

OVANLIGA FÅGLAR – MOVEMENT DISORDERS

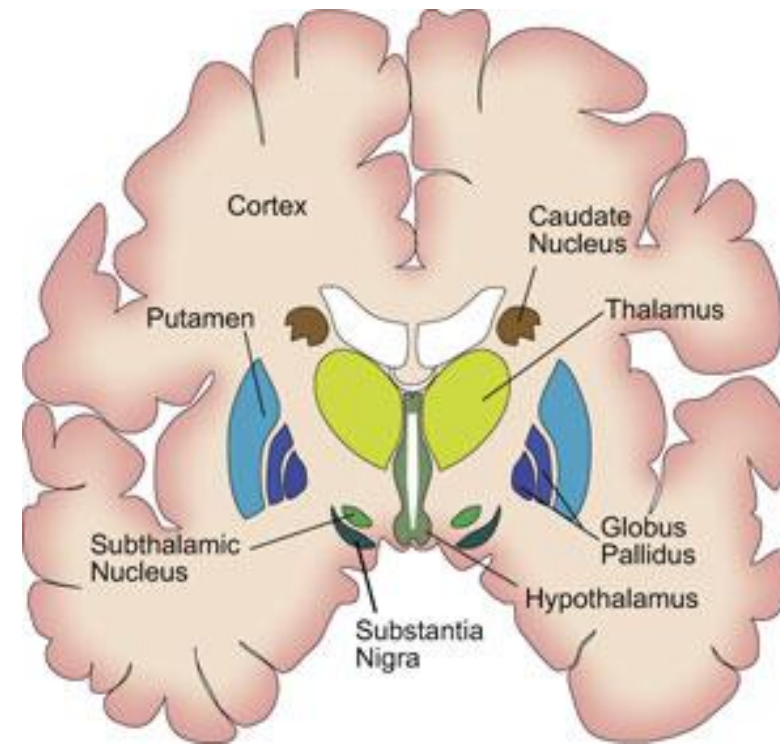
kurs Långholmen 2016 – Kristina Forsblad



Neuroanatomi

Basala ganglier= nätverk av kärnor i framhjärnan, diencefalon och mellanhjärnan

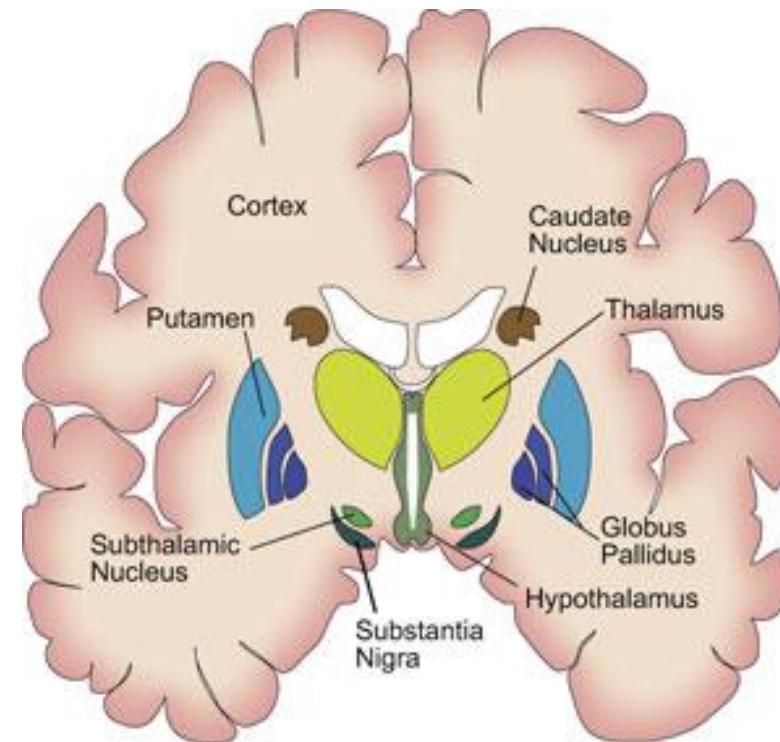
- Striatum: Nucleus Caudatus, Putamen, Nucleus accumbens
- Nucleus subthalamicus
- Globus pallidus
- Substantia nigra



När basala ganglier inte samverkar - Motorpåverkan

- Kan inte önskade rörelser underlättas
- Kan inte oönskade rörelser undvikas

= en genetisk avvikelse
eller lokaliserad skada
hindrar hela nätverket att
fungera

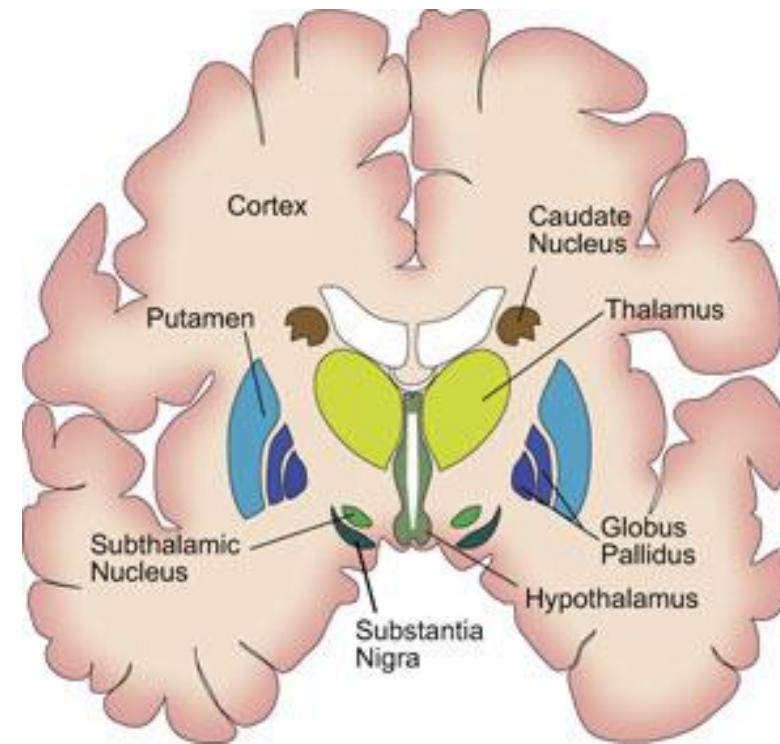


När basala ganglier inte samverkar - Motorpåverkan

Signalsubstanser:

Dopamin, Glutamat,
GABA, Serotonin,
Acetylkolin, Norepinefrin

= Avvikelser i basala
gangliers nätverk
påverkar också psykiskt
mående, kognition och
beteende



- Många avvikelser i rörelsemönstret är paroxysmala eller intermittenta
- En del triggas av speciella händelser (trötthet, emotioner, missnöje, speciella rörelser, sömn/sömnbrist)
- En del misstas för anfall, andra för psykosomatik
- En del patienter kan ha både anfall och movement disorders på samma gång
- BE FAMILJEN FILMA!!



Diff epilepsi

	Epilepsi	Movement disorder
Dygnsrytm	Kan förekomma dag och natt	Med undantag av spinal myoklonus och PMS (Periodic movement of sleep), minskar eller försvinner helt på natten
Medvetandeförlust	Vanligt vid epilepsi	Inte del av sjukdomsbilden
EEG	Kan visa förändringar i samband med anfall	Visar inte förändringar vid sjukdomsuttryck

Movement disorders: rörelsesjukdomar

Hypokinesi (För lite – rörelse)

Hyperkinesi (För mycket - rörelse)

Movement disorders: rörelsesjukdomar

Hypokinesi (För lite – rörelse)

Bradykinesi: förlångsammad förmåga att starta och fortsätta rörelser

Rigiditet, upphävda posturala reflexer

Anatomisk lokalisation: substantia nigra, mesencefalon

(Exempel Parkinsons sjuk, Wilsons sjuk, Huntingtons sjuk)

Hyperkinesi (För mycket rörelse)

Olika termer beskriver avvikande rörelser

- Inte sällan finns inslag av flera typer av avvikande rörelser på en gång

Hyperkinesi: Beskrivande termer, säger inget om etiologin

Korn-Lubetzki, Steiner 2012)

Typ av symptom	Klinisk beskrivning	Prevalens hos barn	Klinisk hjälp för diagnos (?)	Anatomisk lokalisation
Chorea	Ofrivilliga, snabba, ryckiga orytmiska rörelser	Inte ovanlig	Uni el bilateral hypotoni	Nucleus caudatus, putamen, striatum
Atetos	Långsamma rörelser utan uppenbart syfte	Vanlig	Intermittent hypotoni	Striatum, nucleus subthalamicus
Dystoni	Ofrivilliga ihållande hypertona muskelsammandragningar	Vanlig	Generaliserad eller fokal, ökad tonus	Striatum, putamen, talamus
Myoklonus	Plötsliga, snabba, ryckiga muskelsammandragningar	Del av dystoni eller epilepsi	Kan ev induceras av stimuli	Cortex eller nucleus dentatus

Hyperkinesi, forts

Typ av symtom	Klinisk beskrivning	Prevalens hos barn	Klinisk hjälp för diagnos	Anatomisk lokalisation
Tremor	8-12 Hz darrningar	Vanlig	OBS ökar vid oro, fysisk aktivitet och sömn deprivation	Hjärnstam, cerebellum, ryggmärg
Ballismus	Våldsamma slängande rörelser av en hel extremitet	Extremt ovanligt	Ofta unilateral,	Nucleus subthalamicus, thalamus
Tics	Plötsliga, stereotypa, repetitiva rörelser eller röstuttryck	Vanligt	Stereotypa, minskar med koncentration. Ev komorbiditet	okänd
Stereotypi	Ofrivilliga repetitiva rytmiska rörelser	Vanligt - ovanligt	komorbiditet	okänd

Etiologi Movement disorders

- Cerebral pares (dystoni, chorea, choreo-atetos)
- Sydenhams chorea, varicellaencefalit, immunomedierat
- Tics – sekundärt till neuropsykiatriska diagnoser i många fall (men inte alltid). Även här, outforskad genetik?
- Genetik: dystoni, essentiell tremor, metabola sjukdomar

Sök orsaken brett om ej uppenbart (exempel)

- Statisk orsak: cerebral pares, encefalit/postencefalit, trauma, tumör, kernikterus
- Ärftlig/degenerativ: Primära dystonier/dyskinesier, Ataxia-Telangiektasia, Fahrs sjukdom, PANK2, Huntington, Rett, Neuroachantocytos, Benign ärftlig chorea, alternerande hemiplegi
- Metabol: ett flertal
- Immunomedierad: Sydenhams chorea, SLE, streptokockinfektion, varicella
- Vaskulär: Stroke, Moya-Moya, komplex migrän
- Missbildningar

Läkemedelsinducerad
MD (dystoni/chorea) –
ex!

Primperan (Metoklopramid)

Teofyllin

AED

P-piller

Antidepressiva läkemedel

Risperidol, Haloperidol

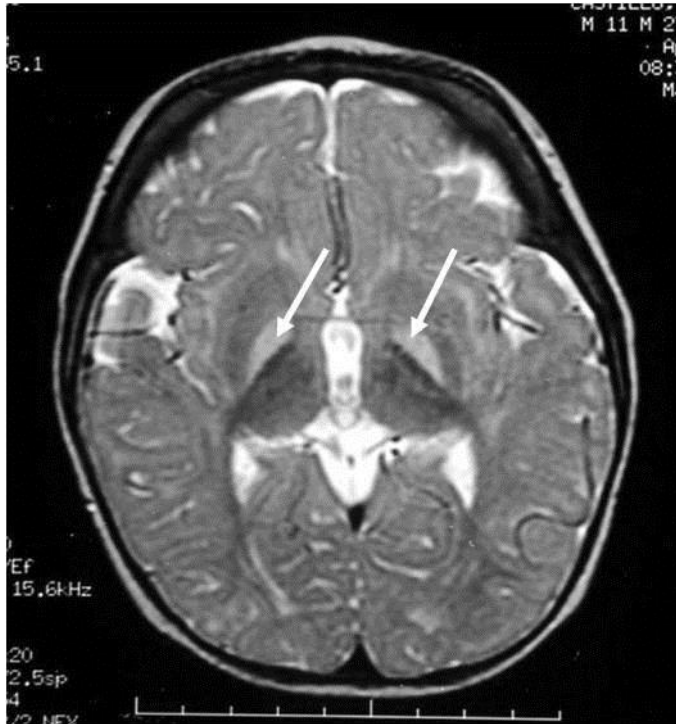
Vissa ADHD mediciner

=Fråga alltid efter medicinlistan
och ändringar i den!!



Kernikterus

Obehandlad hemolytisk sjukdom eller hyperbilirubinemi



Sydenham's Chorea

Beskrevs första gången 1686

Klassisk triad:

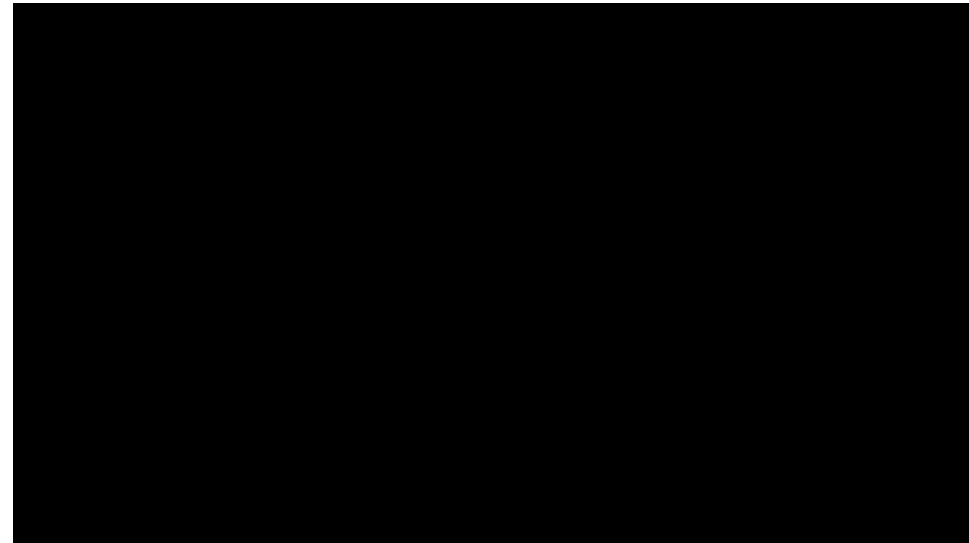
Chorea, hypotoni, emotionell
labilitet/annan akut neuropsykiatri

Veckor till månader efter GAS infektion

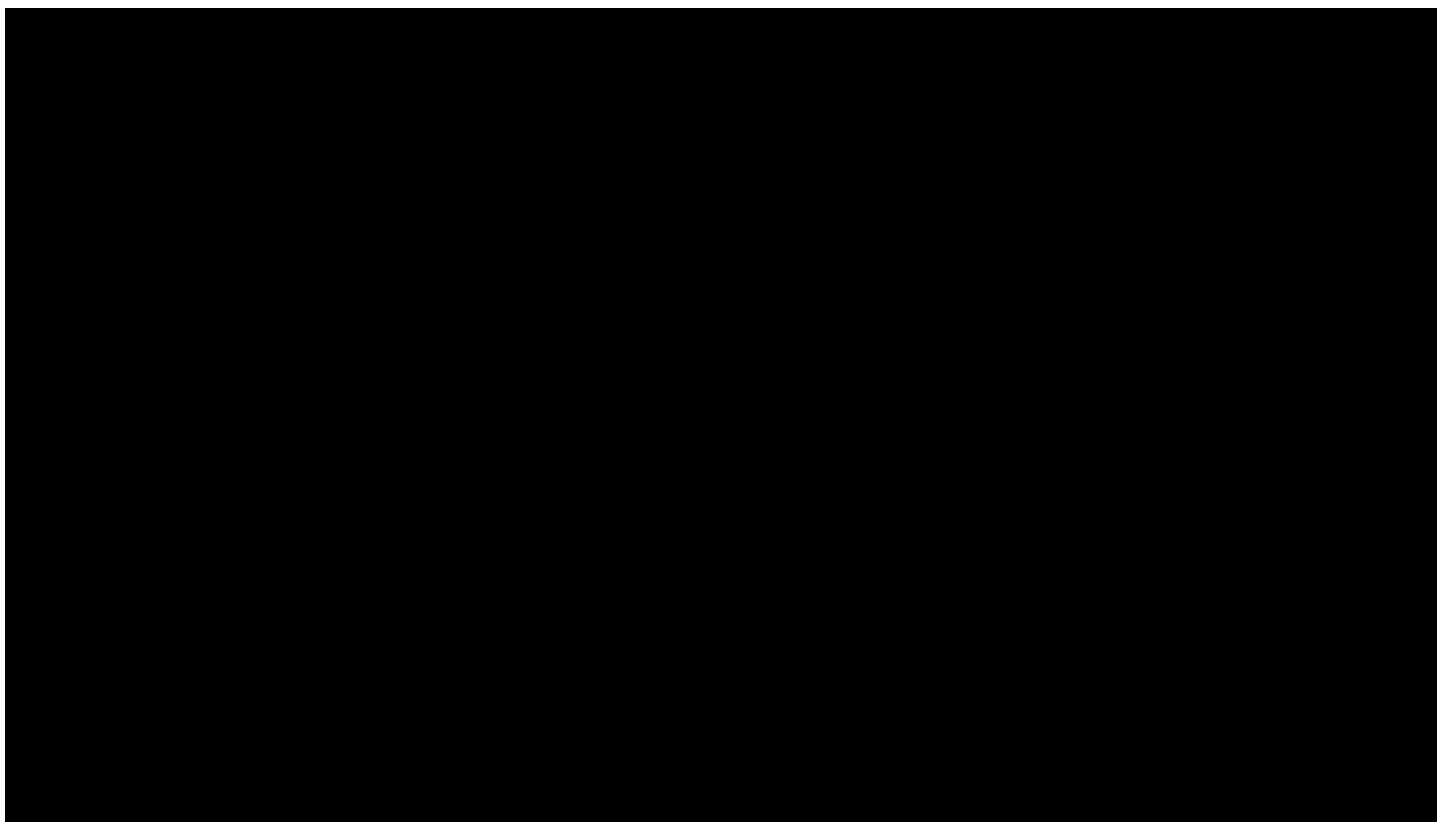
Incidens: 0,23/100 000 i irländsk studie
2015 (BMJ Crealey, Allen et al) men
fortfarande vanligare i andra delar av
världen

Behandling: Större studier saknas.
Valproat, Steroder och Immunoterapi är
oftast provat

Samtliga patienter gick i remission,
medium 4 månader



Choreoatetos – Hyperkinetisk dystoni?



Dystoni

- Dystoni=Kontinuerliga eller intermittenta muskelkontraktioner som orsakar abnorma, ofta bisarra rörelser och ställningar.
- Ibland kan viljemässiga handlingar förvärra dystonin, men den kan också förbättras av en initierad aktivitet
- Klassifikation: debutålder, distribution, Dygns- och aktivitetsvariation, ev andra symtom (isolerad eller kombinerad dystoni)

Dystoni – klassifikation efter distribution

Typ av dystoni	Affekterade delar av kroppen	Exempel
Fokal	enstaka	Ögonlock (blefarospasm) Mun (oromandibulär dystoni) Larynx ("whispering dysphonia") Nacke (Cervikal dystoni) Hand och arm ("writers cramp")
Segmentell	Två eller flera angränsande muskelgrupper	Axial (nacke och bål) Brachial (arm och bål), båda armar+nacke+bål) Crural (ett ben och bål, båda ben och bål)
Multifokal	Mer än två icke angränsande muskelgrupper	Facio-brachial (blefarospasm+writers cramp)
Hemidystoni		Ipsilateral arm och ben
Generaliserad	Mer än tre	

Dystoni – dygns- och aktivitetsvariation

- Utan dygnsvariation – samma grad av dystoni under dagen
- Aktivitetsspecifik dystoni – musician´s dystonia, writer´s cramp
- Dygnsvariation – ex doparesponsiv dystoni
- Paroxysmal dystoni/dyskinesi: kan ofta triggas, kommer plötsligt, självbegränsande

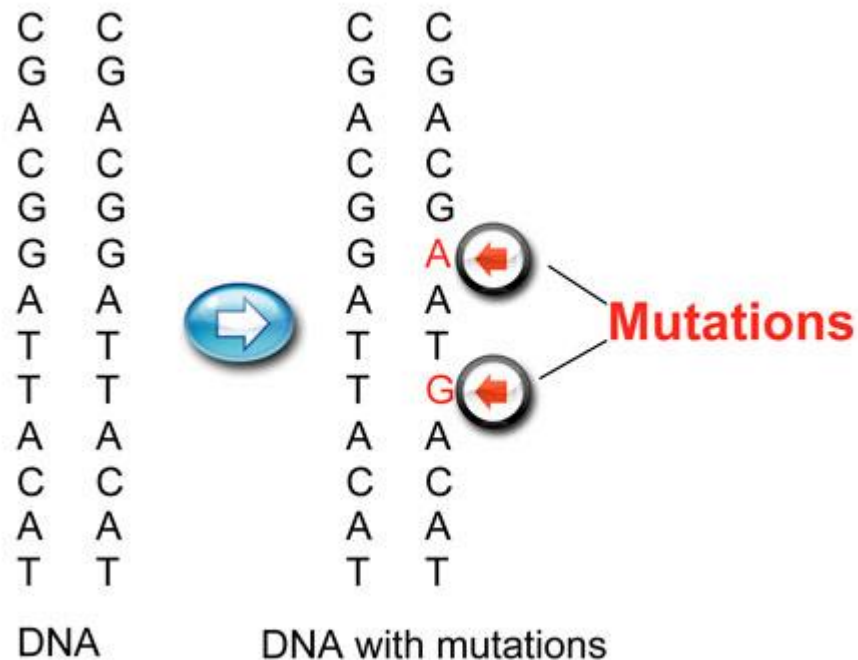
- Isolerad dystoni: dystoni endast med ev inslag av tremor
- Kombinerad dystoni: ex i kombination med parkinsonism, myoklonus, dyskinesi

Genetik (Primära dystonier)

- I nuläget beskrivs DYT1-25: nya förändringar kommer troligtvis att beskrivas
- Finns ”paneler” vid flera genetiska laboratorier, men flera kända mutationer har relativt specifik klinik

Barn- och ungdomsspektrat

- Ofta tryggt med dystonipanel
- "Vanligaste" ovanliga fågel: DYT1 (TOR1A mutation)
- Under utredning för hereditär dystoni, prova Dopamin upp till 10 mg/kg/dygn (OBS finns mikrotabletter (Flexilev), eller ljusskyddad blandning av Dopamin+Askorbinsyra (ffa DYT 5 och DYT14) (OBS finns ett gammalt "recept", kontakta KF)



Utredning.....

- Noggrann anamnes, bestäm lokalisation, utbredning
- Andra bestickande fynd i neurologstatus?
- Utredning: ev metabolutredning, om sådana misstankar.
Dystonipanel, MRT (fokala fynd?)
- LP kan övervägas men vid isolerad dystoni, troligtvis inga konklusiva fynd

.....Den som söker han finner.....

Primär dystoni, Patienter i Uppsala 2012-2015

Patient	Diagnos	Mutation	Behandling
Pojke, 03	Paroxysmal kinesogen dyskinesi	PRRT2-genen	Karbamazepin 1,5 mg/kg/dygn. Besvärsfri
Pojke, 97	Myoklon dystoni	Inte känd (trolig)	Provat flera, DBS
Pojke, 03	Lech Nyhans sjukdom	HPRT-genen	Flera olika, lindring m DBS
Flicka, 98	Primär torsionsdystoni	DYT1 mutation	Svåra biv m Pargitan. DBS?
Flicka, 04	Primär torsionsdystoni, Dyston kris	DYT1 mutation	DBS
Flicka, 07	Primär torsionsdystoni	DYT1 mutation	DBS
Flicka, 00	Cervikal dystoni, ångest, depression	DYT11 mutation	Botox behandling, psykiatrisk beh, ev DBS
Flicka, 12	Dystoni ffa i vä axel och huvud	DYT 11 mutation	Karbamazepin, ingen effekt, utredning på gång

Sekundära dystonier

Patient	Diagnos	Övrigt	Behandling
Flicka -08	Svår dyston CP efter asfyxi	Svårt multifunktionshinder, epilepsi bedömd normalbegåvad	Baklofen, benzodiazepiner
Pojke-10	Svår dyston CP efter asfyxi	Alert pojk som tar sig fram med hjälpmedel. Diagnos spasticitet ffa	Föräldrar tar pojken till USA för SDR operation
Flicka-99	Resttillstånd efter tuberös meningit vid ca 2 års ålder (CP?) Lindrig mental retardation, dystont tal, svår myoklon dystoni i vänster arm	Finns en kusin som också har en dystoni, dystonipanel är negativ	Kommer ev att inplanteras en DBS (behövs socialt stöd)
Flicka-15	Tetrahydrobiopterinbrist (atypisk PKU)	MRT på gång	Livslång m Dopamin, Serotonin, Folat,
Pojke-14	Svårt dystont resttillstånd efter misstänkt ANEC	Diffusa förändringar i BG, stora nutritionssvårigheter	

OBS Dystoni och spasticitet

- Vid cerebral pares ofta co-existerande och behöver bedömas sida vid sida för att bedöma och avgöra bästa behandling
- Vid önskemål om SDR (Selektiv dorsal rhizotomi), bedöm även dystoniinslag och hur det påverkar patienten. SDR är en irreversibel operation som är utmärkt om indikationen är korrekt, men om dystoni överväger, diskutera även annan åtgärd-

Pojke, 16 år

- Tredje barnet i hel (mycket idrottsintresserad) familj
- Inget avvikande i släkten
- Frisk fram till treårsåldern: insjuknar då i infektion med klinisk bild som vid femte sjukan

Inläggning på hemorten....

- Märkligt spänningstillstånd i höger ben
- Utredd med MR av hjärna och ryggmärg,
EEG mm

Behandling??

- L-Dopa trial: ingen effekt
- Nootropil (Piracetam): ingen effekt
- Tegretol: viss effekt (??)
- Zonegran: ingen effekt

Utredning för hereditära dystonier

- En enda liten mutation av ett (!) baspar i DYT1-genen bedöms som en artefakt
- DYT11 genen också kontrollerad och var ua 2005
- Pat funderar just nu på om han kan tänka sig vidare utredning

DBS på tapeten redan 2007.....

- Men på internationell konferens i Barcelona 2007 visas filmer på pat och nu tror man att tillståndet är funktionellt
- Som främsta orsak anger man att han vid ett tillfälle i Thailand kunnat spela fotboll i varm sand utan att vara affekterad av ryck från benet
- Man tror också att den idrottsliga pressen från familjen är alltför stark och att det kan vara en orsak till att pojken "valt den här vägen"

Ny kontakt med Uppsala 2013

- Önskemål om DBS
- Utredning med neurofysiologi visar normal neurografi och EMG men patologisk MEP med bilateralt förlängd central konduktionstid i ffa höger ben (men också övriga extremiteter)

Operation 23/9 2014

- MYCKET SNABBT RESULTAT!! Vid återbesök i november 2014 kan pat ***gå nästan obehindrat***
- Något långsam, fastnar i vissa situationer *men han tycker inte att det är något problem*
- *Vad är då största vinsten med operationen?*

- Dom glor inte så förbannat hela tiden

flicka, 10 år, insjuknar i januari 2013 (ur journal hos barnläkare)

- Tidigare frisk flicka som sedan 1 mån tillbaka har ett tilltagande avvikande gångmönster. Tidigare klagat över smärtor i vä ljumske och vä knä, men detta är ingenting hon berättar om eller ens medger idag. Däremot går hon på ett **kraftigt avvikande sätt som ter sig helt funktionellt. Inte förenligt med någon neurologisk sjukdom.** Jag undersöker henne dock noggrant från topp till tå. Hon har redan varit hos sjukgymnast XX som också misstänkt funktionell genes.

- Helt klart funktionella besvär. Ingen neurologisk grund till pat gångmönster. Flickan får gå ut i korridoren och prata med sin storasyster som följer med vid besöket, medan jag låter mamma stanna ensam i rummet. **Mamma berättar då att flickan har "dåligt självförtroende", i skolan, och är "fruktansvärt blyg"**. På sista tiden har man i skolan haft tester som gjorts på tid, och då har flickan bara börjat gråta. Har fått utföra testerna i ett grupprum för sig själv utan tidspress och då har det gått bra. I skolan är både läraren, skolsyster och gymnastikläraren bekymrad över flickans situation och man försöker hjälpa henne med att minska stressen på bästa sätt.

- Jag berättar för mamma att flickan absolut inte har någon kroppslig sjukdom, det är helt uteslutet, och att hon nu behöver komma ur det hela "med ansiktet i behåll". Tycker därför hon ska fortsätta ett par gånger till hos sjukgymnasten som sakta lotsar henne ur det gångmönster hon nu påbörjat så att hon kan "tillfriskna" med hjälp av sjukgymnastik, och snabbt ta sig ur det hela.

Utredning

- MR skalle och ryggmärg normala (x 2 2013 och 2014), LP x 2 normala, labprover x 2 normala
- Barnpsykiatri: Diagnos selektiv mutism. Orolig, otrygg i nya situationer. Kognitivt lågt i normalzonen.
- Det finns en syster född -98 som i flera år (debuterat efter Pandemrix-vaccinationen) haft framför allt en arm som rör sig ofrivilligt och plötsligt. Har BUP kontakt.

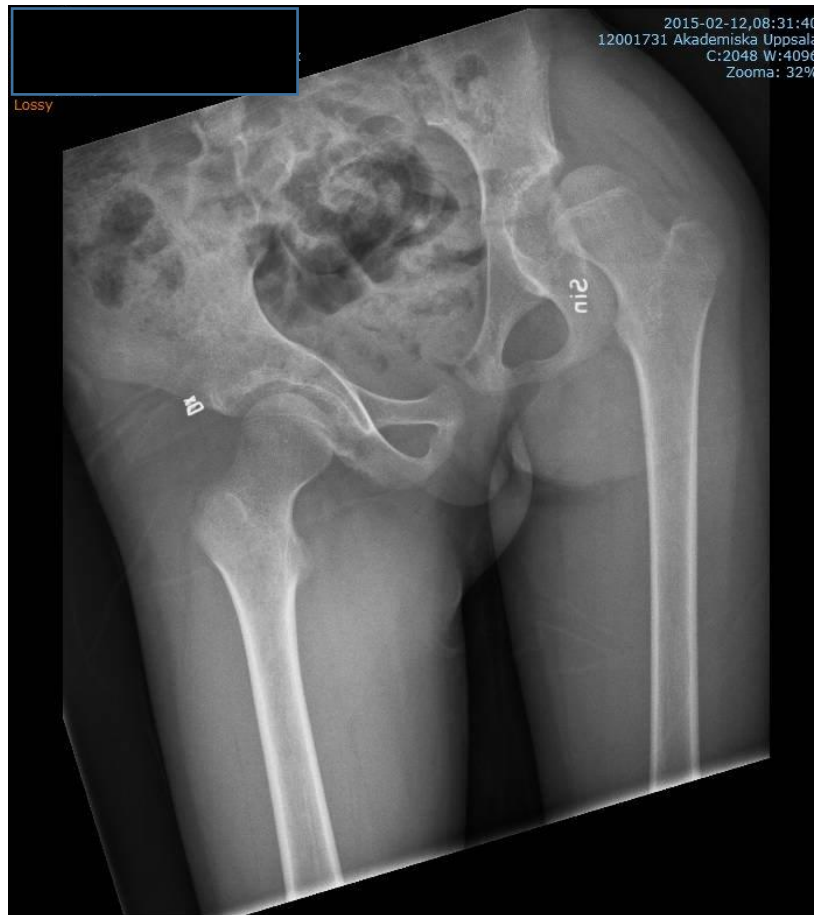
MEN.....

- På sommaren 2014 står det klart att flickans tillstånd har försämrats ytterligare. **Hon går inte alls längre, och börjar utveckla en skolios.**
- Föräldrar skickar prov från flickornas hår till USA, visar höga värden på tungmetaller.
- Ny utredning visar inte någon ytterligare patologi. Neurofys föreslår Dopa-responsive-dystonia som möjlig diagnos
- Dystonipanel visar DYT1-mutation

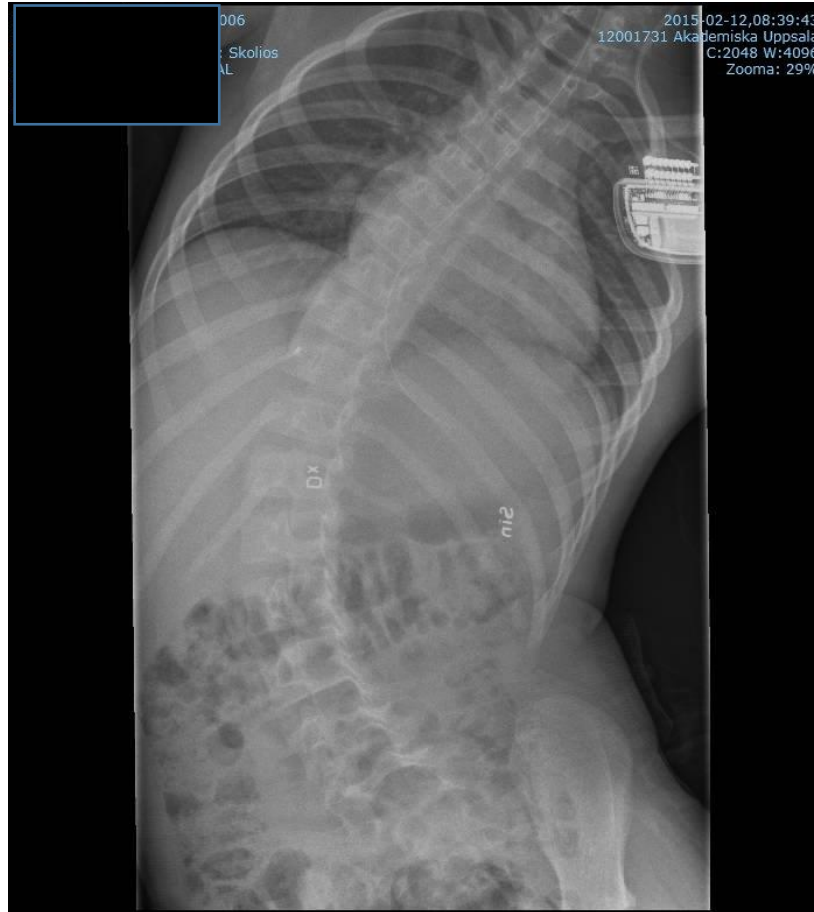
DYT1-mutation (primär torsionsdystoni)

- Ovarsakas av mutation i DYT1-genen
- Nova har denna mutation liksom fadern (symtomfri) och system: vanligaste mutationen (GAG-deletion) i TORIA-genen
- Symptomen kommer smygande
- Provat behandling med L-dopa (trial upp till 10mg/kg/dag) i form av Sinemet. Ingen effekt.
- Efter diagnos även provat Pargitan, ingen väsentlig effekt

Vänstersidig höftluxation



Skoliosutveckling: Cobbvinkel 67 grader



Pats tillstånd försämras

- Ökade dystonier
- Ökade smärtor
- Sömnsvårigheter
- Antikolinerga biverkningar av Pargitan?

Dyston kris (Status dystonicus)

- Inläggning för att påskynda operation 22/1
- Får KAD pga svårigheter att kissa
- Utvecklar närmast Status Dystonicus: Stiger i Myoglobin, vätskedeficit, svåra smärtor
- Resistent för behandling med Midazolam och Morfin
- Går till CIVA

Nuläget

- Lång vårdtid efter operation 28/1 2015
- Förbättras långsamt, efter sommaren självständig gångare
- Stor hjälp av DBS
- Får PEG och Botox i adduktorer, iliopsoas och paravertebralt
- Dålig viktuppgång har fortsatt
- Känslig flicka, tidigare BUP kontakt, skulle kanske behöva det fortsatt

flicka, 7 år

- Tidigare frisk, utvecklats normalt
- ½ barn i frisk familj. Längre tillbaka finns familjeanamnes på CMT
- Cyklat, Simmat och åkt skidor tidigt
- Efter sommaren 2014 när flickan ska börja cykla till skolan ramlar hon plötsligt och konstant av varje gång hon ska stanna
- Utvecklar över veckor svårigheter att gå på tå
- Tillståndet progredierar till konstant tågång, liknar en hemiplegi
- FILM

Utredning:

- Neurografi och EMG helt normala
- Genetikutredning (Dystoni-panel) visar mutation i DYT1-genen
- L-dopa trial under väntetiden: 1 mg/kg och dygn ökas gradvis till 5-6 mg/kg/dygn: man uppfattar effekt initialt, men tveksamt

- Tidigt övervägande av DBS: bättre resultat om tidig kirurgisk behandling

läget hösten 2015

- Genetisk utredning visade mutation i DYT1 genen, liksom hos modern (symptomfri)
- Anna försämras, får svårare att gå ute, ledsen, vill ofta bäras, slutar på aktiviteter
- Op DBS 14/12 2015

- FILM

Mediciner i akutsituationen:

- **Klonidin/Dexmedetomidin:** alfa-stimulerare, blodtryckssänkare, sedation.
- **Kloralhydrat:** sedativa som används mkt utomlands. Vi är mer försiktiga pga bieffekter och utsättningseffekter: hyperaktivitet, andningsdepression, huvudvärk, yrsel
- **Gabapentin:** bra smärtstillande vid dystoni

pojke, 03

- Tidigare frisk pojke, enda barnet
- Söker hösten 2015 på remiss, har i tre år haft märkliga, paroxysmala rörelser som kommit plötsligt och kan triggas av ex trippande gång (kommer ofta under skolgymnastik eller annan idrott)

Diagnos: Paroxysmal kinesogen dyskinesi

- Autosomt dominant
- Helt besvärsfri på Karbamazepin 1,5 mg/kg/dygn

Segawas sjukdom (Dopamin-responsive-dystonia, DRD)

- börjar tidigt.
- Kan maskeras som diplegi!
- Symptomen förvärras under dagen. (Bättre på morgonen).
- L-dopa trial, CSF-neurotransmittorer och pterin bör kontrolleras vid lämpligt tillfälle. Genetisk analys: DYT 5

Myoklonus-dystoni

- Börjar snart efter gångstart (startar före 18 mån)
- Dystoni kommer ofta senare, ofta ataxi/skakighet tidigt
- Positiv familjehistoria? (Alkohol??)
- Mutationer i Sarcoglycan-epsilon-genen (SGCE, DYT 11) eller ev DYT15

Dystonigener

- Mkt olika, och många gånger ofullständig penetrans
- Spridda affekterade individer kan finnas i en släkt
- Olika genomslag och debutålder troligtvis även beroende på omgivningsfaktorer

Symtom hos vuxna som kanske kan spilla över eller finnas hos föräldrar?

- Essentiell tremor
- Writers cramp
- Blefarospasm
- Cervical dystoni

DYSTONI

- Det svåraste är **ATT STÄLLA KORREKT DIAGNOS!**
- Symtomen kommer **SMYGANDE**
- **Att patienten framför allt i början delvis upplevs kunna kontrollera sina symtom är INTE ett uttryck för psykosomatik**
- Risk för utvecklande av sekundära problem från rörelseapparaten!
- **OBS barn behöver intensifierad nutrition – dystoni är mkt energikrävande!!**

Deep brain stimulation

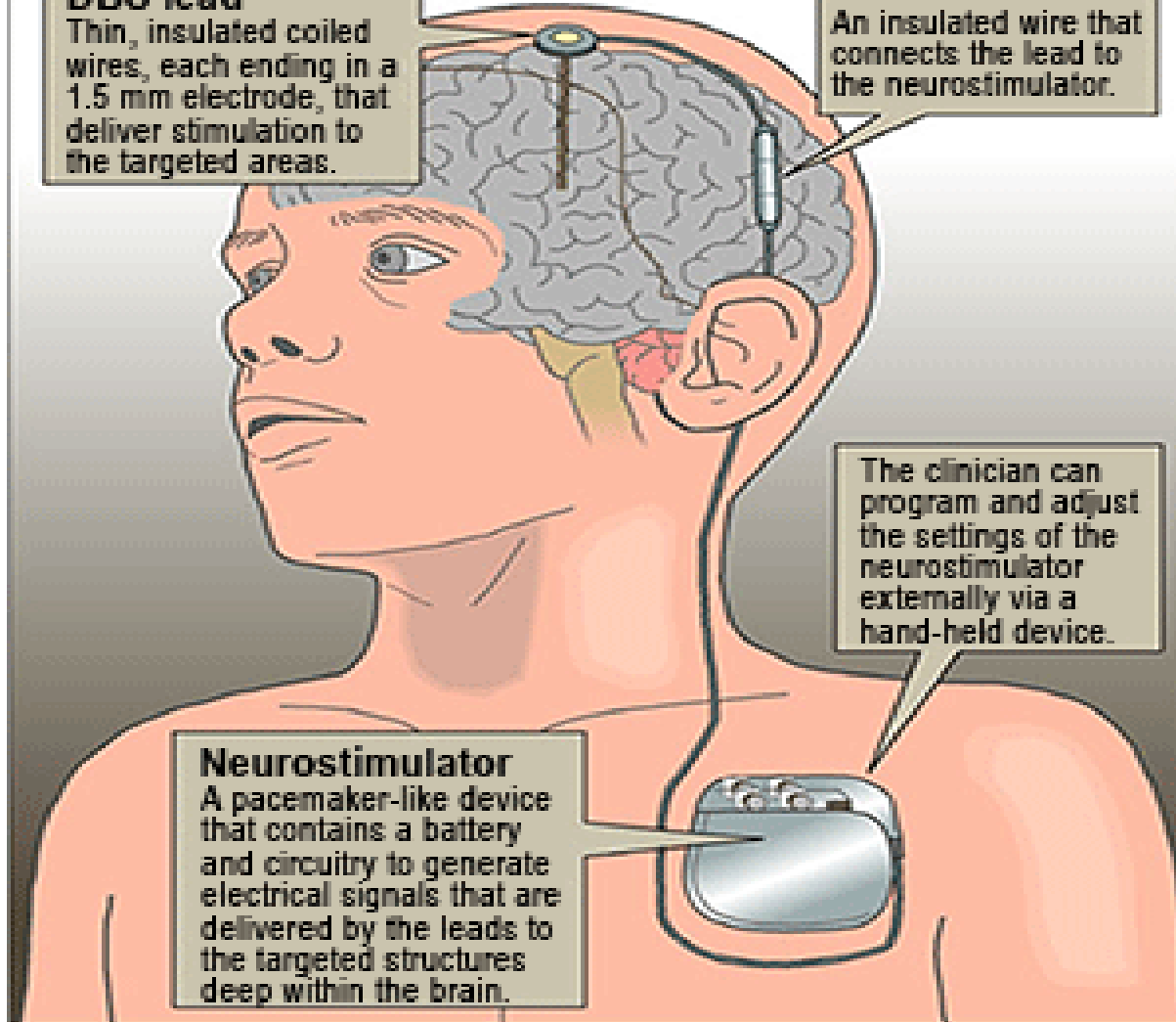
The Deep Brain Stimulation system is used to help control tremors and chronic movement disorders. Tiny electrodes are surgically implanted in the brain and are connected via a subcutaneous wire to a neurostimulator (or two, for some diseases) implanted under the skin near the clavicle.

DBS lead

Thin, insulated coiled wires, each ending in a 1.5 mm electrode, that deliver stimulation to the targeted areas.

Extension

An insulated wire that connects the lead to the neurostimulator.



The clinician can program and adjust the settings of the neurostimulator externally via a hand-held device.

Neurostimulator

A pacemaker-like device that contains a battery and circuitry to generate electrical signals that are delivered by the leads to the targeted structures deep within the brain.

DBS hos barn

- Ökande erfarenhet internationellt att använda DBS som behandlingsalternativ ffa vid hereditär dystoni. Tidig behandling bör övervägas.
- Det finns ett världsomspännande "DBS-register"
- Uppföljning finns i ca 30 år på primär torsionsdystoni, fortsatt god effekt
- Ökande erfarenhet av sekundär dystoni

Övriga DBS indikationer

- DBS är en behandling i kommande för patienter med terapiresistent epilepsi
- I vuxenvärlden, finns mer erfarenhet av biverkningar som svår depression och förvärring av psykiatriska besvär. I studier bland annat från London verkar DBS hos barn tolereras överlag bra
- DBS till skillnad från ex SDR, är en reversibel behandling

Träskonäbb: Bal aeniceps rex

Utrotningshotad

Blir ca 150 cm
hög!!

(Tack för
uppmärksamheten)

