

MYOKLONUS – SROVNÁNÍ ÚČINNOSTI LÉČBY PODLE TYPU OVLIVNĚNÝCH NEUROTRANSMITEROVÝCH SYSTÉMŮ

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.¹, MUDr. Miroslava Muchová², doc. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.^{1*},
prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.¹

¹Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

*Současné pracoviště: Neurologická klinika FN UP, Olomouc

²Rehabilitační oddělení FN, Brno

Úvod: Myoklonus je krátký, úderný mimovolný pohyb, způsobený svalovou kontrakcí (pozitivní myoklonus) nebo inhibicí (negativní myoklonus). Vyskytuje se fyziologicky nebo v rámci různých neurologických onemocnění, vzácněji jako samostatná nozologická jednotka (esenciální myoklonus). Diagnostika myoklonu je založena především na klinickém neurologickém vyšetření, neurofyziologických vyšetřeních a pomocných zobrazovacích metodách. Terapeuticky se užívá celá řada léků ovlivňujících neurotransmiterové systémy, jejichž postižení se předpokládá v patofyziologii myoklonu.

Materiál, metodika: V letech 1993–2002 bylo v Centru pro abnormní pohyby a parkinsonismus Brno vyšetřeno a léčeno 29 pacientů s různým typem myoklonu. Pacienti byli komplexně vyšetřeni klinicky a paraklinicky (CT nebo MR vyšetření mozku a míchy), dále podstoupili neurofyziologické vyšetření (somatosenzorické evokované potenciály, dlouholatenční (long-loop) reflex, polygrafické vyšetření, zpětné zprůměrnění EEG aj.). Podle různých typů myoklonu byla zahájena léčba; nejčastěji byly užívány klonazepam, baklofen, valproát, primidon, diazepam, piracetam, biperiden, trifenidyl. Účinnost léků byla hodnocena klinickým neurologickým vyšetřením a sebehodnocením pacienta. Výsledky byly statisticky vyhodnoceny párovým t-testem a X2 testem.

Výsledky: Nejúčinnější lék v terapii myoklonu byl klonazepam. Byla prokázána vyšší účinnost léků ovlivňujících gabaergní systém ve srovnání s anticholinergiky nebo dopaminergní léčbou.

Závěr: Léky potencující gabaergní aktivitu ovlivněním GABA-A receptorů lze považovat za léky první volby v léčbě myoklonu.

Klíčová slova: myoklonus, léčba, neurofyziologie, GABA-A receptory.

Klíčové slova MeSH: myoklonia – farmakoterapia, patofyziologie; neurofyziologie; receptory GABA-A.

Neurol. prax, 2006, roč. 7 (1): 46–48

Úvod

Myoklonus je krátký, úderný mimovolný pohyb, způsobený svalovou kontrakcí (pozitivní myoklonus) nebo inhibicí (negativní myoklonus). Myoklonus je jedním z nejčastějších mimovolných pohybů vyskytujících se u řady onemocnění centrálního nervového systému. Myoklonus klasifikujeme z hlediska etiopatogenetického na myoklonus fyziologický u zdravých jedinců (např. při spánku, před usnutím), esenciální (hereditární – autozomálně dominantní přenos, sporadický), epileptický (epilepsia partialis continua, izolované myoklonické záchvaty, fotosenzitivní myoklonus, myoklonické absence u petit mal či u dětské myoklonické epilepsie) a symptomaticky (sekundární myoklonus, např. u střádavých onemocnění, spinocerebelárních ataxií, demencí, infekčních a postinfekčních nemocí, metabolických onemocnění – hypertyreóza, jaterní selhání, toxických encefalopatií, fokálního postižení CNS – např. v důsledku mozkové příhody nebo traumatu, malabsorpčních stavů, paraneoplastických syndromů) (2). Z hlediska patofyziologického dělíme myoklonus na kortikální, subkortikální, spinální a další typy. Diagnostika myoklonu je založena především na klinickém ná-

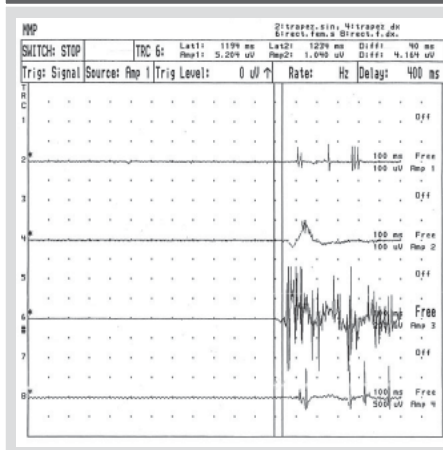
lezu (v jaké lokalizaci se myoklonus vyskytuje, jeho frekvence, šíření, vyvolávající příčina, trvání, intenzita apod.). Dnes se v jeho klasifikaci neobejdeme bez neurofyziologických vyšetření, které přesně určí bližší charakteristiky myoklonu (např. časový vztah mezi jednotlivými záchvaty). Z neurofyziologických vyšetření se nejčastěji užívají polygrafie (povrchová, jehlová), polygrafie EEG-EMG, dlouholatenční (long loop nebo C-reflex, metoda zpětného zprůměrnění EEG (tzv. jerk locked back-averaging), somatosenzorické evokované potenciály, transkraniální magnetická stimulace.

Povrchová polygrafie vychází z předpokladu, že každý abnormní pohyb je možné snímat. Výběr snímaných svalů se děje podle typu a lokalizace abnormního pohybu. Vyšetřující sleduje vztahy mezi svalovými skupinami agonistů a antagonistů (např. flexory a extenzory předloktí a ruky, šíření abnormního pohybu, jeho frekvenci, synchronicitu). Ke snímání lze použít 2 a více kanálů, lépe vyšší počet k vyšší výtěžnosti vyšetření (4 a více). U myoklonických syndromů polygrafické vyšetření napomáhá ke stanovení vzorce postižení, sleduje časový vztah mezi jednotlivými záchvaty v různých

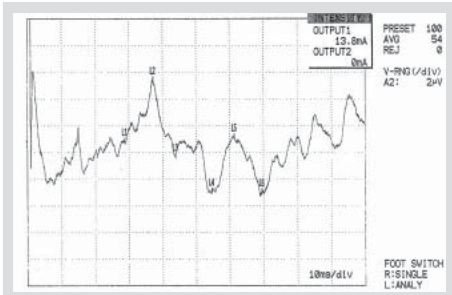
svalových skupinách, šíření myoklonu např. z faciální a cervikální oblasti do distálně uložených svalových skupin u kortikálního nebo kmenového myoklonu (obrázek 1).

Long loop reflex vyvoláme elektrickou nebo mechanickou stimulací smíšeného periferního nervu

Obrázek 1. Polygrafické vyšetření povrchovými elektrodami u pacienta se segmentálním typem myoklonu. 1. kanál: m. trapezius l.sin., 2. kanál: m. trapezius l.dx., 3. kanál: m. rectus femoris l. sin., 4. kanál: m. rectus femoris l.dx



Obrázek 1. Ukázka C- reflexu u pacientky se segmentálním míšním myoklonem. L2 označuje vrchol long-loop reflexu. Elektrická stimulace n. medianus v oblasti zápěstí, snímání povrchovou elektrodou z m. deltoideus l.sin. kontralaterálně k stimulaci. Sval v klidovém stavu. Časová základna: 10ms/dílek, zprůměrněno 54 elektrických impulzů

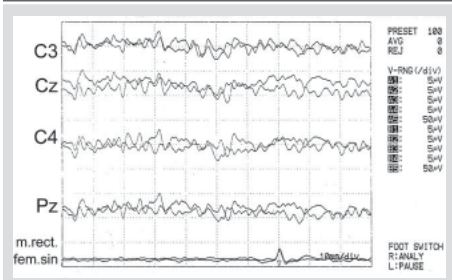


(obrázek 2). Dochází k reflexní odpovědi relativně vzdálených svalů (ve vztahu k místu stimulace). Odpověď můžeme usnadnit tonickou volní kontrakcí vyšetřovaného svalu. U myoklonických syndromů lze odpověď snímat i v klidovém svalu (zde hovoříme o tzv. C-reflexu) (5).

Metoda zpětného zprůměrnění slouží k detekci EEG výbojů, které konstantně předcházejí mimovolnímu pohybu (obrázek 3). Hodí se nejvíce k diagnostice a diferenciální diagnostice různých druhů myoklonických syndromů. K snímání EEG záznamu se užívají miskovité elektrody rozmístěné na skalpu dle systému 10–20, paralelně s EEG záznamem je snímána abnormální myoklonická aktivita z břiška svalu, který slouží jako trigger (spouštěč) záznamu. Většinou stačí snímat EEG signál z vertexu (Cz) a 1–2 kontralaterálních EEG svodů k svalovému triggeru (většinou C3+ nebo C4+) (obrázek 3). Je nutné zdůraznit nastavení vhodné časové základny a konstanty k získání validních, reprodukovatelných výsledků (bližší popis klasifikace myoklonu a neurofyzilogických metod přesahuje zaměření článku, odkazují na příslušnou literaturu – 1, 5).

V poslední řadě nám zobrazovací vyšetření (CT, MR) mozku a míchy pomohou odlišit sympto-

Obrázek 1. Ukázka EEG-EMG polygrafie (jerked locked back averaging) u pacientky se segmentálním míšním myoklonem. EEG signál snímán ze skalpových elektrod C3, C4, Cz, Pz, EMG z levého m. rectus femoris. Časová základna 10ms/dílek. Nevidíme žádnou konstantní EEG aktivitu předcházející EMG záchvat, neprokazujeme kortikální původ myoklonu. Zprůměrněno 50 svalových záchvatů



matické typy myoklonu. Terapeuticky se užívá celá řada léků ovlivňujících neurotransmiterové systémy, jejichž postižení se předpokládá v patofyziologii myoklonu. Nejčastěji se užívají léky ovlivňující GABAergní a dopaminergní systém, anticholinergika, nootropika, někteří autoři hovoří o úspěšném použití lokálních aplikací botulotoxinu k potlačení výrazných myoklonických záchvatů.

Často pacienti s myoklonickým syndromem užívají různou léčbu v různých kombinacích, více či méně úspěšnou. V naší retrospektivní studii jsme sledovali účinnost různých léků na jednotlivé typy myoklonických syndromů.

Materiál a metodika

V letech 1993–2002 bylo v Centru pro abnormní pohyby a parkinsonismus Brno vyšetřeno a léčeno celkem 29 pacientů (11 žen, 18 mužů) s různým typem myoklonu, který byl jediným neurologickým příznakem. Základní charakteristika souboru: průměrný věk pacientu 45,8±21,3 roku, průměrný věk vzniku onemocnění 30,3±13,5 roku, průměrná doba trvání onemocnění 14,7±8,9 roku. Všichni pacienti byli komplexně vyšetřeni klinicky a paraklinicky (CT nebo MR vyšetření mozku a míchy), dále podstoupili neurofyzilogické vyšetření (somatosenzorické evokované potenciály n. medianus a n. tibialis, vyšetření dlouholatentního reflexu (C-reflexu), polygrafické vyšetření povrchovými elektrodami ke stanovení vzorce postižení, časového vztahu mezi jednotlivými záchvaty v různých svalových skupinách, šíření myoklonu např. z faciální a cervikální oblasti do distálně uložených svalových skupin u kortikálního nebo kmenového myoklonu, zpětné zprůměrnění EEG (jerk-locked back averaging) k detekci EEG výbojů konstantně předcházejících myoklonus a EEG-EMG polygrafie. U některých pacientů byla provedena transkraniální magnetická stimulace (TMS) ke zjištění excitability motorického kortexu – stanoven motorický práh, latence, amplituda motorického evokovaného potenciálu, intrakortikální inhibice

a facilitace. Na základě klinického nálezu a nálezu pomocných vyšetřovacích metod pak byl stanoven typ myoklonu (kortikální 2 pacienti, subkortikální 1 pacient, propriospinální 12 pacientů, segmentální u 11 pacientů, multifokální 3 pacienti) a zahájena léčba. Esenciální myoklonus se v našem souboru nevyskytoval. Nejčastěji byly užívány klonazepam, baklofen, valproát, primidon, diazepam, piracetam, L-DOPA, biperiden a trihexyphenidyl, u třech pacientů byl lokálně aplikován botulotoxin ke zmírnění rozsahu myoklonu. Naš soubor tvoří pacienti, kteří užívali léky postupně, ne v lékových kombinacích. Účinnost léků s různým mechanismem působení byla hodnocena klinickým neurologickým vyšetřením a sebehodnocením pacienta s odstupem nejméně 3 měsíců od nasazení preparátu. Dále bylo zhodnoceno terapeutické ovlivnění jednotlivých skupin myoklonů. Účinnost léčby byla hodnocena 3 stupni:

1. dobrý efekt (vymizení a nebo výrazná redukce záchvatů dle objektivního hodnocení lékaře i subjektivního hodnocení pacienta)
2. střední efekt (objektivní i subjektivní redukce záchvatů, jejich přetrvávání však bylo hodnoceno lékařem i pacientem jako významné)
3. neúčinný (bez ovlivnění záchvatů nebo ovlivnění nebylo pro pacienta významné).

Výsledný stupeň účinnosti léčby pro každého jednotlivého pacienta byl dán na základě průměru stupňů dle hodnocení lékaře a pacienta, ve všech případech, s jednou výjimkou, kdy byl rozdíl 1 stupně a byl vzat v úvahu průměr), se hodnocení obou stran (lékaře i pacienta) shodovalo. Výsledky byly statisticky vyhodnoceny párovým t-testem a X2 testem.

Výsledky

Výsledky jsou uvedeny v tabulkách 1–4.

Z uvedených tabulek a čísel vyplývá, že nejlépe terapeuticky ovlivnitelný byl segmentální typ myoklonu, naopak nejhůře myoklonus propriospinální.

Tabulka 1. Účinnost jednotlivých léků podle stupňů účinnosti v celém souboru pacientů

název léku	účinnost	SD	počet pacientů užívajících lék
klonazepam	1,81	0,75	20
diazepam	2,0	1,0	3
baklofen	2,0	0,77	13
primidon	1,8	0,44	5
valproát	2,1	0,73	11
karbamazepin	2,4	0,54	5
piracetam	2,5	0,54	6
biperiden	2,33	0,57	3
trihexyphenidyl	3,0	0,0	3
Botulotoxin	1,6	0,57	3
L-DOPA	3,0	0,0	3

Tabuľka 2. Srovnání účinnosti jednotlivých léků v celém souboru pacientů

t-test:
klonazepam > piracetam (na 5 % hladině významnosti)
klonazepam > trihexyphenidyl (na 1 % hladině významnosti)
primidon > piracetam (na 5 % hladině významnosti)
primidon > trihexyphenidyl (na 0,5 % hladině významnosti)
baklofen > trihexyphenidyl (na 5 % hladině významnosti)
botulotoxin > trihexyphenidyl (na 1,5 % hladině významnosti)
X2 – test:
na 2,5 % hladině významnosti je účinný klonazepam a primidon
na 10 % hladině významnosti je účinný valproát a karbamazepin
na 5 % hladině významnosti je zcela neúčinný trihexyphenidyl

Tabuľka 3. Účinnost jednotlivých léků podle stupně účinnosti dle patofyziologické etiologie myoklonu

název léku	segmentální	propriospinální	kortikální	multifokální
klonazepam	1,75	2,0	2,5	1,33
diazepam	1,5	3,0	-	-
baklofen	1,8	2,33	2,0	3,0
primidon	2,0	1,0	2,0	-
valproát	2,0	2,67	2,0	2,0
karmabazepin	2,25	3,0	-	-
piracetam	2,0	3,0	2,0	3,0
biperiden	2,0	3,0	-	3,0
trihexyphenidyl	3,0	3,0	-	3,0
botulotoxin	1,5	2,0	-	-
L-DOPA	3,0	-	-	3,0

Nejúčinnější lék v terapii myoklonu byl klonazepam. Byla prokázána vyšší účinnost léků ovlivňujících gabaergní systém ve srovnání s anticholinergiky nebo dopaminergní léčbou (statistická významnost na hladině $p < 0,05$). Subkortikální myoklonus byl zastoupen v celém souboru pouze jedním pacientem, proto není uveden ve statistickém hodnocení.

Diskuze

Přestože poznatky o myoklonických syndromech prodělaly v posledních letech bouřlivý rozvoj a pokrok díky bližšímu klinickému popisu, klinické neurofyziologii a patogenezi, stále čekáme na větší pokrok v oblasti léčebné (2). V běžné klinické praxi se setkáváme s různým typem myoklonických syndromů, jejichž přesná klasifikace závisí na podrobném klinickém a neurofyziologickém vyšetření (6). Cílem této práce bylo spíše se blíže zabývat účinností jednotlivých skupin léků používaných v léčbě myoklonu, která je mnohdy svízelná a vyžaduje často polypragmatický přístup. Bohužel často je léčba neúčinná nebo nedostatečně účinná, i přes různé

kombinace léků. Musíme mít na paměti, že kompletní sanace myoklonu je představou dosti nereálnou a v tomto smyslu musíme s pacientem jednat a instruuovat jej. Ideální je léčebný přístup postavený na fyziologické klasifikaci myoklonu (4). V naší práci demonstrujeme rozdílnou účinnost různých léků na myoklonické syndromy, což je důležité z praktického hlediska a úlohy přesné neurofyziologické diagnostiky a klasifikace myoklonu ve vztahu k léčbě. V terapii myoklonů jsou neúčinnější léky působící zvýšením GABAergní aktivity (potenciace GABAergní postsynaptické inhibiční aktivity) – klonazepam (nejúčinnější lék), dále primidon, valproát, baklofen,

Literatura

1. Bareš M. Neurofyziologické vyšetřovací metody v klinické neurologické praxi. Neurol. pro praxi 2000; 1: 8–11.
2. Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. Lancet Neurology 2004; 3: 598–607.
3. De Rosa A, Striano P, Barbieri F, De Falco A, Rinaldi C, Tucci T, Striano S, Filla A, De Michele G. Suppression of myoclonus in SCA2 by piracetam. Mov Disord 2005 (in print).
4. Oguni E, Hayashi A, Ishii A, Mizusawa H, Shoji S. A case of cortical tremor as a variant of cortical reflex myoclonus. Eur Neurol 1995; 35: 63–64.
5. Rektor I. Myoklonus. Česká Slov Neurol Neurochir 2000; 63/96 (Suppl. 1): 3–19.
6. Shibasaki H. Electrophysiological studies of myoclonus. Muscle and Nerve 2000; 23: 321–335.

Tabuľka 4. Celkový efekt léčby podle stupně účinnosti v jednotlivých skupinách typů myoklonu

segmentální	1,97 ± 0,6
kortikální	2,17 ± 0,4
multifokální	2,18 ± 0,87
propriospinální	2,45 ± 0,74

benzodiazepiny – tedy léky působící prostřednictvím GABA-A i GABA-B receptorů. Naopak málo účinné jsou léky ovlivňující jiné receptorové systémy (cholinergní a dopaminergní). Z našich výsledků vyplývá, že u segmentálního typu myoklonu je lékem první volby klonazepam, baklofen eventuálně diazepam, který ovšem vzhledem k potenciálnímu rozvoji závislosti je rezervován pro intraktabilní myoklonické syndromy. U propriospinálního myoklonu lze s výhodou jako lék první volby použít primidon, dále klonazepam, který je účinný i u multifokálního myoklonu. Kortikální typ myoklonu zabírá vcelku srovnatelně na primidon, baklofen, valproát a piracetam. Léky potencující gabaergní aktivitu ovlivněním GABA-A receptorů lze tedy považovat za léky první volby v léčbě myoklonu. Naopak léky ovlivňující cholinergní a dopaminergní receptory nejsou indikovány v léčbě myoklonických syndromů. U některých typů myoklonů je také účinná aplikace botulotoxinu; zejména spinálních segmentálních myoklonů (2). Někdy můžeme s výhodou použít vysoké dávky piracetamu (12–18 gramů/den (3)). Mechanismus účinku piracetamu není ovšem doposud zcela objasněn.

*Podpořeno Výzkumným záměrem
MŠM0021622404.*

Poděkování

Komisi J.W. Fulbrighta v Praze a Proshekově nadaci v Minneapolis, USA (Medical Faculty, University of Minnesota, USA).

doc. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus Brno,
I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno
e-mail: martin.bares@fnusa.cz