

22

Sygdomme i basalganglierne og andre bevægeforstyrrelser

Lene Werdelin og Erik Dupont

Sygdomme i basalganglierne er først og fremmest karakteriseret af bevægeforstyrrelser, som det kendes fra Parkinsons sygdom med reducerede bevægelser og fra Huntingtons chorea med øgede bevægelser.

Sygdommene er for det meste af degenerativ karakter, især lokaliseret til de basale ganglier, men forandringer kan også ses i andre dele af centralnervesystemet. Væsentligt for sygdommenes patofysiologi er en påvirket balance mellem hæmmende og stimulerende neuroner i de basale kerner (i det motoriske kortiko-striato-talamo-kortikale kredsløb (kapitel 4).

I Tabel 22.1 gives en oversigt over de mest almindelige sygdomme i de basale ganglier og andre sygdomme med bevægeforstyrrelser. Blandt disse er parkinsonisme sammen med essentiel tremor de hyppigst forekommende. Parkinsonisme kan ses som led i eller sekundært til mange andre sygdomme, hvilket fremgår af Tabel 22.2.

Tabel 22.1 Basalgangliesygdomme og andre sygdomme med bevægeforstyrrelser

Parkinsonisme
Idiopatisk
Sekundær

Parkinsonisme-plus sygdomme
Multi-system-atrofi (MSA)
Progressiv supranukleær parese (PSP)
Kortikobasal degeneration (CBD)

Dystoni
Generaliseret
Segmentær
Fokal
Sekundær

Wilson's sygdom

Benign essentiel tremor

Huntingtons chorea

Andre koreaformer

Hemiballisme

Tardive dyskinesier

Restless legs og Moving toes

Tics

Gilles de la Tourettes syndrom

Tabel 22.2. Klassifikation af parkinsonisme

Idiopatisk parkinsonisme

Parkinsons sygdom

Sekundær parkinsonisme

Medicin-induceret

- dopaminreceptor-blokade (neuroleptika)
- dopamin-depletering (tetrabenazin)
- flunarizin, cinnarizin, diltiazem

*hemiatrofi-hemiparkinsonisme**normaltrykshydrocephalus**Infektion*

- svampeinfektioner
- AIDS
- postencephalisk
- Creutzfeldt-Jakobs sygdom (kapitel 20)

Metabolisk

- hypocalcæmisk parkinsonisme
- kronisk hepato-cerebral degeneration

*Paraneoplastisk**Traumer**Hypoxi**Toksisk*

- MPTP-intoksikation
- CO-forgiftning
- manganforgiftning (kronisk)

*Tumor cerebri**Vaskulær*

- multiinfarkt (*lower-body*) parkinsonisme
- Binswangers sygdom

Parkinsonisme-plus sygdomme

α-synucleino-patier

- Multisystem atrofi (MSA-P og MSA-C)
- Demens med Lewy-bodies (kapitel 23)

tau-patier

- *Progressiv supranukleær parese (PSP)*
- *Kortiko-basal-degeneration (CBD)*
- Demens af Alzheimer-type (DAT) (kapitel 23)

Heredodegenerative sygdomme

*PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration)**Huntingtons sygdom**Lubag (x-bunden dystoni-parkinsonisme)**Neuroacanthocytose**Wilson's sygdom*

De med kursiv angivne sygdomme er omtalt i teksten

Parkinsons sygdom

- Motoriske symptomer med hypokinesi, rigiditet, hviletremor og balanceforstyrrelser
- Degeneration af dopaminerge neuroner i substantia nigra og nedsat dopaminindhold i striatum
- Asymmetrisk start og udvikling af symptomer
- Langsom progression over år
- Behandling med dopaminforstadiet L-dopa kan afdæmpe symptomerne væsentligt, men påvirker ikke det fortsatte neurontab i substantia nigra

Synonymer

Idiopatisk Parkinsons sygdom, rystelammelse, paralysis agitans.

Forekomst og epidemiologi

Sygdommen forekommer over hele verden. Mænd angribes lidt hyppigere end kvinder. Symptomdebut er oftest mellem 50 og 70 år. Imellem 5 og 10% rammes før 40-årsalderen. Incidensen er 5-24 pr. 100.000 og prævalensen er 100-150 pr. 100.000, stigende med alderen. I Danmark findes 5-6000 patienter med Parkinsons sygdom.

Ætologi

Årsagen til degeneration af de dopaminerge neuroner kendes ikke. Genetiske forhold spiller en rolle, idet risikoen for at få Parkinsons sygdom er øget til 5%, hvis søskende har sygdommen, og helt op til 25%, såfremt både en af forældrene og en søskende har den. Sygdommen kan (sjældent) optræde dominant arveligt på grund af mutation i et gen på kromosom 4, som koder for alfa-synuclein. Hos unge

patienter med sygdomsdebut før 40-årsalderen kan der være tale om recessiv arv med mutation i de såkaldte Parkin gener på 6. kromosompar, eller som følge af mutation på kromosom 1.

Indtagelse af et syntetisk morfikum indeholdende en kemisk substans MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) kan give irreversibel parkinsonisme som følge af selektiv giftvirkning på dopaminerge neuroner. Tilstanden kan behandles med L-dopa. Ligheden mellem MPTP og visse pesticider har givet anledning til hypoteser vedrørende sprøjtemidlers toksiske betydnng.

En anden teori er, at celletabet skyldes et øget oxidativt stress. Undersøgelser af substantia nigra neuroner fra parkinsonpatienter tyder på complex-I mangel i mitokondrierne, men det er usikkert, om dette blot er sekundært til andre årsager til oxidativt stress. Nedsatte mængder af reduceret glutation i substantia nigra, der ligeledes er påvist hos parkinsonpatienter, kan betyde nedsat evne til at modstå oxidativt stress og støtter denne teori.

Blandt andre mulige årsager har man overvejet mangel på gliacelle producerede neurotrofiske faktorer eller defekt i ubiquitin-proteasom-systemet, hvilket kan føre til apoptotisk celledød, som det ses ved neurodegenerative sygdomme.

For det store flertal af patienter med sporadisk forekommende Parkinsons sygdom er ætiologien formentlig multifaktoriel.

Patogenese og patologisk anatomi

De vigtigste motoriske symptomer ved Parkinsons sygdom skyldes degeneration af dopaminproducerende celler i substantia nigra i mesencephalon (nedsat pigmentering) og af de nigro-striatale baner. Pat anatomisk ses intraneuronale inklusioner, såkaldte Lewy-legemer, der dog ikke er specifikke. Dopaminreceptorerne i striatum er relativt velbevarede og påvirkelige af dopamin. Tabet af dopaminproducerende neuroner i substantia nigra medfører ændret aktivitet i postsynaptiske GABA-erge (gamma-amino-smørsyre) neuroner i striatum. Konsekvensen heraf er hyperaktivitet i glutaminerge neuroner i nucleus

subthalamicus, der stimulerer GABA-erge neuroner i globus pallidus internus med hæmmende effekt til blandt andet thalamus. Den deraf følgende hæmning af talamiske bevægelsesfremmende projektioner til motoriske områder i frontalkortex fører til det hypokinetisk/parkinsonistiske bevægelsesmønster (Fig. 22.1).

Kliniske symptomer opstår, når det striatale dopaminindhold falder til 20% af det normale. En relativ hyperfunktion af acetylkolin i striatum menes at spille en mindre betydningsfuld rolle. Den er mest udtalt ved medikamentelt udløst parkinsonisme.

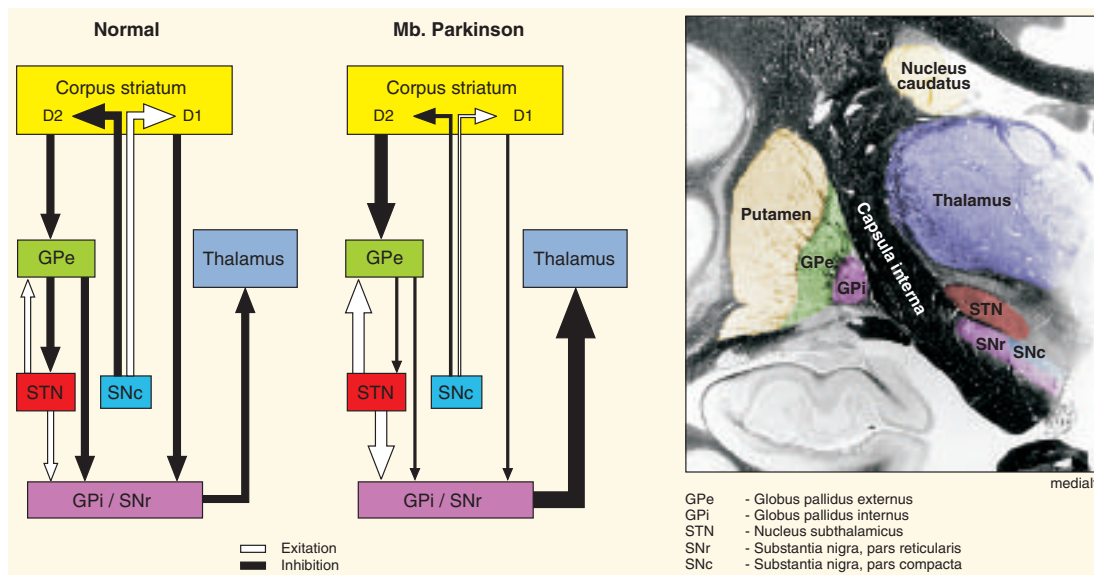
Symptomer og kliniske fund

Disse udgøres af den klassiske triade hypokinesi, rigiditet og tremor. Med en vis udvikling af sygdommen ses et fjerde kardinalsymptom, postural instabilitet.

Hypokinesi betegner nedsat motorik i form af akinesi og bradykinesi. *Akinesi* er manglende spontan motorik på trods af, at kræfterne er normale og på trods af, at bevægelser kan udføres normalt uden apraksi. *Bradykinesi* er langsomme bevægelser, fx må patienten bruge lang tid til blot at knappe en knap. Patienterne har svært ved at initiere bevægelser. Dette er det mest funktionshæmmende, invaliderende symptom.

Rigiditet er en form for øget tonus med modstand imod passive bevægelser i hele bevægelsens forløb. Rigiditet mærkes tydeligst ved langsomme passive bevægelser, fx supination-pronation af underarmen eller bevægelse af håndleddet, og kan sammenlignes med modstanden ved bøjning af et blyrør. Rigiditet afficerer fleksorer mere end ekstensorer, både i lemmer og i kroppen, hvilket giver en karakteristisk luddende kropsholdning. Hvis der samtidig med rigiditet er tremor, der ikke behøver at være synlig, fås en karakteristisk rykvis fornemmelse, når leddet bevæges, såkaldt *tandhjulsrigiditet*.

Tremor forekommer hos $\frac{2}{3}$ af patienterne. Det er en langsom hviletremor på 4-6 hz, oftest med ret stor amplitude. Under bevægelser reduceres tremor sædvanligvis og kan svinde i lettere tilfælde. Den svinder under søvn og forværres ved emotionel belastning. Ved de lette former er først og fremmest tommelfingeren afficeret. Ved mere udtalt affektion er der tre-



Figur 22.1. Den primære afferente del af basalganglierne udgøres af corpus striatum, bestående af nucleus caudatus og putamen. De primære efferente strukturer er globus pallidus internus (GPI) og pars reticularis af substantia nigra (SNr), som tilsammen kan opfattes som et kernesystem i lighed med corpus striatum. Corpus striatum udøver dels en direkte og hæmmende effekt på GPI/SNr, dels en indirekte stimulerende effekt. Dette system er normalt i balance, men ved Parkinsons sygdom, hvor der er degeneration af de dopaminproducerende celler i substantia nigras pars compacta (SNc) ændres balancen. Det fremgår af figuren at konsekvensen er hyperaktivitet i de glutaminerge neuroner i nucleus subthalamicus (STN). Derfor øges stimulationen af GPI/SNr, hvorefter thalamus (TH) og de bevægelsesfremmende projektioner til motoriske områder i frontal cortex hæmmes. Dette medfører et hypokinetisk bevægelsesmønster. Til højre ses et koronalt snit gennem de basale kerner.

mor af alle fingrene og af hele hånden i form af en karakteristisk »pilletrilletremor«. Det er en sammensat rysten, der involverer både pronation-supination og fleksion-ekstension. Ved de sværeste former breder tremor sig til alle ekstremiteter og til ansigtet, især perioralt. Udover den karakteristiske hviletremor kan parkinsonisme ledsages af en lidt hurtigere postural tremor, som fortsætter ved bevægelser.

Den parkinsonistiske patient har en karakteristisk fremtoning med let fleksion af hals og ekstremiteter (ludende holdning), med manglende mimik (maskeansigt) og med »pyramidestilling« af hænderne. Som følge af hypokinesi præges gangen af små skridt, af manglende medsving af armene og igangsætningsbesvær og usikkerhed ved vendinger. Som følge af kompromitterede posturale reflekser udvikles balanceforstyrelser med faldtendens, og der kan ses pro eller retropulsion som en ufrivillig drift frem- eller bagover. Bevægelsehæmning kan blive så udtalt, at

påklædning tager timer, og patienten ikke kan vende sig i sengen.

Hovedsymptomerne medfører yderligere nedsat frekvens af øjenblinking (reptilblik), hypokinetisk dysartri (monoton, lav og eventuelt hurtig stemme med ringe artikulation), håndskrift præget af mikrografi (lille skrift) og af tremor. Desuden er der ofte spytflåd pga. sjældne synkebevægelser og problemer med at holde munden lukket.

Kognitive ændringer indtræder hos mange patienter, og bivirkninger til medicinering kan forstærke disse. Demens opstår hos 30-80% og er hyppigst af subkortikal type, evt. ledsaget af depression eller konfusion.

Symptomerne er emotionelt påvirkelige. Ofte vil symptomerne, specielt tremor forværres under stress, men det kan også under voldsomt stress, fx en ildebrand ses, at symptomerne svinder for straks efter at vende tilbage (kinesia paradoxa).

Forløbet

De parkinsonistiske symptomer er i begyndelsen oftest halvsidige, men breder sig. Der er gradvis progression af symptomerne, hvilket betyder, at behandlingen, der i de første år efter sygdomsstart er ukompliceret, bliver tiltagende kompliceret i takt med udvikling af større grad af handicap og såvel sygdoms- som behandlingsrelaterede ledsagefænomener.

Blandt de sygdomsrelaterede ledsagesymptomer er *autonome forstyrrelser* hyppige. Vandladningsforstyrrelser som følge af hyperaktiv blære eller afløbshindring forekommer og kræver udredning. Ortostatisk hypotension er ikke ualmindelig og kan blive behandlingskrævende. Visse symptomer som balanceproblemer, gangforstyrrelser med faldtendens, tale- og synkeproblemer samt kognitive forstyrrelser lader sig kun i mindre grad påvirke af den medicinske behandling.

I de fremskredne stadier kommer sekunder varen- de »fastfrysings«-episoder og L-dopabehandlings relaterede »on-off«-fænomener, dvs. svingninger fra næsten normal bevægelighed eller hyperkinesier til svær parkinsonistisk bevægehæmning og omvendt i løbet af få minutter (se senere). »Off-perioderne« kan efterhånden bliver længere, hyppigere og medfører, at patienten er immobiliseret store dele af døgnet, med mindre medicineringen kan optimeres.

Undersøgelser

CT- og MR-skanning af hjernen er normale ved Parkinsons sygdom, men kan dog i mere fremskredne tilfælde vise nogen uspecifik atrofi. Den igangværende udvikling indenfor funktional billeddiagnostik (SPECT og PET) tillader direkte at visualisere defekten i det dopaminerge neurotransmitter system i de basale kerner, og dette anvendes i stigende grad i den kliniske rutinediagnostik (Fig. 11.10)

Differentialdiagnostik

I de lidt mere fremskredne tilfælde kan diagnosen ofte umiddelbart stilles på det kliniske billede, men i de tidlige stadier kan den være vanskelig. Mindst to af de tre kardinalsymptomer skal være til stede, for at diagnosen kan stilles klinisk. Asymmetrisk debut og en klar effekt af L-dopabehandling støtter diagnosen. De vigtigste differentialdiagnoser er andre sygdomme, der ledsages af parkinsonisme (Tabel 22.2). Andre differentialdiagnoser ses i Tabel 22.3.

Behandling

En behandling, der standser degenerationen af neuronerne i substantia nigra, kendes ikke. Der findes dog en effektiv symptomdæmpende medikamentel behandling, som tilsigter at normalisere neurotransmitterbalancen i de basale kerner. Præparaterne, som anvendes til behandling af Parkinsons sygdom er vist i Tabel 22.4.

Stimulation af det dopaminerge system kan opnås ved at indgive dopaminforstadiet L-dopa (L-dihydroxyfenylalanin) eller en dopamin-agonist. L-dopa behandling tilsigter at øge dopaminindholdet i stria-

Tabel 22.3. Differentialdiagnoser til parkinsonisme

Essentiel tremor
Depression
Myksødem
Frossen skulder
Polymyalgia rheumatica

Tabel 22.4. Medicinsk behandling af Parkinsons sygdom

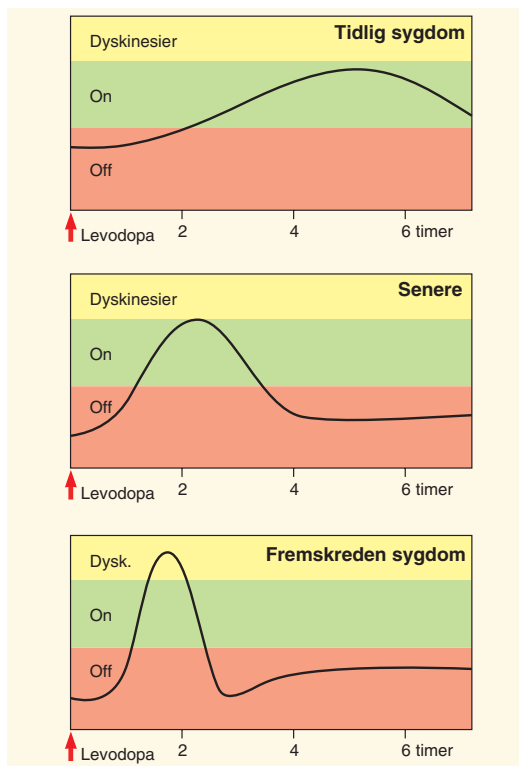
L-dopa kombineret med decarboxylase-hæmmer, herunder depotpræparater
COMT (catechol-O-metyltransferase)-hæmmere
Monoaminoxidase-B hæmmere
Dopaminagonister
Amantadin
Antikolinerg

tum. Dopamin kan ikke passere blod-hjerne barrieren og kan derfor ikke anvendes i behandlingen. Forstadiet L-dopa kan derimod passere og decarboxyleres derefter i hjernen til dopamin. L-dopa-behandling er stadig den mest effektive, men efter 5-7 års behandling opstår hos over halvdelen af patienterne en gradvis reduktion af virkningsvarigheden af den enkelte dosis, svingninger i tilstanden og bivirkninger i form af hyperkinesier og psykiske symptomer som synshallucinationer og paranoid forestillinger. De motoriske fluktuationer skyldes det kontinuerlige tab af dopaminerge neuroner og menes at være relateret til L-dopabehandlingen.

For at udskyde tidspunktet for fluktuationernes indtræden, bør behandlingen derfor hos patienter under 70 år indledes med en dopaminagonist eller med selegilin. Senere suppleres med L-dopa præparater, når symptomerne kræver det. Selegilin har en beskeden symptomdæmpende effekt og gives derfor ofte fra starten. I de helt tidlige stadier kan det i det første års tid undertiden være tilstrækkeligt alene at give selegilin.

Hos patienter over 70 år er tendensen til svingninger mindre og bivirkningerne ved behandling med dopaminagonister hyppigere, hvorfor man kan starte med L-dopa, evt. som depotpræparat gradvist stigende til 3 gange dagligt.

Initialt i forløbet kan symptomerne mindskes så meget, at erhvervssevne og funktionsevne kan opretholdes i en del år. Sygdommens progredierende forløb bevirker dog, at virkningsvarigheden af L-dopa-doserne aftager, samtidig med at tærsklen for udløsning af dyskinesier stadig lettere overskrides (Fig. 22.2), dvs. at det terapeutiske vindue indsnævres. På dette tidspunkt udvikles ofte svingninger i tilstanden med episoder med hyperkinesier, bestående af ufrivillige og ukontrollerbare bevægelser og undertiden grimasseren, relateret til den enkelte dosis maksimale effekt. Forværring af de parkinsonistiske symptomer ses umiddelbart før tidspunktet for næste dosis. Behandlingen kan da ændres til flere, men mindre doser. Ved fremskredne Parkinsons sygdom fremkaldes hyperkinesier af selv små doser L-dopa, og der ses pludseligt indsættende perioder af svær hypokinesi undertiden ledsaget af dyston muskelspænding, såkaldte off-perioder, som



Figur 22.2. Schematisk oversigt over ændringerne i klinisk respons på indgift af L-dopa, afhængig af sygdommens stadium. Tidligt (øverst) ses, at virkningen indtræder langsomt og holder sig længe. Senere (i midten) ses, at virkningen indtræder hurtigere, men tillige holder kortere. Reaktionen på den enkelte dosis er mere markant og er tæt på at udløse dyskinesier. I fremskredne tilfælde af sygdommen (nederst) ses, at virkningen indtræder særdeles hurtigt og er meget kortvarig. Grænsen for udløsning af dyskinesier er rykket nedad, så der ikke er en on-fase er uden dyskinesier. Det terapeutiske vindue er formindsket.

indtræder helt uforudsigeligt. Ret intense muskelsmerter relateret til dystoni opleves hyppigt. Såfremt justering af tabletbehandling ikke letter »off-perioder« og smerter, kan subkutan injektion af apomorfin, en kraftigt virkende dopaminagonist benyttes. Her indtræder virkningen ofte i løbet af minutter og bevirker, at »off-perioden« afbrydes.

Hæmning af det acetylcholinerge system er den ældste form for medikamentel behandling, men den er lidet effektiv, og bivirkninger er fremtrædende. Antikolinergica anvendes dog fortsat i behandlingen af medikamentelt induceret parkinsonisme.

Medikamentel behandling af parkinsonisme kan ved høj dosering, særligt hos ældre, fremkalde psykiske symptomer med konfusion og eventuelt hallucinationer og vrangforestillinger. Dette gælder særlig ved behandling med agonister.

Neurokirurgisk behandling

De moderne modeller for basalgangliekredslobenes dynamik har dels givet anledning til udvikling af ny præparater til medicinsk behandling, dels været baggrund for udvikling af funktionel neurokirurgi. Stereotaktisk neurokirurgisk terapi med læsion i thalamus eller globus pallidus blev anvendt i 1950-erne og 60-erne, men blev forladt efter at den effektive L-dopabehandling blev etableret. Udviklingen af fluktuationer og hyperkinesier ved L-dopa behandling medførte fornyet interesse for den operative behandling af Parkinsons sygdom. Den forbedrede billeddiagnostiske teknik ved CT- og MR-skanning, og computerteknik til beregning af målområder, har øget mulighederne for en præcis stereotaktisk placering af læsion eller stimulationspunkt.

Elektrisk stimulation (egentlig inhibition) af hyperaktive neuroner i nucleus subthalamicus med permanente elektroder placeret med millimeters nøjagtighed i begge kerner reducerer tremor, hypokinesier og rigiditet og medfører signifikant aftagende fluktuationer og hyperkinesier. Patienten opnår således en betydelig mere stabil tilstand døgnet igennem. Den motoriske tilstand forbedres, og den samlede medicinosis kan nedsættes. Elektroderne er forbundet med en subkutan placeret batteridrevet elektronisk stimulator. Fordelen er, at hjernelæsionen er minimal, at indgrebet er reversibelt og kan udføres bilateralt.

Kirurgisk behandling med implantation af føtale aldopaminerge hjerneceller i corpus striatum hos patienter med Parkinsons sygdom foregår blandt andet i Sverige og USA, indtil videre på det eksperimentelle stadium.

Fysioterapi

Fysioterapi til forbedring af kondition, ledbevægelighed, holdning, gang og balance er vigtig fra sygdommens start ligesom daglig gymnastik. Hensigtsmæssige spiseredskaber og andre hjælpemidler kan gøre

patienterne selvhjulpne i længere tid. Diættejledning og taletræning kan være en hjælp. Den samlede symptomatiske behandling foregår bedst i et tværfagligt behandlerteam.

Prognose

Den moderne medicinske behandling – i første række L-dopa har medført, at dødeligheden blandt parkinsonpatienter, som tidligere var 3 gange så stor som den forventede, nu nærmer sig gennemsnitsbefolkningens. Livskvaliteten er øget for patienterne, men den årelange behandling, der medfører talrige kontakter til neurologisk ambulatorium og indlæggelser til justering af den ofte komplekse medicinering er kostbar for samfundet. Med årene kommer der tiltagende behandlingsresistente motoriske symptomer og eventuelt demens, der medfører, at ophold på plejehjem kan blive nødvendig.

Medikamentelt induceret parkinsonisme

»Parkinsonisme-plus« sygdomme

Medikamentel behandling med farmaka med dopaminreceptor blokerende virkning, specielt med neuroleptika, kan fremkalde en oftest symmetrisk parkinsonisme med rigiditet og hypokinesi, i mindre grad med tremor. Tilstanden udvikles gradvist efter ugers behandling, er reversibel og svinder indenfor 3-6 måneder efter seponering. Enkelte patienter får vedvarende symptomer som tegn på, at en latent Parkinsons sygdom er blevet manifesteret.

Symptomerne kan til dels modvirkes med anticholinergika eller amantadin. Såfremt fortsat neuroleptisk behandling er nødvendig bør der skiftes til et præparat uden ekstrapyramidale bivirkninger.

Malignt neuroleptika syndrom. Dette er en idiosynkrasisk reaktion på neuroleptika, der muligvis hænger sammen med blokade af dopaminreceptorerne i de basale kerner. Symptomerne viser sig ved svær rigiditet, bevidsthedsændring, ustabil blodtryk, tegn på autonom dysfunktion og hypertermi. Serum-kreatininkinase er ofte stærkt forhøjet. Mortaliteten er op mod 20%.

Ved »parkinsonisme-plus« sygdomme forstås neurodegenerative sygdomme, hvor parkinsonisme er et led i symptom billedet, men som også omfatter affektion af andre hjerneområder end dopaminsystemet og de basale ganglier. En lang række neurologiske sygdomme af vidt forskellig ætiologi har parkinsonisme som delsymptom (Tabel 22.2). »Parkinsonisme-plus« betegnelsen anvendes ved tre basalgangliesygdomme, hvor motoriske symptomer oftest dominerer billedet: Multi system atrofi, progressiv supranuklear parese og kortiko-basal degeneration. Sygdomme som Alzheimers demens og Lewy-legeme demens henregnes ikke til »parkinsonisme-plus« syndromerne.

Multi system atrofi

- Autonom dysfunktion med impotens, hyperaktiv og senere hypoton urinblære, ortostatisk hypotension
- Hypokinetisk rigid parkinsonisme
- Cerebellar ataksi
- Kortiko-spinale udfald kan forekomme
- Symmetriske symptomer og tegn
- Hurtig progression og tidlig balanceforstyrrelser, dysfoni og dysfagi
- Kognitive funktioner er bevarede
- Ringe eller intet respons på L-dopa

Synonymer

Multi system atrofi (MSA), hypokinetisk rigid parkinsonisme (MSA-P) og cerebellar ataksi (MSA-C).

Forekomst og epidemiologi

Multi system atrofi er en relativt hyppig differentialdiagnose til Parkinsons sygdom i et neurologisk ambulatorium og udgør imellem 5 og 10% af patienter

der henvises med diagnosen parkinsonisme. Prævalensen angives til 4,4 pr 100.000. Sygdommen kan starte fra 30-års-alderen og opefter med en middeldebutalder på 54 år. Der ses en mindre overvægt af mænd.

Ætiologi

Denne er ligesom den molekylære patogenese ukendt. Sygdommen tilhører gruppen af *alfa-synucleinopatier*. Der er ikke påvist genetiske eller miljømæssige sammenhænge.

Patologisk anatomi

Celletab og gliose ses vidt udbredt i CNS, i de basale ganglier, cerebellum, kortikospinale baner mm. Lokalisationen varierer hos den enkelte patient og dermed også symptomatologien. Som specifikt fund ses i oligodendroglia inklusionslegemer, indeholdende alfa-synuclein, tau og ubiquitin.

Symptomer og kliniske fund

Klinisk er multi system atrofi karakteriseret af autonome forstyrrelser, parkinsonisme, cerebellar ataksi og tegn på påvirkning af kortiko-spinale baner. Multi system atrofi er den neurodegenerative lidelse hos voksne, der hyppigst afficerer det autonome system. De forskellige tegn på affektion af nævnte systemer varierer fra patient til patient. Den motoriske forstyrrelse er domineret af parkinsonisme hos 80% af patienterne og af cerebellar ataksi i de resterende 20%, henholdsvis hypokinetisk rigid parkinsonisme og cerebellar ataksi.

Autonome forstyrrelser, omfattende impotens, urinretention og urininkontinens samt ortostatisk hypotension optræder som regel sent hos patienter med Parkinsons sygdom, men ved MSA-P kan disse symptomer forekomme før udviklingen af parkinsonisme. Sukken, snorken og stridor ses hyppigt. Patienter med MSA-P kan tidligt i forløbet have symptomer og tegn, der ligner dem, der ses ved Parkinsons sygdom. Det er den tidlige observation af dysautonomi, der stærkest peger på multi system atrofi-diagnosen. Dertil kommer, at parkinsonismen ved multi system atrofi som regel viser sig ved symmetrisk akinesi og rigiditet. Ved Parkinsons sygdom er

symptomerne derimod oftest asymmetriske. Tremor forekommer sjældent ved MSA-P.

Ved MSA-C er gangataksi den dominerende motoriske forstyrrelse. Tegn på autonome forstyrrelser forudgår oftest de cerebellare tegn, hvilket styrker diagnosen MSA-C. Tegn på pyramidebaneaffektion, fx livlige dybe reflekser eller et Babinski tåfænomen forekommer hos halvdelen af multi system atrofi patienter på et tidspunkt i sygdommen. Foruden de nævnte kardinalsymptomer kan andre symptomer eller tegn opstå under sygdomsforløbet: dysartri, dysfagi, okulomotoriske forstyrrelser, myoklonus, adfærdforstyrrelser og smerter. Nogle patienter udvikler orofaciale dyskinesier og dystoni.

Diagnostik

Undersøgelser af det autonome system bør udføres med udredning af ortostatisk hypotension og vandladningsmønster. EMG fra analsfinkter kan vise karakteristiske abnormiteter. MR-, PET- og SPECT-skanning kan være en diagnostisk hjælp.

Prognose og behandling

Forløbet af sygdommen er ubønhørligt fremadskridende. Patienten bliver kørestolsbundet efter 3 til 8 år, og overlevelsestid fra diagnosetidspunktet er fra 6 til 11 år.

For MSA-P er et dårligt respons på L-dopa karakteristisk, men en mindre del af disse patienter har dog kortvarigt gavn af L-dopa. L-dopa bør derfor forsøges og hjælper på *parkinsonismen* i en kortere periode. Amantadin hjælper nogle patienter. For cerebellar ataksi (MSA-C) findes ingen specifik medicinsk behandling. *Ortostatisk hypotension* kan behandles hos begge typer med fludrocortison og elastiske støttestrømper. *Miktionsforstyrrelser* som hyppigt skyldes en paretisk, slap blære bedres bedst med ren intermitterende katerisation (RIK).

Progressiv supranukleær parese

- Vertikal blikparese, progressiv oftalmoplegi, langsomme øjenbevægelser (sakkader) og nedsat blinkefrekvens
- Balanceproblemer med tendens til fald
- Parkinsonisme med amimi og aksial rigiditet
- Dysfoni og dysfagi
- Demens med frontalt præg

Synonymer

PSP, Steele-Richardson-Olszewskis sygdom, parkinsonisme-plus sygdom, progressiv supranukleær oftalmoplegi.

Forekomst

Sygdommen er en vigtig differentialdiagnose til Parkinsons sygdom og påvises hos 4-10% af patienter henvist for parkinsonisme. Prævalensen er ca. 6 pr. 100.000. Sygdommen er lige hyppig hos begge køn. Debutalder er ca. 65 år. Sygdommen forekommer ikke før 40-årsalderen og sjældent før 50 år.

Ætiologi og patogenese

Idiopatisk sygdom med neurontab og neurofibrillære forandringer i de basale ganglier, hjernestamme og medulla spinalis. Den hører til gruppen af *Tau-patienter*. Familiære PSP tilfælde er beskrevet.

Symptomer

Sygdommen viser sig initialt med ukarakteristiske symptomer i form af balancebesvær med faldtendens, dysfon dysartri og personlighedsforandringer. Tidligt er blinkefrekvensen stærkt nedsat. Ansigtet er maskeagtigt. Efterhånden opstår der synsforstyrrelser på grund af en karakteristisk supranukleær vertikal blikparese, specielt ved blik nedefter. Blikparesen progredierer, der kommer langsomme øjenbevægelser (sakkader), nedsatte følgebevægelser af øjnene og til sidst komplet oftalmoplegi. Samtidigt udvikles tiltagende rigiditet, som er mest udtalt proksimalt i ekstremiteterne og i halsmuskulaturen (aksial rigiditet), langsomme bevægelser, tiltagende usikker gang, hvorfor sygdomsbilledet kan minde om parkinsonis-

me, dog uden tremor. Holdningen er rank (retrocolis), præget af den aksiale rigiditet. Der kommer supranukleære motoriske symptomer med pseudobulbær parese og i enkelte tilfælde Babinski refleks. Der indtræder efterhånden progredierende demens, afteklabilitet og eventuelt synkebesvær.

Behandling og prognose

L-dopa kan give en beskedent bedring hos nogle patienter. Amantadin kan have overraskende god effekt i en periode. Ved svær dysfagi kan transkutan gastrostomi og sondeernæring være en stor hjælp imod afmagring. Antidepressiva er indicerede ved emotionel inkontinens og depression. Fysioterapi med gang- og balancetræning er vigtig. Sygdommen er progredierende og medfører mors efter 5 til 10 år.

Kortikobasal degeneration

- Asymmetrisk akinetisk-rigidit syndrom
- Kortikale symptomer: apraksi, *alien-limb*, myoclonus, demens, sensorisk deficit
- Ingen effekt af L-dopa
- Mors efter 5-10 år

Dette er en sjælden basalgangliesygdom, der ligesom progressiv supranukleær parese hører til Tau-patienterne. Den er oftest karakteriseret ved et stærkt asymmetrisk parkinsonsyndrom. Diagnosen må mistænkes, når der sideløbende med den ensidige parkinsonisme udvikles de ovenfor nævnte kortikale symptomer. Demens kan dog i længere tid være det eneste symptom. Ved MR-skanning ses asymmetrisk atrofi af cortex og basale ganglier. Der er ingen effektiv behandling af den hurtigt progredierende lidelse.

Forkalkning af de basale ganglier

Dette ses ved hypoparathyroidisme, hvor der i relation til det forstyrrede calciumstofskifte kan se udbredte symmetriske kalkaflejringer i blandt andet nucleus lentiformis. Forkalkningerne ses tydeligt på CT-skanning. Tilstanden kan ledsages af ekstrapyrami-

dale symptomer. Forkalkninger hos yngre er altid et abnormt fund, der kræver udredning af blandt andet calciumstofskiftet. I sjældne tilfælde er forkalkningerne genetisk betingede (Fahrs syndrom).

Mindre symmetriske forkalkninger medialt i globus pallidus forekommer relativt hyppigt hos ældre uden forstyrrelser i calciumstofskiftet og er da et aldersfænomen uden klinisk betydning

Dystoni

Dystoni er betegnelsen for persisterende ufrivillige, formålsløse, vridende eller rykvise muskelkontraktioner i ekstremiteter, krop eller ansigt, som ofte har karakter af langsomme bevægelser, og som kan give anledning til abnorme stillinger (kapitel 4). Dystoni kan udløses som følge af biokemiske eller strukturelle forstyrrelser i basalganglierne.

Dystoni er hoveddiagnosen hos mellem 2000 og 3000 personer i Danmark. Medregnes dystoni som bisymptom ved andre neurologiske sygdomme, fx ved Parkinsons sygdom eller cerebral parese, er hyppigheden betydeligt større. Dystoni har mange årsager og manifestationer.

Inddeling

Efter *lokalisering* inddeles dystoni i generaliseret dystoni, hemidystoni, multifokal, segmentær dystoni og fokal dystoni. Efter *debuttidspunkt* inddeles dystoni i tilfælde debuteret i barndom, ungdom og voksenalder. Efter *årsag* inddeles dystoni i primær dystoni med genetisk eller ukendt årsag (ca. 75%) og dystoni sekundær til forskellige tilstande (ca. 25%).

Ætiologi

Dystonien kan være *sekundær* til en strukturel læsion, metaboliske forstyrrelser, medikamentel påvirkning eller være et led i en neurodegenerativ sygdom.

Af de *primære* dystonier er 25% af de fokale og 85% af generaliserede eller segmentære arvelige. Der kendes i dag 11 genloci (DYT1-11) for autosomal, dominant arvelig og et for henholdsvis autosomal og X-bundet recessivt arvelig dystoni.

Generaliserede dystonier

Idiopatisk generaliseret dystoni

Synonymer. Idiopatisk torsionsdystoni, dystonia musculorum deformans, DYT1.

Symptomer og kliniske fund. Langsomt progredierende tilstand med ufrivillige vridende bevægelser af ekstremiteterne og i svære tilfælde af kroppen. Dystonien begynder hyppigst mellem 5 og 15-årsalderen, oftest i benene medførende gangforstyrrelser. I løbet af år progredierer symptomerne, og i de sværeste tilfælde fører disse til udtalte deformiteter af kroppen. Det er karakteristisk, at der udover dystoni ikke er andre neurologiske kliniske fund.

Ætiologi. Autosomal dominant arvelig sygdom med omkring 30% penetrans.

Differentialdiagnostik. Cerebral parese, Wilsons sygdom, Segawa dystoni, PKAN.

Diagnose. Gendiagnostisk undersøgelse for DYT1 bør foretages, også når der ikke foreligger familier disposition, på grund af den nedsatte penetrans.

Dopa-responsiv dystoni eller Segawa dystoni

Sjældnen autosomal dominant sygdom med varierende penetrans. Årsagen er en mutation på kromosom nr. 14. Produktionen af dopamin bliver insufficient. Sygdommen begynder typisk i 3-4-årsalderen med dystoni af benene og gangbesvær, mest udtalt ved træthed, og progredierer langsomt. L-dopa i små daglige doser fjerner symptomerne. Derfor anbefales L-dopa behandlingsforsøg diagnostisk. Diagnosen kan stilles ved genetisk undersøgelse.

Paroksyttisk dystoni

Herved forstås anfald af generaliseret dystoni af varierende længde, som hos nogle kan fremprovokeres af fysisk aktivitet. Sygdommen kan forveksles med hysteri.

Medicindløst dystoni

Akut dystoni. Denne tilstand kan opstå efter kort tids behandling (undertiden indenfor de første døgn af

behandlingen) med dopamin-receptor antagonist, fx neuroleptika og metoklopramid. Tilstanden, der ofte er angstvoldende skal behandles akut med intravenøs indgift af et antikolinergikum, fx biperiden, eventuelt suppleret med et benzodiazepinpræparat. Den for symptomerne udløsende medicin bør seponeres. Prognosen er god.

Tardiv dystoni. Dette ses hos 1/2 til 4% af patienter i langvarig neuroleptikabehandling. Dystonien begynder fokalt ofte i halsens muskler og kan brede sig segmentært og endda universelt, hvis neuroleptikabehandlingen ikke seponeres. Prognosen er dårlig, idet symptomerne hos 90% bliver kroniske. Bedring ses undertiden under behandling med antikolinerg medicin.

Fokale dystonier

Torticollis

Torticollis eller cervikal dystoni er karakteriseret af spændinger og trækninger i halsmuskulaturen som tvangsmæssigt drejer hovedet til den ene side og ofte også giver hovedhældning og opadtrækning af skulderen. Hvis hovedet trækkes fremad eller bagover kaldes det ante- eller retrocollis.

Forekomst. Sygdommen er den hyppigst forekommende fokale dystoni med omkring 6-700 patienter i Danmark.

Symptomer og kliniske fund. Den tvangsmæssige holdning af hovedet skyldes oftest vedholdende kontraktion af den samsidige m. splenius og m. trapezius og den modsidige m. sternocleidomastoideus, men andre halsmuskler kan også være involveret. Tvangsholdningen viser sig således typisk ved en hoveddrejning, en hovedhældning og eventuelt en retroflektion i halsen (Fig. 22.3). Spasmerne kan have myoklone elementer, som giver en grov uregelmæssig hovedtremor. Tvangsdrejningen øges, når patienten bruger andre muskler, fx ved gang. Ofte kan patienten for en tid ophæve dystonien ved at presse hånden mod kinden på den side, mod hvilken hovedet er drejet, eller ved at støtte bagehovedet mod et ryglæn eller en væg. En bestemt berøring eller gestus kan hos nogle mindske symptomerne. Dystonien forsvinder under søvn.



Figur 22.3. Patient med torticollis.

Den tvangsmæssige hoveddrejning giver ofte anledning til smerter i halsmuskulaturen. Der kan ses hypertrofi af den kontralaterale m. sternocleidomastoideus. Den vedholdende dystone kontraktion kan påvises ved elektromyografi. Hoveddrejningen og smerterne kan være så udtalte, at det er socialt invaliderende. I nogle tilfælde breder de dystone symptomer sig til andre muskelgrupper.

Differentialdiagnostik. Essentiel tremor capitis, fibrøst omdannet m. sternocleidomastoideus, cervikal skoliose, okulær torticollis (troklearisparese), Wilsons sygdom og cervikal tumor.

Blefarospasmer

Dette er bilaterale, ufrivillige sammentrækninger i m. orbicularis oculi. Tilstanden begynder med irritation og hyppig blinken og udvikler sig til permanent kraftig øjenlukning, som i perioder gør patienterne funktionelt blinde.

Hemifaciale spasmer

Hemifaciale spasmer er halvsidige, ufrivillige kontraktioner i ansigtet som oftest skyldes tilfældig vasculær kompression af n. facialis ved dens udtrædelsessted fra hjernestammen. Behandling med botulinum toksin er effektiv, men operativ behandling er



Figur 22.4. Patient med blefarospasmer og oromandibulær dystoni (Meiges syndrom).

også en mulighed. For at udelukke tumor som årsag kan man foretage MR-skanning, evt. suppleret med MR-angiografi såfremt operation overvejes.

Kranial dystoni (Meiges syndrom)

Syndromet kaldes også Brueghels syndrom efter maleren P. Brueghel, der illustrerede kranial dystoni i maleriet *Der Gaper*. Sygdommen starter omkring 30-70-årsalderen med blefarospasmer og dystone eller koreiforme bevægelser af ansigts-, kæbe-, tunge-, gane-, larynx-, nakke- og respirationsmuskler (Fig. 22.4).

Hvis der ikke optræder blefarospasmer kaldes syndromet oromandibulær dystoni. Symptomerne fremprovokeres ved forsøg på at spise eller tale, og talen kan derfor blive helt uforståelig.

Skrivekramper

Disse kaldes også erhvervs- eller funktionsbetingede dystonier. Personer, der skriver meget i hånden, får uden somatisk eller psykisk kendt genese dystone spændinger i underarmsmusklerne, så en eller flere fingre knuges eller stritter ved skrivning. Det kan være smertefuldt og hindrer ofte personen i at fortsætte med at skrive. Der er ingen andre neurologiske ab-

normiteter. Nogle personer lærer at skrive på »en ny måde«, eventuelt med den anden hånd og har da ikke længere gener. I sjældne tilfælde kan skrivedystoni skyldes Segawa-sygdom. Derfor bør behandling med L-dopa forsøges.

Lignende spændinger kan ramme andre muskelgrupper, når de bruges i en eller anden stadig gentaget handling.

Behandling af dystoni

Medicinsk behandling af dystoni er ofte vanskelig og skuffende. En kombination af en høj dosis antikolinergika (benhexol) og et benzodiazepin (clonazepam), kan i nogle tilfælde afhjælpe symptomerne. Enkelte dystoniformer responderer godt på behandling med L-dopa, hvorfor dette altid bør forsøges i en kortere periode. Det er vigtigt at optrappe den medicinske behandling langsomt. Ofte tåles de høje doser godt, især af børn. Hyppigt er effekten dog beskeden på den højeste dosis, der tåles, inden der optræder væsentlige bivirkninger.

Den mest effektive behandling af mange fokale dystonier er injektioner af botulinum toksin direkte i musklen vejledt af elektromyografi. Effekten på såvel muskelspændinger som de relaterede muskelsmerter er god hos 75%, men behandlingen skal gentages hver 3. måned. Ved blefarospasmer og hemifaciale spasmer foretages injektionerne subkutant.

Neurokirurgisk behandling af torticollispatienter, der ikke længere har (eller aldrig har haft) effekt af behandling med botulinum-toksin, foretages visse steder i udlandet med selektiv perifer denervation.

Dyb hjernestimulering med elektroimplantation i globus pallidus eller nucleus subthalamicus, som det kendes fra operation på parkinsonpatienter, er ved at vinde frem som behandling af patienter med generaliseret dystoni eller meget svær torticollis. Behandlingen anses endnu for eksperimentel, men resultaterne er gode.

Wilson's sygdom

- Sygdommen viser sig ved forskellige grader af tremor, dystoni og rigiditet, dysartri, cerebellare symptomer og kognitive symptomer med stor variation i symptomatologi
- Autosomal recessivt arvelig
- Ændret kobberstofsifte med abnorm kobberaflejring i vævene, specielt i leveren og i de basale ganglier
- Kayser-Fleichers ring i limbus corneae
- Behandling med D-penicillamin eller zink kan tømme kobberdepoterne og bedre symptomerne

Synonymer

Hepatolenticulær degeneration

Forekomst, ætiologi, patogenese og patologisk anatomi

Wilson's sygdom er sjælden. Prevalensen angives til 3 pr. 100.000, men der er kun ca. 40 kendte tilfælde i Danmark. En del af tilfældene er således formentlig udiagnosticerede. Den manifesterer sig hyppigst i 2. og 3. årti.

Sygdommen er autosomal recessivt arvelig med mutationer i genet på kromosom 13, som koder for kobber *transporter P-type* ATPase. Defekten medfører at leveren ikke kan udskille kobber. Dette fører til en abnorm kobberaflejring i mange organer, især i leveren, til stærkt nedsat plasmakoncentration af det kobberbindende protein coeruloplasmin og meget lavt serumkobber i praktisk taget alle tilfælde, samt til øget kobberudskillelse med urinen.

Symptomer og kliniske fund

Kobberaflejringen kan medføre levercirrhose og degeneration af corpus striatum. De tidligste kliniske symptomer er lige hyppigt fra leveren og fra centralnervesystemet. Symptomerne fra centralnervesystemet varierer meget fra tilfælde til tilfælde; de kan være atypiske og dermed vanskeliggøre diagnosen.

Omkring en trediedel af patienterne debuterer med psykiatriske symptomer, herunder depression og personlighedsændringer. Mange har symptomer fra de basale ganglier enten med parkinsonisme eller hyppigere i form af progredierende dystoni. Et af de tidlige neurologiske symptomer er tremor af ekstremiteter og hoved. Der kan være dysartri, dysfagi og langsomme bevægelser, eventuelt koreiforme bevægelser. Senere optræder der kognitive forstyrrelser.

I andre tilfælde minder symptomerne om cerebellar degeneration med ataksi, intentionstremor og nystagmus, ofte ledsaget af let dystoni. I enkelte tilfælde er *kognitive forstyrrelser* de dominerende neurologiske symptomer i hele forløbet med personlighedsændringer og demens, eventuelt ledsaget af psykotiske symptomer. Der kan være livlige senerereflekser og ekstensive plantarreflekser, men sensibiliteten er normal.

Næsten alle patienter med neurologiske symptomer har en *Kayser-Fleischer ring*, som eventuelt først kan påvises ved en øjenundersøgelse med spaltelampe. Den viser sig ved en grøn-brun pigmentering af limbus corneae, som lettest iagttages hos patienter med blå øjne (Fig. 26.1).

Undersøgelser og differentialdiagnostik

Hos patienter, hvor Wilsons sygdom er en mulighed, fx hos unge patienter med parkinsonisme eller dystoni bør coeruloplamin og kobber i plasma altid måles. Ved klinisk mistanke om sygdommen udføres øjenundersøgelse med henblik på Kayser-Fleischers ring. Såfremt disse undersøgelser ikke er entydige, måles kobberudskillelsen i døgnurinen. MR-skanning kan vise signalforandringer i basale ganglier. Leverbiopsi kan være indiceret for at stille diagnosen, og der vil bl.a. være øget kobberindhold.

Differentialdiagnoserne er andre sygdomme i de basale kerner og cerebellum samt sygdomme med psykiske og dementielle symptomer.

Behandling og prognose

Behandlingen består af kobberfattig kost og D-penicillamin eller zink for at tømme kobberdepoterne ved chelatdannelse. Behandling standser sygdomsprogressionen og bedrer ofte symptomerne. Ubehandlet er sygdommen dødelig i løbet af 10-15 år.

Benign essentiel tremor

- Hyppigste bevægelseforstyrrelse
- Postural (statisk)- og aktionsrysten af hænder og underarme, oftest symmetrisk
- Ledsagende rysten af hoved, kæbe, tunge og stemme kan forekomme
- Familiær eller sporadisk

Synonymer

Essentiel, familiær eller senil tremor.

Forekomst og ætologi

Benign essentiel tremor forekommer hos op til 7% af personer over 40 år og mellem 8-12% i befolkningen over 70 år. Hos omkring 20% begynder tremor før 30-årsalderen. Den er lige hyppig hos de to køn. Over 50% af tilfældene er familiære. Arvegangen er autosomal dominant med varierende penetrans, hvilket betyder, at tilsyneladende sporadiske tilfælde kan være familiære. Genetiske studier tyder på mutation på kromosom 2, men også loci på kromosomerne 3 og 4 er foreslået.

Patofysiologi

Patofysiologien er uafklaret. PET-studier har vist øgning af gennemblødningen bilateralt i cerebellums hemisfærer og vermis samt kontralateralt i corpus striatum, thalamus og den sensorimotoriske cortex under postural håndrysten. Der er ikke påvist abnormiteter i de basale ganglier.

Symptomer og kliniske fund

Den oftest symmetriske rysten kan begynde i alle aldersklasser. Tremor rammer typisk hænder og underarme. Der sker i begyndelsen en vis progression, eventuelt medinddrages halsens muskler med tremor af hovedet. Læber, tunge og stemme kan også involveres. Tremor er i modsætning til rysten ved parkinsonisme ikke til stede i fuldstændig hvile. Ty-

pisk ryster de fremstrakte hænder med en frekvens på 4-10 Hz, og tremor fortsætter som aktionsrysten ved skrivning og anden finmotorik. Patienterne er derfor ofte invaliderede i mange daglige gøremål. Efterhånden bliver tilstanden stationær. Det er karakteristisk, at tremor svinder temporært efter indtagelse af få genstande alkohol.

Differentialdiagnostik

Differentialdiagnostiske muligheder er andre sygdomme med tremor, fx cerebellar sygdom. Forveksling med Parkinsons sygdom er ikke ualmindelig. Parkinsons sygdom og essentiel tremor kan dog forekomme hos samme person. Wilsons sygdom bør overvejes i atypiske tilfælde.

Behandling

Farmaka som non-selektivt blokerer beta-adrenerge receptorer perifert og centralt kan reducere tremoramplituden hos de fleste patienter, men sjældent ophæve tremor. Frekvensen påvirkes ikke. Propranolol i doser på 20-80 mg 2-3 gange dagligt er mest anvendt. Primidon, gabapentin og klozapin er andre behandlingsmuligheder.

Patienter, som trods al medicinsk behandling er invaliderede af tremor, kan hjælpes med stereotaktisk neurokirurgisk operation med stimulation i nucleus ventralis intermedius i thalamus. Hvis der er et dystont præg over tremor kan behandling med clonazepam hjælpe. Ved tremor capitis anvendes indsprøjtning af botulinum toxin i nakkemusklernerne.

Huntingtons chorea

- Sygdom med progredierende chorea og demens
- Autosomt-dominant arvelig
- Kausal terapi kendes ikke. Der er symptomatisk effekt af dopamin antagonist (neuroleptika)

Synonymer

Chorea familiaris Huntington, præsenil demens med bevægelsesforstyrrelser.

Forekomst og epidemiologi

Sygdommen er autosomt-dominant arvelig med ligelig kønsfordeling og sjældent med en prævalens på 5 pr. 100.000.

Ætiologi, patogenese og patologisk anatomi

Sygdommen er autosomt-dominant arvelig med fuld penetrans. Den skyldes en ustabil udvidet trinucleotidsekvens, der koder for et protein kaldet huntingtin. Genet er lokaliseret på kromosom 4. Mens de fleste raske individer har mellem 11 og 24 trinucleotid (CAG) repetitioner på dette sted, har patienter med Huntingtons chorea typisk 37 eller flere. Debutalder og sygdomsgrad afhænger af antallet. Funktionen af huntingtin kendes ikke. Der kommer udtalt atrofi af caput nucleus caudatus og putamen samt lettere atrofi af cortex cerebri. Der er neurontab i corpus striatum, og det antages, at de kolinerge neuroners funktion er nedsat.

Symptomer og kliniske fund

Sygdommen debuterer oftest i 30-45-årsalderen, men debut i barnealderen forekommer. De første symptomer er ofte personlighedsændringer, hvorefter der tilkommer enten hyperkinesier af koreo-ateoid type (kapitel 4) eller demens. Senere i forløbet er der både hyperkinesier og demens. Hyperkinesierne kan i starten være diskrete og lokaliseret til hænder og ansigt. Chorea karakteriseres i øvrigt af en stadigt

vekslende og uforudsigelig aktivering af forskellige muskelgrupper i kroppen. Nogle patienter kamouflerer deres bevægelser som hensigtsmæssige handlinger. Senere kan tilkomme dystone elementer eller myoklonier. Der er almindeligvis samtidig hypotoni, men en mindre del af patienterne, specielt med debut i første eller andet decennium, udvikler parkinsonisme. Der er tidligt kognitive problemer med nedsat hukommelses- og koncentrationsevne samt adfærdsforstyrrelser. Patienterne bliver langsomme og fremtræder ofte miserisprægede. Psykiske symptomer ses ofte, og suicidium forekommer med øget frekvens.

Tilstanden bliver efterhånden præget af hyperkinetisk dysartri (kapitel 6), grimmasseren, ufrivillige ekstremitetsbevægelser, gangforstyrrelser og svær demens. Der er nedsat mentalt tempo, apati og indlæringsforstyrrelser, men relativt bevaret sprogfunktion og ingen apraksi eller agnosi. Øjenbevægelserne er hæmmede og sakkaderede.

Undersøgelser

Ved DNA-analyse af en familie kan de afficerede individer identificeres. Atrofien af caput nucleus caudatus kan påvises ved CT- og MR-skanning.

Differentialdiagnostik

Den kliniske diagnose er ved manifesterede symptomer ofte let, men kan være vanskelig i de tidligere stadier. Den familiære optræden bevirker, at nogle men ikke alle patienter kommer tidligt til undersøgelse.

Differentialdiagnoserne er chorea ved encephalitis, senil chorea, chorea minor, tidlig parkinsonisme, Wilsons sygdom og i de tilfælde, hvor demens er debutsymptomet, andre former for præsenil demens.

Behandling

Antidopaminerg medicin kan dæmpe hyperkinesierne, men ændrer ikke forløbet. Mest anvendt er neuroleptika, der blokerer dopaminreceptorerne, fx pimozid. Tetrabenazin, som er dopamindepleterende er ligeledes virkningsfuldt. Kombinationsbehandling kan være en fordel. Amantadin og riluzole er en behandlingsmulighed til dæmpning af chorea.

Genetisk vejledning til familiemedlemmerne er vigtig, da sygdommen først manifesterer sig langt henne i den fertile alder. Da den kromosomale lokalisation af det sygdomsbærende gen er identificeret, er prænatal diagnostik mulig.

Prognose

Sygdommen er jævnt progredierende og ender fatalt efter 10 til 15 år.

Andre chorea former

Chorea minor (Sydenhams chorea)

Denne sygdom er en immunologisk betinget og sjælden komplikation til streptokokinfektion og ses hyppigst hos børn. Sygdommen udvikler sig almindeligvis hurtigt efter en nyligt overstået streptokokinfektion og viser sig ved koreiforme ufrivillige bevægelser. Den ledsages næsten altid af psykiske symptomer med personlighedsforandring og eventuel psykose. Antistreptolysin titer (AST) kan være forhøjet, men er ofte normal. Forløbet er som regel godartet med remission af symptomerne, men det kan være ret langvarigt med tilbøjelighed til recidiv, som ofte provokeres helt uspecifikt.

Chorea er beskrevet under graviditet (chorea gravidarum). De fleste af disse tilfælde er chorea minor som følge af streptokokinfektion opstået under graviditet.

Senil chorea

Dette er en sjælden tilstand, med hyperkinesier af koreiform type, som ses hos ældre, enten opstået spontant, eller efter dehydrering eller efter cerebrovasculær sygdom.

Hemiballisme

Hemiballisme, er voldsomme kastende hemikoreatiske bevægelser, som fortrinsvist er lokaliserede til de proximale muskler og led, især i overekstremiteterne. Det er en sjælden tilstand, der kan fremkaldes af en række forskellige læsioner, men oftest skyldes

akutte vaskulære læsioner i nucleus subthalamicus. I disse tilfælde plejer symptomerne at svinde efter nogle uger. Behandling med tetrabenazin har effekt.

Tardive dyskinesier

Tardive dyskinesier er hyperkinesier, som udvikles efter længerevarende (sædvanligvis mindst 3 måneder) behandling med dopamin-receptor-blokerende stoffer som neuroleptika, oftest i ret høje doser. De udvikles især hos ældre og noget hyppigere hos kvinder end mænd.

Hyperkinesierne er stereotype og af koreatisk, eventuelt dyston karakter og ofte lokaliseret til ansigtet. Ikke sjældent er de lokaliseret til kæbe-, tygge- og tungemuskulaturen, og der tales da om et bukko-linguo-mastikatorisk (BLM) syndrom. De kan brede sig til store dele af krop og lemmer.

Såfremt neuroleptika kan seponeres mindskes de tardive dyskinesier hos 25-50%, og hos 10% svinder de helt. Behandling af de tardive dyskinesier med andre neuroleptika kan være indiceret i svære tilfælde, men bør undgås, når det er muligt, idet det netop er neuroleptika, der har fremkaldt tilstanden. Mange neurologer vælger behandling med tetrabenazin, eller et nyere neuroleptikum uden ekstrapyramidale bivirkninger, klozapin.

Akatisi

Dette er den hyppigste af de bevægeforstyrrelser, der skyldes behandling med dopaminantagonister. Består af indre uro, der tvinger patienten til uafledeligt at rejse sig og gå rundt. Akatisi kan optræde akut eller være tardiv og ophører sædvanligvis når behandlingen seponeres.

Restless legs

Det er en hyppigt forekommende tilstand, der viser sig ved en uimodståelig trang til at bevæge benene, ledsaget af indvendig uro i læggene. Symptomerne tager til under hvile, især ved forsøg på at sove, og de lindres lidt ved bevægelser af benene. Træthed, varme, graviditet eller kaffe forværrer tilstanden, ligesom den kan ses ved uræmi, anæmi, neuropati og an-

dre medicinske sygdomme. Årsagen er ukendt, men tilstanden kan være familiært forekommende. Som behandling anbefales dopaminagonister, L-dopa, clonazepam eller opiater. Baklofen kan forsøges.

Moving toes

Herved forstås spontane uni- eller bilaterale bevægelser af tæer eventuelt ledsaget af smerter. Årsagen er ukendt. Behandling med benzodiazepin, baklofen, carbamazepin eller tricykliske antidepressiva kan forsøges, men effekten er ofte beskedent.

Stiff person syndrom

Et sjældent syndrom, hvor aksiale og proksimale muskler er episodisk eller konstant aktive. Musklerne er stive og hårde. Bevægelserne er langsomme eller helt blokerede. Ved støj eller pludselige bevægelser kan der udløses smertefulde spasmer af de involverede muskler, som kan gøre gangen meget vanskelig og føre til fald. EMG fundene er diagnostiske. Omkring 60% har antistoffer mod glutaminsyredecarboxylase i serum eller CSF. Diazepam i doser op til 50 mg daglig kan have gavnlige effekt. Baklofen og anti-epileptika kan også forsøges.

Tics

Tics er pludselige, stereotype, gentagne, ufrivillige bevægelser i en lille muskelgruppe, fx i ansigtet (simple tics). De forværres ved stress og nervøsitet. Ofte kan de voluntært undertrykkes for en tid. Muskler ved øjne, facialismuskler, og muskler i halsen og på skuldrene er de hyppigst involverede. Drengene og mænd har oftere tics end piger og kvinder. Tics forekommer oftest i barndom eller ungdom, og omkring 10% af alle børn har på et eller andet tidspunkt tics. Som regel kan der ikke findes nogen årsag. Symptomerne kræver almindeligvis ingen behandling, men det kan være nødvendigt, hvis tics er udtalte som ved Gilles de la Tourettes syndrom.

Gilles de la Tourettes syndrom

Dette syndrom viser sig ved multiple og varierende tics sammen med ufrivillige lyde som snøften, hvilsken, rømmen og stønnen. Obskøn tale eller bandeord (koprolali), obscøne gestus (kopropraksi) forekommer sjældnere. En stor del af patienterne udvikler desuden adfærdsforstyrrelser og hen ved 50% har tillige *Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD)*/*Deficit in Attention and Motor Perception (DAMP)*. Mere end 50% har obsessivt kompulsivt syndrom (OCD). Sygdommen er genetisk betinget med autosomal dominant arvegang og varierende penetrans. Patogenesen er ikke nærmere kendt, men skyldes formentlig ændringer i en eller flere neurotransmittere eller second messengers i de basale ganglier og deres forbindelser til cortex. Sygdommen debuterer i barnealderen, oftest med simple tics og udvikles med palilali (gentagen af egne ord), ekko fænomener (gentagelse af andres ord eller bevægelser), kompulsive symptomer og ofte seksuelle og aggressive impulser. Grundig information om sygdommens natur og behandlingsmuligheder er væsentlig. De fleste patienter bedres ved behandling med neuroleptika, fx pimozid, tetrabenazin, haloperidol eller sulpirid. Adfærdsforstyrrelser kan behandles med antidepressiva (*selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)*) eller clonidin. Mange patienter ønsker ikke eller har ikke behov for medicinsk behandling.

Sygdomsintensiteten varierer. Nogle patienter helbredes spontant efter puberteten, mens sygdommen hos andre er livslang.

