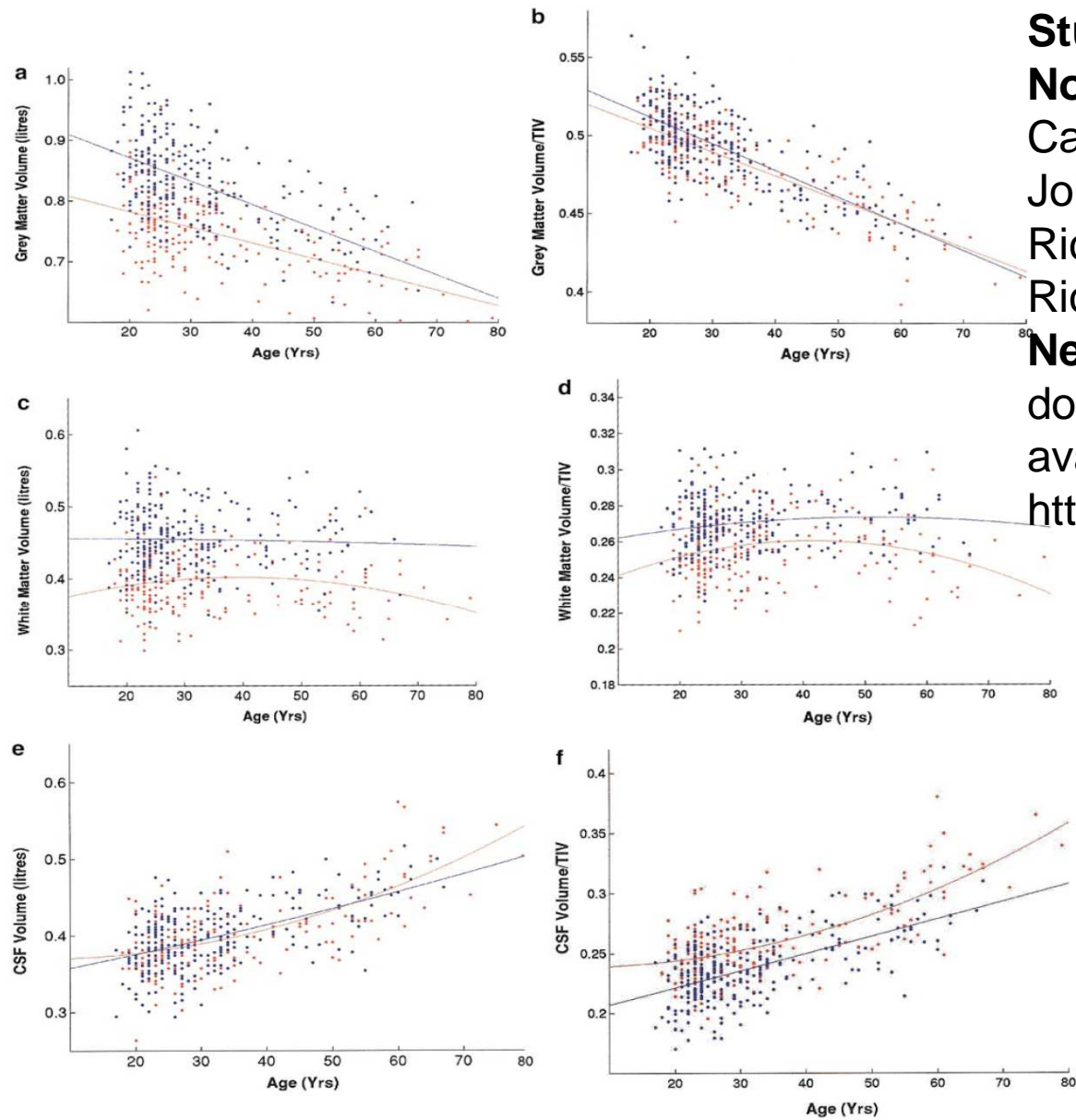
Alkalmazása esetén első évben javulás, további 2 évig nincs szignifikáns rosszabbodás

DLB kezelése (2)

Antipsychotikumok:

50%-ban van (csak?) adverz reakció

Qietapine , clozapine, aripiprazole -ra kisebb a kóros szenzitivitás,
de az evidencia még hiányzik



A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains

Catriona D. Good,* Ingrid S. Johnsrude,† John Ashburner,* Richard Karl J. Friston,* and Richard S. J. Frackowiak*

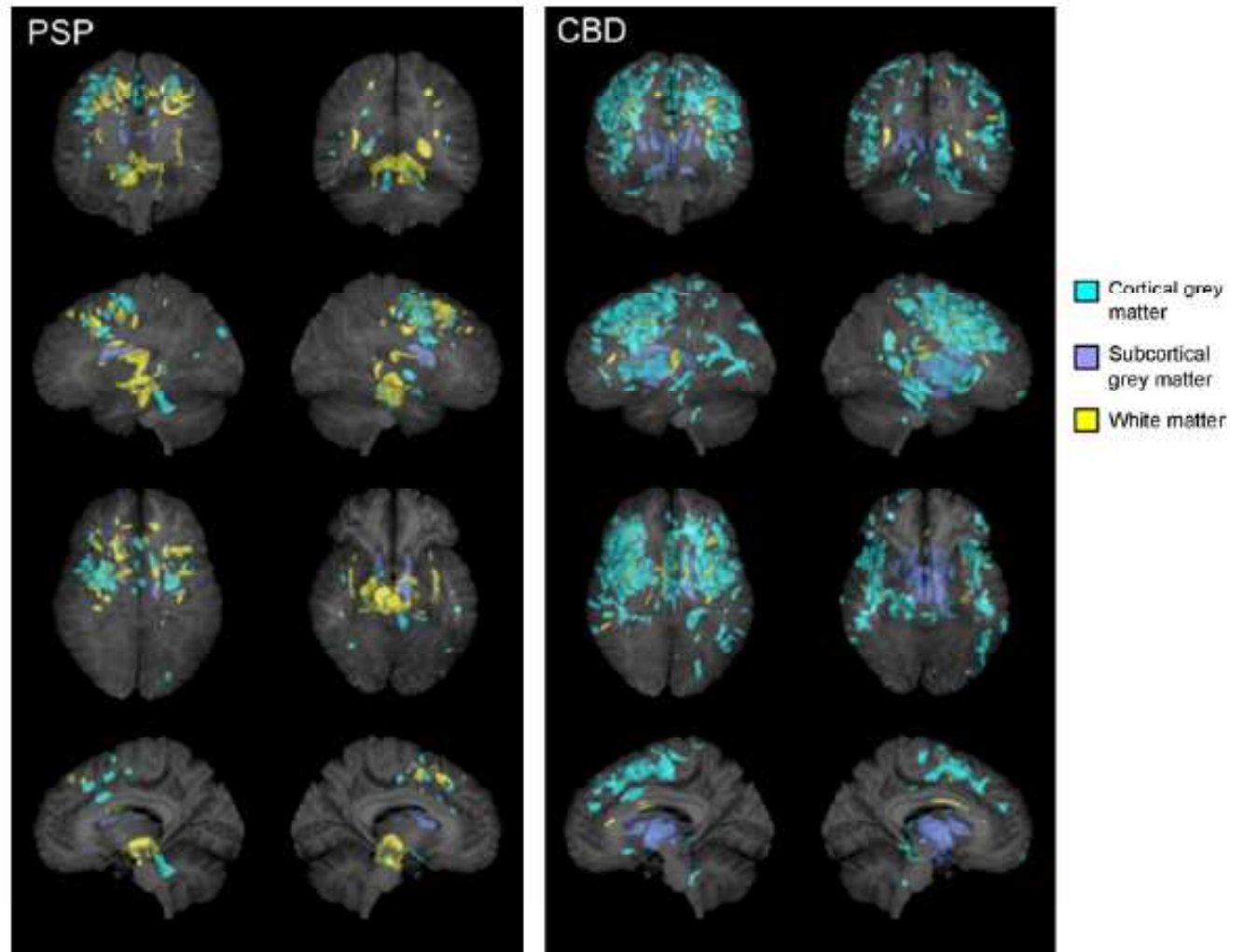
NeuroImage 14, 21–36 (2001)

doi:10.1006/nimg.2001.0786,

available online at

<http://www.idealibrary.com> on

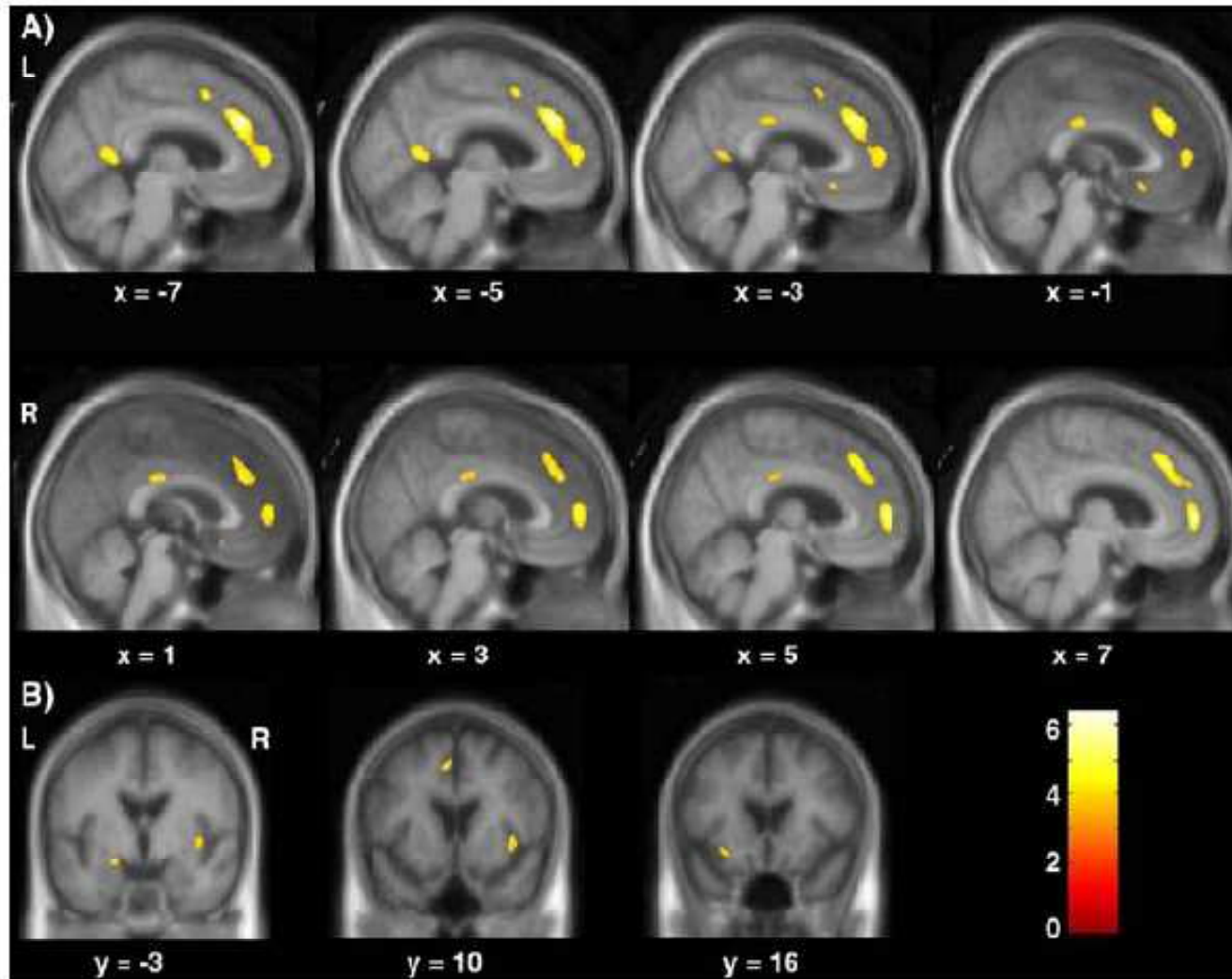
3D renders showing the patterns of grey (shown in blue) and white (shown in yellow) matter atrophy in subjects with pathologically confirmed CBD and PSP compared to controls ($p < 0.001$, uncorrected for multiple comparisons). Subcortical grey matter has been highlighted in dark blue. All regions of atrophy are shown as transparency renders on a surface projection of the brain.



Voxel-based morphometry in autopsy proven PSP and CBD

FrontoTemporalisDementia

S.M. Brambati et al. / NeuroImage 35 (2007) 998–1003



Representative sagittal (A) and coronal (B) slices showing progression of gray matter contraction over 1-year period in FTD relative to controls. The results are superimposed on the study-specific anatomical template. The threshold for display is $p < 0.001$ uncorrected.

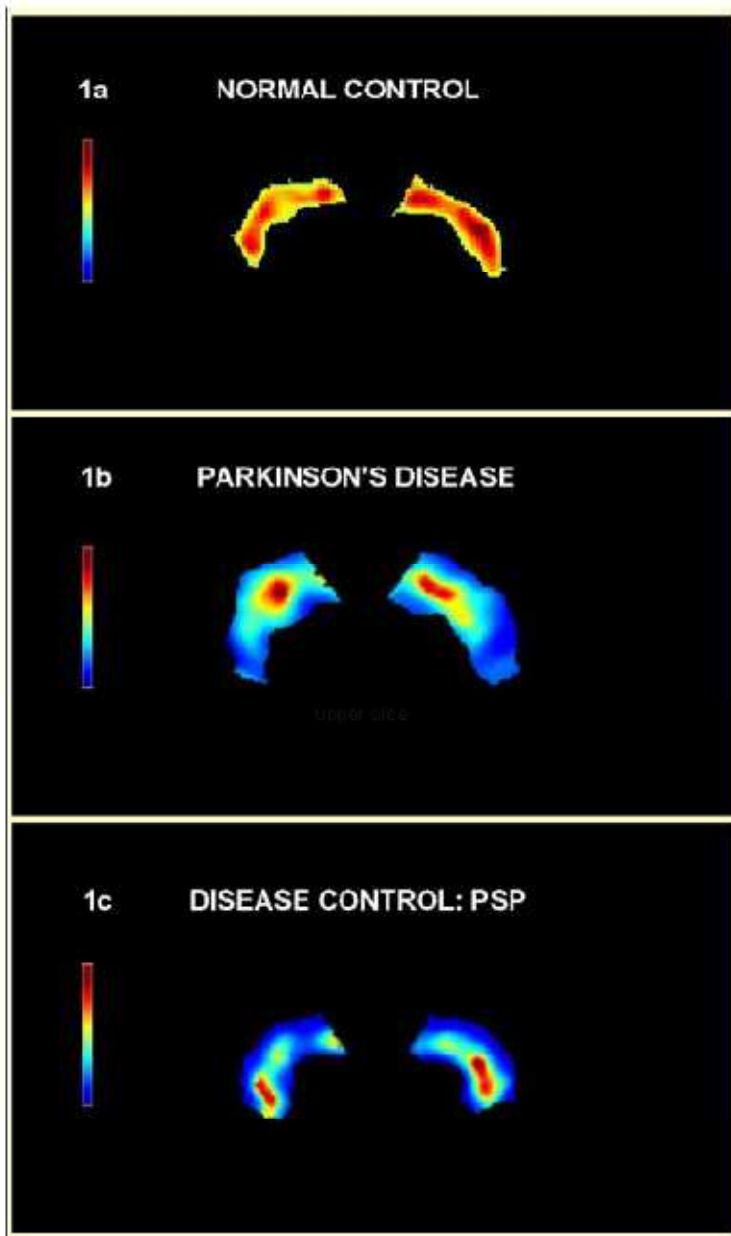


Fig. 1. The substantia nigra pars compacta (SN_c) expressed as a segmented ratio image, R' . Radiological convention is used for left and right. Three subjects are shown: normal control subject (a); patient with PD (b); disease control, a patient with PSP (c).

Technical Report MRI correlates of pathology in parkinsonism: segmented inversion recovery ratio imaging (SIRRM)

Michael Hutchinson,^{a,b,*} Ulrich Raff,^c and
Sergey Lebedev^d

^a Department of Neurology, New York
University School of Medicine, New York,
NY, USA

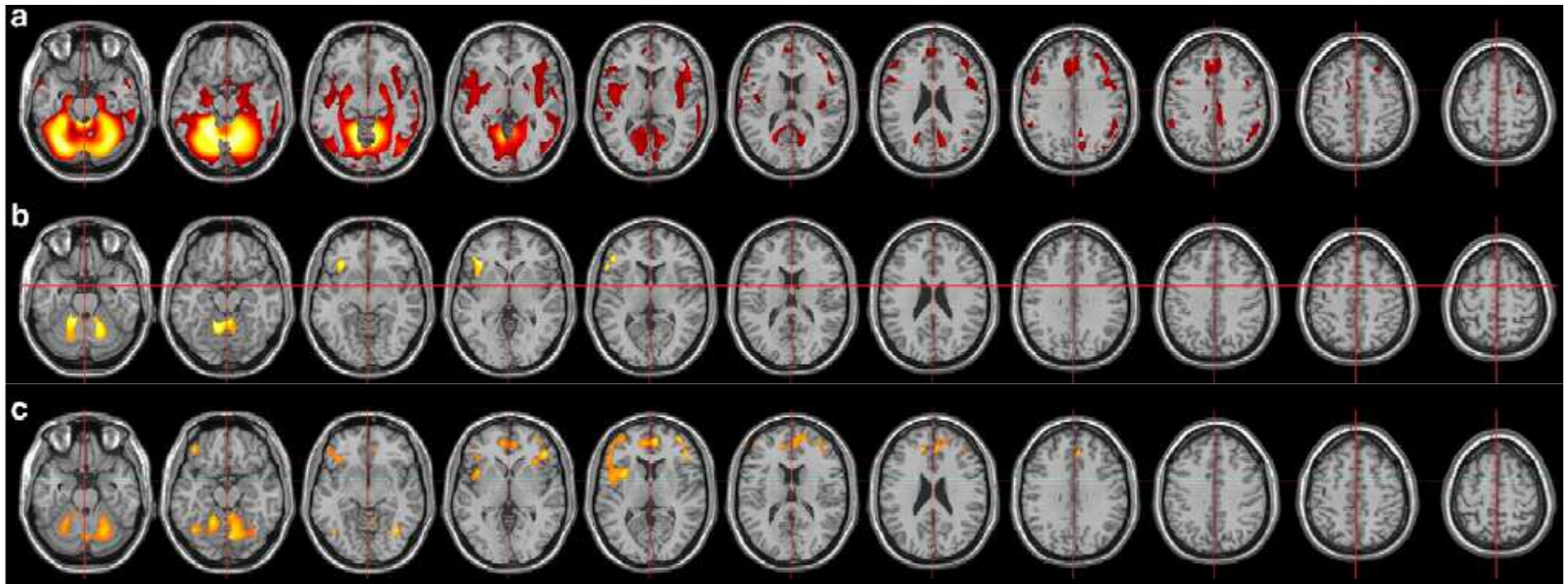
^b Department of Radiology, New York
University School of Medicine, New York,
NY, USA

^c Department of Physics, University of
Santiago, Chile

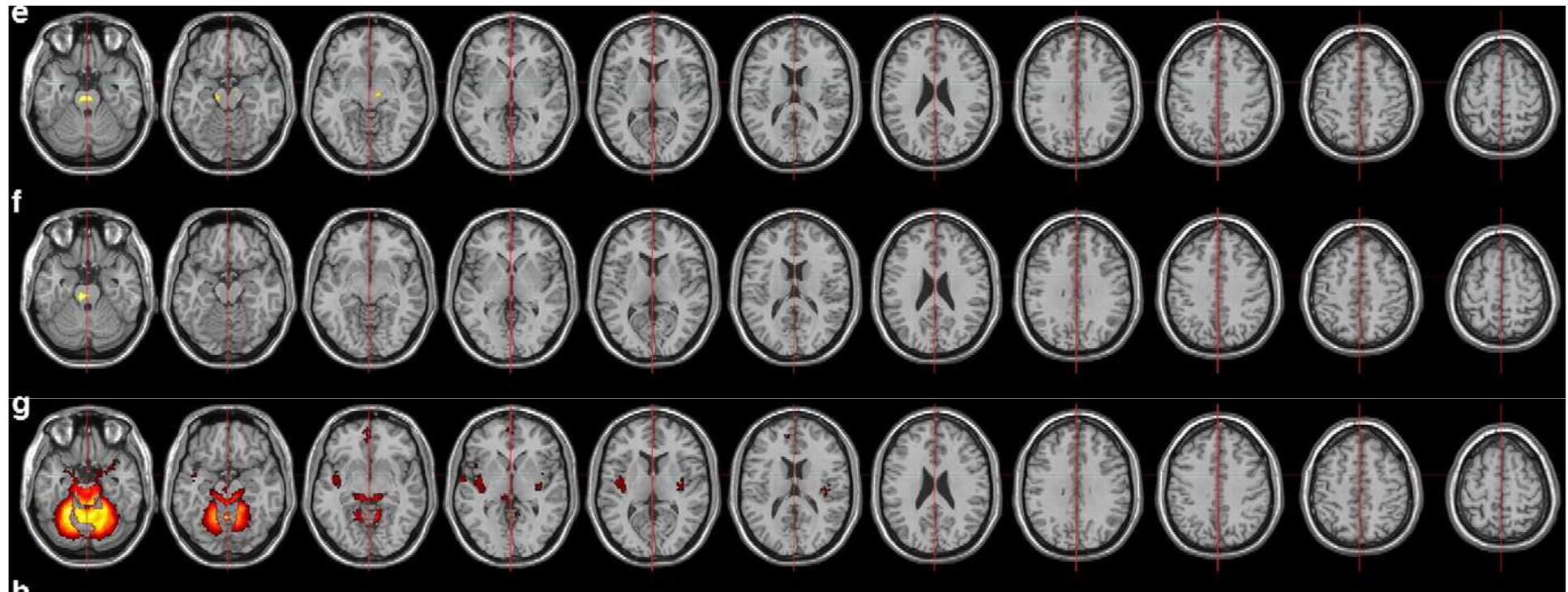
^d Department of Psychiatry, New York
University School of Medicine, New York,
NY, USA

accepted 22 July 2003
NeuroImage 20 (2003)
1899–1902

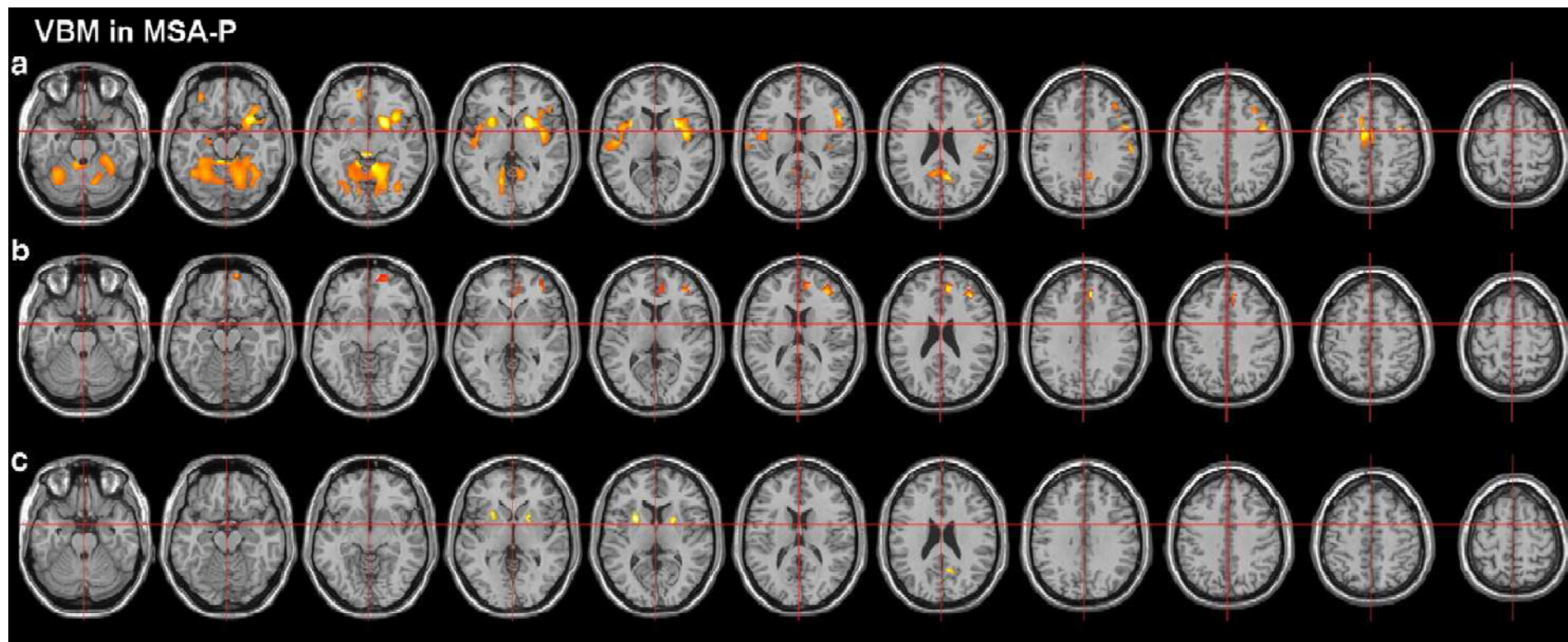
MSA-c VBM



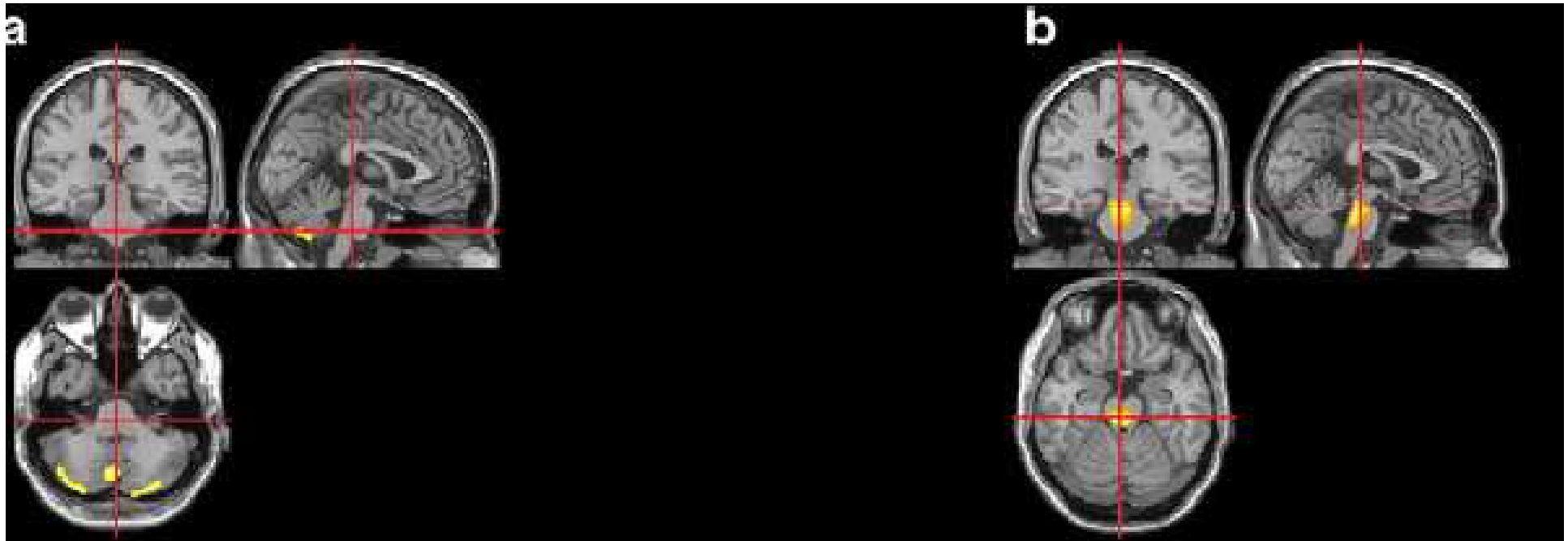
- (a) gray matter loss
- (b) correlation of gray matter loss with disease duration
- (c) correlation of gray matter loss with disease stage



- (d) white matter loss
- (e) correlation of white matter loss with disease duration
- (f) correlation of white matter loss with disease stage



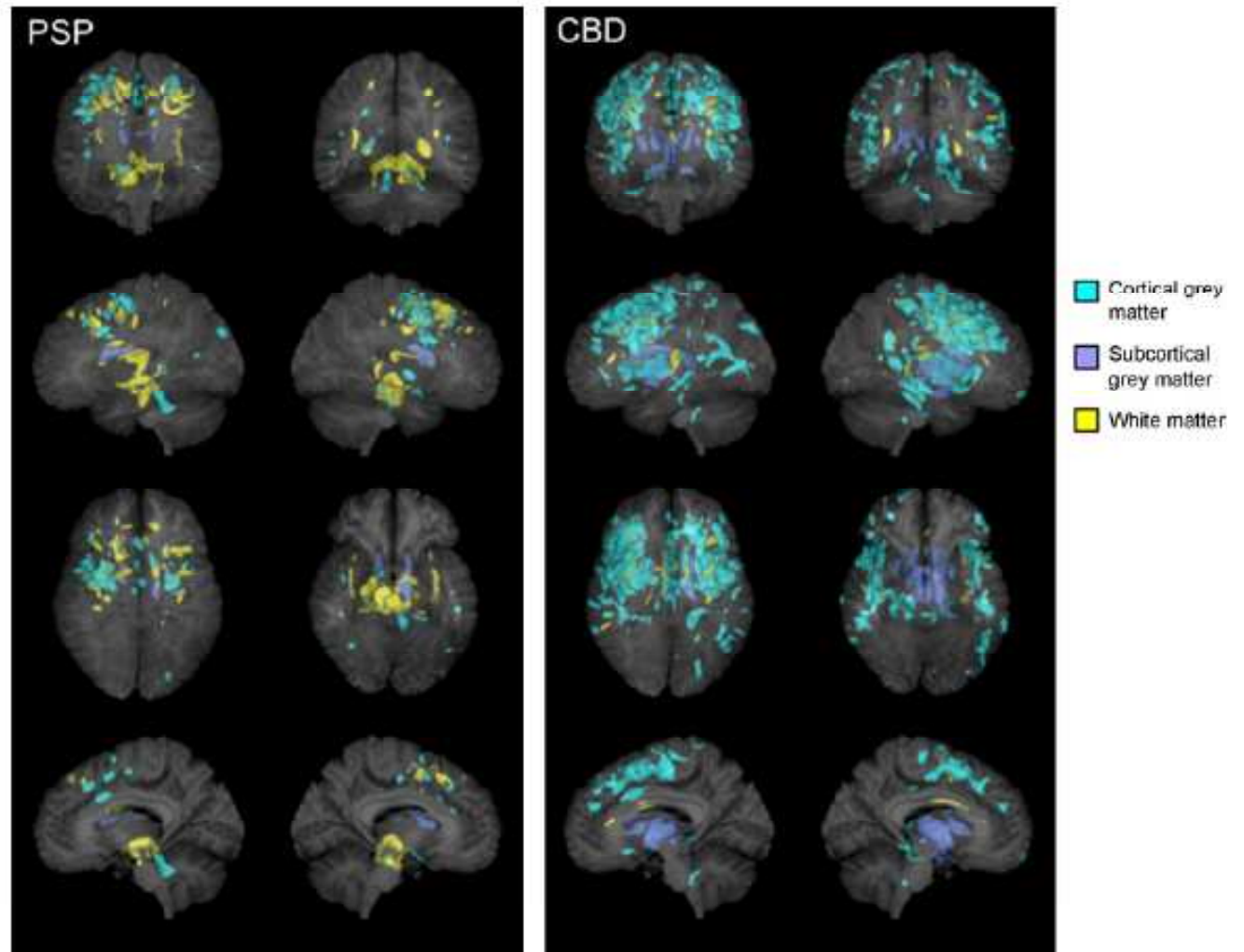
- (a) gray matter loss
- (b) correlation of gray matter loss with disease stage
- (c) increase of white matter.



The images display regions with more pronounced changes in MSA-C (n=32) than in MSA-P (n=16) .

- (a) gray matter loss
- (b) white matter loss

3D renders showing the patterns of grey (shown in blue) and white (shown in yellow) matter atrophy in subjects with pathologically confirmed CBD and PSP compared to controls ($p < 0.001$, uncorrected for multiple comparisons). Subcortical grey matter has been highlighted in dark blue. All regions of atrophy are shown as transparency renders on a surface projection of the brain.



Voxel-based morphometry in autopsy proven PSP and CBD

