

*Patofysiologien bak de
ikke-rytmiske,
ufrivillige
bevegelsesforstyrrelsene*

Prosjektoppgave av: studmed. Nora Vennesland

Kull: H-07

Veileder: Espen Dietrichs,
Avdelingsleder, professor dr. med.
Nevrologisk avdeling, oslo universitetssykehus

INNHALDSFORTEGNELSE

- Sammendrag norsk side 3
- Sammendrag engelsk side 4
- Bakgrunn side 5
- Metode side 7
- Dystoni side 8
- Chorea side 12
- Atetose side 15
- Ballisme og hemiballisme side 18
- Myoklonus side 19
- Tics side 22
- Hemifasiale spasmer side 25
- Diskusjon side 27
- Referanser side 29

Sammendrag

Bakgrunn: Ufrivillige bevegelsesforstyrrelser er en svært heterogen gruppe lidelser. Formålet med denne oppgaven er å presentere oppdatert kunnskap om årsaksforhold og patofysiologien bak de ikke-rytmiske hyperkinetiske bevegelsesforstyrrelsene som dystoni, chorea, atetose, ballisme, myoklonus, tics og hemifasiale spasmer.

Resultat: Samme type sykdomsprosess kan føre til ulike bevegelsesforstyrrelser, samtidig som ulik sykdomsprosess kan gi lik bevegelsesforstyrrelse. I tillegg kan lesjoner på anatomisk forskjellige steder føre til lik klinikk. Dette belyser at det kanskje ikke finnes ett fasitsvar. Mye tyder på at sluttresultatet er en dysfunksjon av den kortikostriatale-thalamokortikale motoriske krets. Generelt er hyperkinetiske lidelser assosiert med redusert basalganglie output, men sannsynligvis har endringer i frekvens og fyringsmønster vel så stor betydning som den totale impulsaktiviteten. Nevronal kommunikasjonsfeil, endret plastisitet og synaptisk regulering står sentralt i patofysiologien. Det at flere av de ufrivillige bevegelsene responderer på antidopaminerg behandling, indikerer at dopamin har betydning i utvikling av symptomene. Det foreligger også holdepunkter for at andre monoaminerge transmittersubstanser spiller en rolle i denne sammenheng. Det er rapportert sensoriske fenomener ved flere av lidelsene. Spørsmålet blir derfor om somatosensorisk integrering har en større plass i patofysiologien enn tidligere antatt.

Konklusjon: Det foreligger mye kunnskap om etiologi på samtlige lidelser. Noen årsaker er åpenbare, som for eksempel neoplastiske og vaskulære lesjoner. Der årsaken ikke er like tydelig har man holdepunkter for en multifaktoriell etiologi. Det er fortsatt mye uløst innen dette området av nevrologien og det kreves stor forskningsinnsats i fremtiden.

Abstract

Background:

Involuntary movements are a very heterogeneous group of disorders. The purpose of this study is to present current knowledge about etiology and pathophysiology underlying the non-rhythmic hyperkinetic movement disorders like dystonia, chorea, athetosis, ballism, myoclonus, tics and hemifacial spasms.

Results:

Same type of disease process can lead to various movement disorders, while various disease process can cause similar movement disorder. Additionally, lesions on anatomically different locations can lead to the same clinical picture. This illuminates that there might not be a single definite answer. Much indicates that the end result is a dysfunction of the corticostriatal-thalamocortical motor circuit. In general, hyperkinetic disorders are associated with reduced basal ganglia output, but probably are changes in frequency and firing pattern just as important as the total impulse activity. Failure in neuronal communication, altered synaptic plasticity and regulation, are key concepts in the pathophysiology. The fact that several of the involuntary movements are responding to antidopaminergic treatment, indicates that dopamine plays an important role in the development of the symptoms. There is also evidence that other monoaminergic transmitter substances are of significance in this context. In several of the disorders there has been reported sensory phenomena. Accordingly, the question is whether somatosensory integration is of more importance in the pathophysiology than previously thought.

Conclusions:

There is considerable knowledge about etiology in all the disorders. Some causes are obvious, such as neoplastic and vascular lesions. If that is not the case, there are evidence of a multifactorial etiology. There is still much unresolved in this area of neurology, and it requires substantial research in the future

Bakgrunn

I denne oppgaven skal jeg se på årsaksforhold og patofysiologien bak ufrivillige bevegelser.

På slutten av 1800- tallet var allerede flere bevegelsesforstyrrelser godt beskrevet klinisk, inkludert flere typer tremor, Parkinson´s sykdom, Sydenham´s chorea, huntington´s chorea, post hemiplegisk choreoathetose, flere former for dystoni og Gilles de la Tourette´s syndrom. Disse lidelsene ble sett på som gåtefulle, da det fortsatt gjenstod å identifisere en patologisk korrelasjon til klinikken. Det var også usikkerhet med tanke på klassifiseringen av bevegelsesforstyrrelsene. Den britiske nevrologen William Gowers (1845-1915) samlet derfor alle typene i én gruppe; ”generelle og funksjonelle sykdommer i nervesystemet” (1).

70år senere bemerket den canadiske nevrologen André Barbeau (1931-1986) fremgang og ytret håp, men var frustrert over den begrensede forståelsen av etiologi og patofysiologi, samt manglende behandlingstilbud av bevegelsesforstyrrelsene. Sitat;

” But what of the results? Many are improved that a few years ago would have been miserable, many are permitted a more active life and are forever grateful...but none are cured! The cause and exact pathology of the various diseases grouped under the extra pyramidal system remain mysteries almost as deep as in the days of Sydenham and Parkinson. Many clinical varieties have been observed, many pathological studies carried out, but the suffering humanity still goes on twisting, shaking, writhing, jumping and jerking when it does not want to.”(Barbeau,1958, pp.486-487) (2).

I 1998 konkluderte Wichmann og DeLong med at hypokinetiske lidelser som for eksempel Parkinson´s sykdom, generelt sett er assosiert med økt basalganglie output, mens hyperkinetiske bevegelsesforstyrrelser som for eksempel huntington´s chorea er assosiert med redusert output (3).

Denne teorien har sine svakheter. Mink påpekte blant annet i 2003 at den ikke tilstrekkelig kunne forklare hvordan ulike former for hyperkinetiske bevegelser oppstår. Dette begrunnet han med at teorien anså alle disse lidelsene, som et resultat av redusert inhibitorisk basalganglie output (4).

Det har altså i lang tid vært mange ubesvarte spørsmål innenfor dette feltet av nevrologien. Jeg vil i denne oppgaven se hva nyere forskning sier om årsaker til hyperkinetiske og dyskinetiske bevegelsesforstyrrelser, og hvorfor det finnes forskjellige typer. Hadde Barbeau sagt det samme i dag? Eller har drøye 50-års forskning til, gitt oss svar på de gåtefulle spørsmålene bak ufrivillige bevegelser? Forstyrrelsene som omtales er dystoni, chorea, atetose, ballisme, myoklonus, tics og hemifaciale spasmer. Tremor har jeg valgt å ikke ta med, fordi det er en rytmisk bevegelsesforstyrrelse.

Det gis også en oversikt over klinikk, epidemiologi, etiologi, genetikk og de viktigste behandlingalternativene.

Metode

Grunnlaget for prosjektoppgaven er gjennomgang av litteratur i PubMed. Det er gjort et usystematisk søk og relevante referanser er brukt.

DYSTONI

Klinikk: Dystoni er karakterisert ved ufrivillige stereotype, gjentatte muskelkontraksjoner, som ofte gir vridende, repetitive bevegelser eller abnorme stillinger. Bevegelsene kan være langsomme, manifestert ved langvarige dystone spasmer som resulterer i unormale stillinger. Bevegelsene kan også være rykkvise. Det er en heterogen gruppe lidelser, som kan ha en rekke årsaker, starte i alle aldre og affisere ulike muskler. Den mest brukte klassifiseringen inkluderer tre kategorier: alder ved sykdomsdebut, hvilke kroppsdelene som er affisert (fokal, segmental, multifokal eller generalisert) og etiologi (primær eller sekundær) (5).

Alder ved sykdomsdebut er nært knyttet til sykdommens alvorlighetsgrad. Det er også en sammenheng mellom debutalder og utbredelse. Den sent debuterende, ”adulte” idiopatiske typen, er den mest vanlige dystoni lidelsen. Den er vanligvis fokal og forblir fokal eller segmental. Eksempler er; kranial dystoni (blefarospasme, oromandibulær eller lingual dystoni), cervikal dystoni (spastisk torticollis), laryngeal dystoni (spastisk dysfoni) og oppgavespesifikk dystoni (eks. ved skriving, writer’s cramp). Den tidlig debuterende formen er mer alvorlig. Den starter gjerne distalt, og kan progrediere til en mer generalisert form(6).

Inndelingen etter utbredelsen er av stor praktisk betydning for prognose og behandling (5). Fokale dystonier er som regel idiopatiske og kan effektivt behandles med botulinumtoksininjeksjon.

Primære dystonier oppstår spontant i fravær av åpenbare årsaker eller assosierte sykdommer. Dystonien er da eneste nevrologiske funn- unntatt tremor og myoklonus, som kan være tilstede, men ikke dominere. Sekundær dystoni er en stor og heterogen gruppe og er assosiert med andre nevrologiske funn i tillegg. Dystonien kan da være sekundær til en arvelig nevrologisk sykdom, ulike medikamenter, toksiner eller lesjoner i hjernen på grunn av traume, vaskulær skade, infeksjon eller demyelinisering (6).

Dystoni forverres av stress, tretthet og emosjoner, bedres etter hvile og forsvinner under søvn og hypnose. Ofte er dystonien minst fremtredende om morgenen og øker utover dagen. Den er verre ved utendørs enn innendørsaktiviteter (7).

Epidemiologi: Dystoni er den tredje hyppigste bevegelsesforstyrrelsen (6).

Prevalensen av fokale og segmentale dystonier i Oslo er vist å være minst 30/100 000 (68). For generaliserte dystonier er det rapportert en prevalens på 2-4/100 000 (69).

Patofysiologi: Oftest dreier det seg om dysfunksjon av den kortikostriatale-thalamokortikale motoriske krets(11). I sekundære dystonier kan man ofte identifisere patologiske lesjoner. Det kan være i flere ulike områder i hjernen, oftest i basalgangliene, men det kan også være i thalamus, hjernestammen, parietallappen og i cerebellum. Fordi man ikke finner noen tydelig nevrodegenerasjon ved de primære dystoniene, faller de inn i kategorien nevrofunksjonelle lidelser. Disse oppstår på grunn av nevronal kommunikasjonsfeil, endret plastisitet og/eller synaptisk regulering. Dette kan også være tilfelle ved noen av de sekundære dystoniene, der symptomene kommer lenge etter hjerneskaden, noe som foreslår sekundære funksjonelle endringer(6).

Flere forsøk tyder på at nivået av dopamin i striatum, enten for mye eller for lite, kan forårsake dystoni. Dette understreker at ikke alle former for dystoni skyldes de samme fysiologiske abnormaliteter (6). En mulig forklaring kan være at dystoni skyldes synkronisert firing i nervecellene i banen fra indre segment av globus pallidus til thalamus, ikke endringer i total nevronal aktivitet (12).

Forandringer i hjernens somatosensoriske system synes også å spille en vesentlig rolle. Det har blitt gjennomført bilde studier av både primær og sekundær dystoni pasienter, med varierende fokale og generaliserte manifestasjoner. Disse har vist bemerkelsesverdige like somatosensoriske endringer hos pasientene. Samlet tyder resultatene på subtile endringer i hjernestrukturen, endret somatosensorisk integrering, og et generelt tap av GABA- mediert inhibisjon i korteks (13).

Selv om dystoni vanligvis anses som en motorisk lidelse kommer det ofte sensoriske symptomer forut for de motoriske. Ubehag, smerte osv. er rapportert uker og måneder før dystonien debuterer. Pasienter med blefarospasme klager ofte over okulære symptomer som irritert og tørt øye (14). Pasienter tolker av og til deres dystone bevegelser som et forsøk på å redusere ubehaget oppstått av disse unormale fornemmelsene (15).

Det er blitt hevdet at normale mekanismer for nevralt plastisitet som settes i gang etter skade, eller under øvelse av visse oppgaver, er unormale hos noen individer. Dette fører til upassende sammenkoblinger mellom sensorisk input og

motorisk output, somatosensorisk prosessering, og tilstedeværelse av karakteristisk bevegelsesforstyrrelse. EEG (elektroencefalografi) og MEG (magnetoencefalografi) studier som tar for seg fremkalte responser i somatosensorisk korteks hos pasienter med fokal dystoni i hånda (Writer's cramp), har vist at det er mindre atskilte representasjon av hver enkelt finger i somatosensorisk homunculus enn hos friske (17,18). Dette sier dog ingenting om det var disse endringene som ga dystonien eller om dystonien førte til endringene. Men, det faktum at en pasient som har dystoni i kun en hånd, viser markante forandringer i organiseringen i begge hjernehalvdeler (19), kan tyde på at det er iboende faktorer, som kan føre til reorganisering av kortikale forbindelser, og at disse predisponerte individene kan utvikle dystoni. I en studie av DYT1 personer uten kliniske manifestasjoner, fant man at de hadde samme mønster av unormale funksjonelle koblinger mellom hjerne områder, som hos de affiserte personene (20). Dette støtter hypotesen om at det kan foreligge en underliggende subklinisk endring som disponerer for utvikling av dystoni.

Det er altså mange teorier og mulige mekanismer som ligger bak dystoni. Oppsummering: Endring i de dopaminerge banene i basalgangliene, med enten for mye eller for lite dopamin ser ut til å kunne føre til dystoni. Også en defekt i somatosensorisk integrering er observert, med endret nevralt plastisitet og et generelt tap av GABA- mediert inhibisjon. Ulike studier tyder på at noen mennesker er predisponerte for å utvikle dystoni, men man vet lite om triggere og risikofaktorer, annet enn at det er en viss arvelighet blant noen av typene.

Genetikk: Per i dag er 16 genetisk betingede dystonier identifisert, loci kalles DYT1- DYT16 og finnes i Human Genome Organization/ Genome Database (HUGO/GDB). Seks av de 16 dystoniene er primære (DYT 1, 2, 4, 6, 7 og 13). De øvrige inkluderer sekundære dystonier, ”dystoni pluss”- syndromer og paroksysmale dystonier (7).

Eksempel på ”dystoni pluss” syndromet er doparesponsiv dystoni. Her er det mutasjoner som påvirker dopaminsyntesen (DYT5).

DYT1- genet koder for proteinet TorsinA. Siden mRNA for TorsinA viser sterkest ekspresjon i dopaminerge celler i substantia nigra, kan det ha betydning for dopaminerg nevrotransmisjon.

Både for rene dystonier og ”dystoni pluss”- syndromer er ekspresjonen variabel og penetrasen lav. Derfor kan positiv familieanamnese være vanskelig å avsløre (8).

Behandling: Behandlingen avhenger av type dystoni, altså av debutalder, utbredelse og etiologi, og er hovedsakelig symptomatisk. Generelt sett behandles pasienter med fokal eller segmental dystoni med botulinumtoxin injeksjoner, og pasienter med generalisert dystoni enten med medikamenter eller dyp hjerne stimulering. Fysikalsk medisin er viktig for å unngå kontrakturer.

Medikamentell behandling: Selv om man tilstreber å praktisere mest mulig evidens- basert medisin, er de fleste anbefalingene for spesifikk medikamentell behandling for de ulike typene dystoni, for det meste basert på empiriske observasjoner, og ikke fra randomiserte kontrollerte studier. Ett unntak er dopa responsiv dystoni, som effektivt behandles med levodopa. Ellers brukes antikolinerge og muskelrelakserende medikamenter (eks. benzodiazepiner og baclofen). En rekke andre medikamenter er prøvd, uten overbevisende resultat (9).

Botulinumtoksin: Denne meget potente nevrotoksinen forårsaker en kjemisk denervasjon. Det gis intramuskulært, og virkningen kommer noen dager etter injeksjonen. Maksimaleffekten inntreffer etter 2-4 uker, og virkningstiden er 3-4 måneder. Nøyte utvelgelse av affiserte muskler ved undersøkelse, tilpasset dose og injeksjonssted hos hver enkelt pasient er avgjørende for behandlingssuksess (7).

Kirurgi: Dyp hjernestimulering i indre segment av globus pallidus ble introdusert som behandling av behandlingsresistent dystoni ved Rikshospitalet i 2004. Indikasjonene er hovedsakelig primær segmental og generalisert dystoni. God effekt sees også ved terapiresistent cervikal dystoni, og i noen tilfeller ved sekundær dystoni. Behandlingen gir en markant reduksjon av dystone bevegelser, dystonirelatert smerte og funksjonsnedsettelse (10). Det finnes også andre operative behandlingsoalternativer, blant annet intrathecal baclofen (9).

CHOREA

Klinikk: Ordet chorea er gresk og betyr ”dans”. Chorea er pågående sekvenser av én eller flere distinkte ufrivillige bevegelser eller bevegelsesfragmenter som fremstår vilkårlig. Bevegelsene ser tilfeldige ut på grunn av variasjon av tidspunkt, varighet, retning og anatomisk lokalisasjon. Hver bevegelse kan ha en distinkt start og slutt, men dette kan være vanskelig å identifisere da bevegelsene kan komme rett etter hverandre, og noen ganger overlape. Bevegelsene kan derfor synes å strømme tilfeldig fra den ene muskelgruppen til den andre. Både trunkus, nakke, ansikt, tunge og ekstremiteter kan være involvert (22).

Epidemiologi: Chorea forekommer ved en rekke ulike tilstander, hvorav Huntingtons sykdom er den mest studerte. Huntingtons sykdom forekommer hyppigst hos europeere og folk med europeisk avstamning, der prevalensen er beregnet til 5-8/ 100 000 (21). Insidensen på chorea gravidarum ble funnet å være 1:139 000 av alle graviditeter i 1968 (99). I 1999 ble chorea gravidarum anslått å utgjøre 3,6% av alle tilstander med chorea (100).

Patofysiologi: Også når det gjelder patofysiologien er det gjort mest forskning på Huntington sykdom sammenliknet med de andre tilstandene som fører til chorea. Den degenerative prosessen ved Huntingtons chorea rammer hovedsakelig nevroner i striatum. Gaba-erge nevroner er mest sårbare, og dysfunksjon av disse fører til choreatiske bevegelser. Forklaringen er redusert aktivitet i den indirekte banen i den kortiko-striato-thalamo-kortikale sløyfen, som videre fører til økt stimulering av motoriske barkområder (73).

Bilde studier har avslørt et komplekst mønster av strukturelle og funksjonelle endringer som påvirker utbredte kortikale og subkortikale områder, langt utover den avgrensede striatale degenerasjonen som karakteriserer denne lidelsen (25). Det er også gjort en studie hvor man fant utbredt progressiv atrofi av hvit substans. Forbundet med dette så de en signifikant utvidelse av ventriklene i tråd med økende global atrofi i langtkommen sykdom. Det at degenerasjonen av hvit substans var såpass slående, kan tyde på et stort tap av ”strukturelle koblinger” tidlig i sykdomsforløpet. Atrofi av corpus callosum, og hvit substans i cerebellum og hjernestammen, bidrar muligens til forverring av motoriske funksjoner som oppstår

tidlig i forløpet. De fant også en signifikant atrofi i striatum, nucleus accumbens og thalamus (26).

Den samme studien viser også at genotypen (altså CAG repetisjons lengden) påvirker både hastighet og distribusjon av strukturell patologi (26). Det er foreslått at sammenhengen mellom motoriske symptomer og genetisk profil er større enn sammenhengen mellom genene og de nevropsykologiske symptomene. Nemlig at den ekspanderende CAG rep. lengden var nærmere linket til forandringene i basalgangliene som dominerer i tidlig, middels fase HD, enn med den kortikale degenerasjonen som sees senere i sykdomsprogresjonen (27).

Et interessant funn er, at generelt dårligere motorisk funksjon er assosiert med økende atrofi i capsula interna og høyre thalamus, passende med degenerasjon av ”strukturelle koblinger” i den motoriske sløyfe, og medfører derfor motorisk svekkelse. Assosiasjonen mellom striatal atrofi og dårlig motorisk score ble derimot ikke bevist. Dette kan tyde på at den motoriske svekkelsen er nærmere koblet opp mot redusert integritet i hvit substans, enn i grå substans (26). Det kan ut ifra noen studier med funksjonell og diffusjonsvektet MR, tyde på at det er en forstyrret kommunikasjon mellom kortikokortikale og kortikostriatale områder (25).

Oppsummering: Man vet at det er en forstyrrelse i basalgangliene, med tap av GABA- erge nevroner i striatum, som resulteres i redusert aktivitet i den indirekte banen og økt stimulering i motorisk bark (73). De siste årene har det blitt gjort flere studier som peker i retning av at de choreatiske bevegelsene i HD skyldes en mer omfattende degenerasjon, også andre steder enn i striatum, da særlig tap av hvit substans(25, 26). Dette kan føre til tap av ledningsbaner, og forstyrrelser i kommunikasjon til og fra og innad i basalgangliene (25, 26).

Etiologi: Generelt kan man dele årsakene til chorea inn i 6 undergrupper; 1) hereditær degenerative lidelser slik som bl.a. Huntingtons chorea. 2) legemiddelindusert chorea skyldes oftest antiparkinson medikamenter, men også anti epileptika og illegale stoffer som amfetamin og kokain kan være årsak. 3) Autoimmun chorea; Sydenhams chorea, som er en komplikasjon til infeksjon med beta- hemolytiske streptokokker, der streptokokk antistoffer kryssreagerer med nevroner i basalgangliene. Systemiske immunologiske sykdommer, som for eksempel SLE, kan også føre til chorea. 4) Metabolsk chorea; hyperthyreose , samt hereditære metabolske sykdommer. 5)

Vaskulært betinget; Polycytemi og cerebrovaskulære hendelser er sjeldne årsaker. 6)
Andre; Paraneoplastisk syndrom, posttraumatisk og postanoksisk (74).

Genetikk: Huntingtons sykdom er en autosomal dominant arvelig sykdom, og skyldes ekspansjon med et økt antall CAG- repetisjoner i ekson 1 på huntingtongenet på kromosom 4p16.3 (24). Genet koder for proteinet huntingtin som blokkerer apoptosemekanismen i nevroner. Patologisk huntingtin er ikke i stand til dette og resultatet er progredierende nevrontap. Genetisk antesipasjon forekommer og er størst ved paternell overføring (72).

Behandling: Varierer med etiologi, og er for det meste symptomatisk.

Medikamentell behandling: De fleste studier som tar for seg behandling av chorea, omtaler pasienter med huntingtons sykdom. Det er foreløpig ingen behandling som stopper eller bremser utviklingen av sykdommen, men de følgende medikamentene blir undersøkt i kliniske forsøk for å se om de har noen sykdomsmodifiserende effekt; coenzym Q10, kreatin, dimebon, ethyl eicosapentaenoate (Miraxion) og minocyclin (9).

Tetrabenazin, virker som en VMAT- inhibitor og fremmer dermed nedbrytningen av dopamin, og i mindre grad noradrenalin og serotonin i nerveterminalene, og har vist seg effektiv på de choreatiske bevegelsene ved huntingtons sykdom (9).

Kirurgi: Palliativ kirurgi, inkludert pallidotomi og dyp hjerne stimulering (GPi) er blitt prøvd hos noen pasienter med uttalt chorea ved Huntingtons sykdom. Lav frekvent (40Hz) GPi DBS var assosiert med redusert chorea, men den samlede motoriske funksjonen og livskvaliteten bedret seg ikke (23).

Atetose

Klinikk: Atetose er langsomme, kontinuerlige, vridende ufrivillige bevegelser som hindrer vedlikehold av stabile stillinger. Ordet kommer fra gresk og betyr ”without position or place”. I kontrast til chorea, involverer atetose samme kroppsseregion gjentatte ganger. Som ved dystoni og chorea, kan atetose forverres ved viljestyrte bevegelser eller stillinger, men kan også oppstå ved hvile. Distale ekstremiteter (hender og føtter) er typisk affisert, men også ansikt, hals og truncus kan rammes. Atetose opptrer sjelden alene, men ofte sammen med chorea og dystoni(22). Atetose har ikke hatt en helt entydning betydning. Det er blant annet brukt nesten synonymt med dystoni, og noen mente det var en type dystoni (28). Det er også blitt sett på som en del av et kontinuum mellom chorea og dystoni (29).

Epidemiologi: Prevalensen av cerebral parese er i en svensk studie vist å være 2,18 per 1000 levendefødte, hvorav 17% med dyskinetisk form (70).

Patofysiologi: Asfyksi hos nyfødte: Patologiske undersøkelser viser en overveiende skade av grå substans, beskrevet som selektiv nevronal nekrose (34). Basalgangliene er spesielt sårbare, og det er foreslått at for eksempel ved alvorlig iskemi blir de eksitatoriske glutaminerge banene, særlig i putamen og talamus, overaktive. Overskuddet av glutamat gir skade og celledød. Årsaken til den selektive sårbarheten, har antakelig multiple faktorer, inkludert energibehov og vaskularisering (34).

Kernikterus: Ukonjugert bilirubin som kommer over i hjernevev gir selektiv skade av globus pallidus externa og interna, nucleus subthalamikus, nucleus vestibularis og oculomotorius og cerebellum (30).

Det har blitt spekulert i hvorfor globus pallidus og nucleus subthalamikus, og ikke putamen og nucleus caudatus, skades ved kernikterus. En teori foreslår at nevronene der, har relativt noe lavere aktivitetsnivå. Dette gjør dem mer sårbare for oksidativ stress og subakutt energisvikt på grunn av bilirubin toksisitet. I motsatt tilfelle, ved asfyksi, blir kanskje globus pallidus relativt mindre skadet, grunnet lavere aktivitetsnivå (30).

”Postpump chorea”: Histopatologiske studier (35, 36) har blant annet vist nevrontap og gliose, men ingen nekrose, i globus pallidus (særlig externus), hos barn som har

gjennomgått hjertekirurgi med DHCA (deep hypothermic circulatory arrest). Man har ikke klart å identifisere slike lesjoner ved MRI eller CT undersøkelser (31).

Cerebrovaskulære hendelser: I 2001 ble det gjort en studie hvor man tok for seg pasienter som hadde gjennomgått slag i posterolaterale talamus, og som utviklet ufrivillige bevegelser. Samlet ble disse bevegelsesforstyrrelsene beskrevet for "mixed involuntary movements", siden det omfatter et ekstremt variabelt spekter av komplekse bevegelser (dystoni- atetose- chorea- aksjonstremor, av og til også myoklonus). Kontrollgruppen hadde slag i samme område, men utviklet ikke ufrivillige bevegelser. Det interessante her, er at man finner en vesentlig større grad av sensorisk svikt i hovedgruppen sammenliknet med kontrollgruppen, både i akutt og kronisk stadium. Blant sansemodalitetene, var det særlig proprioepsjon som forble svekket (32). Dette styrker tidligere forskning (35). Tap av proprioseptiv informasjon ved komplekse bevegelser som omfatter flere ledd og muskler, kan føre til svekket synergistisk stabilisering, resulterende i spontant bevegelige fingre, choreoatetose (32).

Etiologi: Hos barn er vanligste årsak til atetose cerebral parese, hovedsakelig på grunn av asfyksi eller kernikterus (30). Det bør også nevnes at en fryktet komplikasjon til kirurgisk behandling av medfødte hjertefeil, er postoperativ encefalopati med choreoatetose, også kalt "postpump chorea"(31). Cerebrovaskulære hendelser er viktigst hos voksne. Ikke sjelden ser man da komponenter av flere bevegelsesforstyrrelser som atetose, dystoni, chorea, aksjonstremor og noen ganger myoklonus. Det er funnet at en signifikant større andel av slike pasienter hadde hatt hjerneblødning fremfor iskemisk skade (32).

Genetikk: Det er foreslått at visse genetiske faktorer eller abnormaliteter muligens disponerer for asfyksi hos barn født til termin, og videre resulterer i CP med bevegelsesforstyrrelser. Grunnlaget for dette, var at gjennomgang av litteraturen, viste 16 familier som hadde gjentatte tilfeller av atetoid CP (tilnærmet dyskinetisk CP). Arvemønsteret var da x- bundet recessivt eller autosomt recessivt, men ingen gener har blitt identifisert (33).

Behandling: Først og fremst må man behandle årsak. Haloperidol har vist å kunne gi noe symptomlindring ved "postpump chorea"(31).

Dette tror man skyldes den sedative effekten, da søvn i sig selv demper symptomer (31).

Ballisme og hemiballisme

Klinikk: Ballisme er plutselige og kastende bevegelser av proksimale ledd som skulder og hofte (22). Det kalles hemiballisme når én kroppshalvdel er affisert. I halvparten av tilfellene er også ansiktet rammet. Symptomene forverres ved aktivitet, bedres ved hvile og forsvinner ved søvn (36). Amplituden kan variere.

Epidemiologi: En sveitsisk studie viser at prevalens av hyperkinetiske bevegelsesforstyrrelser etter slag er 1%. Vanligst er hemichorea-hemiballisme, deretter dystoni (71). Prevalens for slag er vist å være (for alder 18år og eldre) 3.8, 2.5 og 1.3% for henholdsvis mørkhudede, hvite og asiater (94).

Patofysiologi: Den klassiske modellen (36) sier at lesjoner i nucleus subthalamicus fører til redusert eksitatorisk innervering av globus pallidus internus. Dette fører til disinhibisjon av thalamus, resulterende i hemiballistiske bevegelser. Denne modellen har sine svakheter, og blir utfordret av nyere forskning på flere punkter. Det viser seg at lesjoner også utenfor nucleus subthalamicus kan gi hemiballisme (39). Det er blitt referert til en rekke bildestudier som har kartlagt dette, og man finner blant annet at slag i thalamus, nucleus caudatus og hvit substans også har ført til hemiballisme (36). Et paradoksalt funn er at man ved dyp hjernestimulering i nucleus subthalamicus, ved behandling av parkinson's sykdom, ville forvente hemiballisme/ ballisme som bivirkninger. Dette er ikke tilfelle (40).

Etiologi: Årsaken er vanligvis en vaskulær lesjon. Nest vanligste årsak er hyperglykemi (36). Typisk er da da en non- ketotisk hyperglykemi sekundært til diabetes mellitus type 2. Cerebral toxoplasmose hos pasienter med HIV er også en mulighet (36).

Behandling: Hvis det er mulig, behandler man etter etiologi. Dette gjelder for eksempel hyperglykemi, infeksjoner og neoplastiske lesjoner (36). Ellers gjelder symptomatisk behandling. Man må ta med i betraktning at hemiballisme ofte går i spontan remisjon, og at det derfor ikke alltid er nødvendig med omfattende behandling, men det finnes flere alternativer. Bærebjelken i medikamentell behandling er antidopaminerg behandling (36).

Myoklonus

Klinikk: Myoklonier er en serie av gjentatte, ofte urytmiske, korte, støt- liknende rykninger, forårsaket av muskelkontraksjon eller relaksasjon av en eller flere muskler (22). Hvis bevegelsen skyldes muskelkontraksjon, betegnes den positiv myoklonus, og motsatt, negativ myoklonus ved muskelrelaksasjon (22). Man klassifiserer myoklonus etter hvor bevegelsene anatomisk genereres; kortikal, kortikal-subkortikal, subkortikal- suprasegmental og segmental (41). Dette er også en patofysiologisk inndeling, og EMG, EEG og SEP brukes her diagnostisk. Aktivitet kan føre til eller forverre myoklonus, og det kan oppstå under søvn. Det oppstår uten forvarsel, og det kan ikke undertrykkes (22).

Epidemiologi: I Minnesota, ble det funnet en gjennomsnittlig årlig insidensrate for myoklonus på 1.3 per 100,000 person år (93). Livstidsprevalensen var i 1990 8.6 per 100,000 innbygger. Sekundær (symptomatisk) myoklonus (72%) var mest vanlig, etterfulgt av myoklon epilepsi (17%) og essensiell myoklonus (11%) (93).

Patofysiologi:

Kortikal: Det er gjort flere studier som prøver å finne et eksakt lokus hos pasienter med kortikal myoklonus. Studiene viser stor divergens, mellom lesjoner i gyrus precentralis og gyrus postcentralis. På bakgrunn av disse resultatene er det blitt foreslått at myoklonus kan oppstå ved lesjoner på forskjellige steder (41), men at dette også kan være metodefeil. Som nevnt under avsnittet om etiologi, kan myoklonus skyldes en rekke tilstander. Et samlet funn er at patologiske studier viser diffuse forandringer, og ingen klare lesjoner (45,46).

En teori er at kortikal myoklonus blir startet av en forbigående, synkron utladning av pyramidale nevroner i kontekst av diffus hjerne patologi (41). Man tenker at sluttmekanismen kan være mangel på kortikal inhibisjon (41).

Kortikal- subkortikal: Det ser ut til at noen generaliserte anfalls fenomener oppstår fra unormale, og overdrevne oscillasjoner i toveis forbindelse mellom kortikale og subkortikale områder (41). I 2008 ble det gjort en studie av juvenil myoklon epilepsi. Resultatene støttet hypotesen om at det er assosiasjon mellom myoklonus og abnormaliteter i det thalamokortikale nettverket (47).

Det at det foreligger en abnormalitet som gir opphav til slik bidireksjonal overeksitasjon, innebærer at feilen sitter på nevron nivå. Det er derfor ikke overraskende at genetiske mutasjoner relatert til ione- kanaler og ione- bufring, har blitt assosiert med ulike myoklon epilepsi syndromer (41).

Subkortikal- suprasegmental: Her har man ikke funnet tegn til korrelasjon mellom unormal kortikal eksitabilitet (ved hjelp av EEG, SEP og EMG) og myoklonus (41). Det er hovedsakelig to undergrupper av den subkortikale- suprasegmentale myoklonus; 1) arvet essensiell myoklonus (myoklon- dystoni) og 2) Refleks myoklonus.

Ved førstnevnte har man klart å identifisere noen genmutasjoner, mens andre fortsatt er ukjente. Den vanligste er ϵ - sarkoglykan, og er sterkt uttrykt i subkortikale områder, men funksjonen er ikke kjent (48). ϵ - sarkoglykan knockout mus viser myoklonus og defekt i subkortikal monoaminerge transmittersystemer (49). En mulighet er at en slik defekt påvirker områder i motorisk korteks eksitatorisk, via thalamus, og fører til myoklonus og dystoni i dette syndromet (41).

Refleks myoklonus inkluderer retikulær refleks, propriospinal og subkortikal myoklonus. Generatoren synes her å sitte i medulla spinalis eller medulla oblongata. Det er en samtidig rostral og caudal rekruttering av muskel segmenter, som fører til myoklonus (41).

Segmental: Også ved denne typen myoklonus sitter generatoren i medulla spinalis og/eller medulla oblongata, men på et bestemt segment eller nærliggende segmenter (41). Det klassiske eksempelet er palatal myoklonus (også kalt palatal tremor). En sannsynlig årsak til dette, er overaktivitet i rytmisk fyrende nevroner i retikulærsubstansen i medulla oblongata (24). Det er vist at en partiell lesjon eller denervasjon av grå substans i medulla oblongata og medulla spinalis, kan føre til unormal firing av de gjenværende nevronene (50).

Etiologi: Myoklonus kan skyldes en rekke tilstander. En vanlig etiologisk inndeling er: Fysiologisk, essensiell (primær), epileptisk og symptomatisk (sekundær) (42). Sistnevnte omfatter en svært bred og variert sykdomsgruppe, inkludert nevrodegenerative lidelser, arvelige metabolske lidelser (storage diseases), toksisk metabolske tilstander, diffuse hjerneskader, infeksjoner, fokale CNS lesjoner, paraneoplastisk syndrom og andre medisinske tilstander (42, 43).

Genetikk: Flere arvelige lidelser kan føre til myoklonus. Det blir utenfor denne oppgaven å gå gjennom hver enkelt av disse. De mest relevante er nevnt i forbindelse med patofysiologien.

Behandling: Visse typer myoklonus kan delvis eller helt forsvinne hvis man behandler underliggende årsak (41). Dette gjelder for eksempel medikamentutløst myoklonus, visse ervervet metabolske tilstander, toksisk utløst og operable lesjoner. Dette er ofte ikke mulig, og man kan da forsøke medikamentell behandling. Clonazepam, valproat, levetiracetam og piracetam har vist å kunne gi symptomlindring (41, 44).

Tics

Klinikk: Tics er ufrivillige, hurtige, repetitive, urytmiske og stereotype bevegelser (52). Man skiller mellom motoriske og vokale tics. Videre kan de være enkle, og involverer da bare en muskelgruppe (eks. øyeblikking), eller komplekse, og kan da enten være flere enkle tics etter hverandre eller en mer organisert sekvens av bevegelser. Komplekse tics kan for eksempel være å ta på ulike objekter eller komme med obskøne fraser. De kan da virke hensiktsmessig, men er likevel formålsløse (52). Trekk av katatoni, inkludert klassiske negative symptomer som immobilitet, sturring og posering, kan være tilstede, og kalles ”blocking” tics (53).

Tics kan manifesteres i mange ulike varianter, med forskjellig alvorlighetsgrad og ulik varighet. Det er ikke uvanlig at tics lar seg voluntært undertrykkes til en viss grad (52). Dette er imidlertid assosiert med en økt trang til å utføre tics, så snart man igjen anser det som greit å gjøre det.

Forventninger, psykisk stress, redsel, begeistring, anger og fatigue virker ofte forverrende. Hvis man er oppslukt i aktiviteter, konsentrert eller emosjonelt tilfreds er som regel ticsene mindre fremtredende (52).

Tics er ofte etterfulgt av en ubehagelig fornemmelse i en del av kroppen, ”sensorisk tic”. Det kan for eksempel være av kilende eller kløende karakter, og fører til en sterk trang til å utføre tics (52).

Det er hovedsakelig 4 diagnostiske kategorier innenfor tic lidelser; 1) Tourettes syndrom, 2) kronisk tic lidelse, 3) forbigående tic lidelse eller 4) uspesifisert tic lidelse (52). Når det gjelder Tourettes syndrom er det stor komorbiditet med OCD (obsessiv kompulsiv lidelse) og ADHD (54).

Epidemiologi: I en meta-analyse som tok for seg prevalensen av Tourettes´ syndrom i et internasjonalt perspektiv, fant man en prevalens ut ifra gjeldene diagnostiske kriterier på 1% (95). Det er vist hyppigere forekomst hos menn enn kvinner, med en ratio på 3:1. Den vanligste typen for motoriske tics involverte ansiktet (92%), etterfulgt av armer (78%), og de mest vanlige vokale tics var uartikulerte ytringer (65%), koprolali (58%) og ekkolali (23%) (96).

Tic-lidelser er mye mer vanlig enn Tourettes´ syndrom. Prevalensen varierer veldig fra studie til studie avhengig av populasjon som studeres, studie design, metoder og diagnostiske kriterier, men ser ut til å ligge mellom 1% og 29% (97).

Patofysiologi: Man har gode holdepunkter fra nevrofysiologiske-, bilde- og postmortem studier, at kortikostriatale- thalamokortikale baner er involvert i patofysiologien bak tics (63). Hvor den primære lokalisasjonen er, er fortsatt omstridt og under pågående forskning (52). Biokjemiske undersøkelser av postmortem vev, viser mer omfattende forandringer i prefrontal cortex enn i basalgangliene (64). På den andre siden er det andre studier som støtter hypotesen om at feilen sitter i striatum (52).

På bakgrunn av god terapeutisk effekt av antipsykotika, anses dopamin dysfunksjon som den mest sannsynlige neurotransmitter abnormaliteten (63, 52). I denne sammenheng er det funnet at kolinerge nevroner var redusert i dorsale striatum (både nucleus caudatus og putamen) (65). Acetylcholin antas å eksistere i en antagonistisk balanse med striatalt dopamin (66). Reduksjon av kolinerge nevroner ved Tourettes syndrom, kan derfor kanskje føre til disinhibisjon og en hyperdopaminerg tilstand hos disse pasientene (62).

Det er de siste årene funnet tegn til cellulære endringer i basalgangliene (65). Resultatene peker i retning av endret distribusjon av parvalbumin- positive GABA-erge internevroner, med redusert mengde i dorsale striatum, og økt i globus pallidus. Dette indikerer at det er en utviklingsfeil under celledifferensieringen, hvor man totalt sett har normalt antall parvalbumin- positive nevroner, men de blir unormalt fordelt mellom dorsale striatum og globus pallidus (62).

Etiologi: På grunnlag av høy arvelighet, manglende gen-identifikasjon og sterk komorbiditet til OCD og ADHD, er en multifaktoriell etiologi sannsynlig (57). Det er gjennom flere år utført mange studier som tar for seg hvilken rolle PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) spiller ved tics. Det er stor uenighet hvorvidt GABHS (gr. A β -hemolytiske streptokokk infeksjon) utgjør en distinkt etiologi, eller om det bare er enda en forverrende miljøfaktor (52). Det krever mer entydige resultater før man kan si noe sikkert om dette.

Genetikk: Det er gode holdepunkter for at tics er arvelige. Studier gjort på monozygote tvillinger viser 86% konkordans med kronisk tic lidelse, til

sammenlikning med 20% hos dizygot tvillinger (55, 56). Man har enda ikke klart å identifisere enkelte ansvarlige gener. Det har vært en del oppmerksomhet omkring epigenetikk, da man har funnet konvergerende genetiske risikofaktorer som ligger til grunn for utvikling av flere nevropsykiatriske lidelser (62).

Behandling: Behandlingen krever av og til en tverrfaglig tilnærming, særlig ved Tourettes syndrom (52). Opplæring om tilstanden og tilrettelegging er viktige stikkord når det gjelder den psykososiale biten.

Medikamentell behandling deles gjerne inn i to nivåer. Første nivå er mildere medikamenter, inkludert clonidine (58) og guanfacine (59) som er fordelaktig både ved tics og ADHD. Andre nivå er antipsykotika og atypiske antipsykotika, hvor pimozid og flufenazin er å foretrekke fremfor haloperidol, på grunn av bivirkninger (52).

Injeksjonsbehandling med botulinumtoksin har vist seg effektivt ved vokale tics (60). Dyp hjerne stimulering har foreløpig vist positive resultater ved behandling av tics (61), men her er det særlig viktig med grundig pasientseleksjon.

Hemifaciale spasmer

Klinikk: hemifaciale spasmer er ufrivillige bevegelser karakterisert av klonisk og/eller tonisk kontraksjon av ansikts muskulatur på den ene ansiktshalvdelen. Det starter typisk med intermitterende rykninger i m.orbicularis oculi. Symptomene progredierer vanligvis i frekvens og alvorlighetsgrad og sprer seg til flere muskler på ipsilateral side (75).

Epidemiologi: En epidemiologisk studie utført i Oslo i 2004 viste en prevalens på 9.8 som oppsøkte hjelp per 100 000. Tilstanden rammer begge kjønn, men opptrer hyppigere hos middelaldrende og eldre kvinner (76).

Patofysiologi: Til tross for at kirurgisk vaskulær dekompresjon av den syvende hjernenerve har verifisert vaskulær kompresjon som årsak, vet vi fortsatt ikke sikkert mekanismene som ligger bak utvikling av spasmene. Det er for øvrig flere teorier. Det som er sikkert er at kompresjon av nerven på en eller annen måte fører til hypereksitabilitet av nerven (51). Sekundære skader på myelinkjeden skaper grunnlag for efastisk transmisjon mellom fibre fra ulike grener av nerven (82). Dette vil føre til at stimulering av én nerve gren aktiverer ansiktsmuskler som er innervert av en annen gren, som derfor vil føre til unormale muskel responser (lateral spread responses) (83).

Det er også funnet tegn til at antidrom aktivering av facialis kjernene, spiller en rolle i patofysiologien (51).

En annen hypotese er at det autonome nervesystemet som innerverer adventitia i den aktuelle arterien kan bidra til hemifaciale spasmer. Tanken er at neurotransmittere som frigjøres fra de autonome nerveendene i den litt svekkede adventitia, induserer ektopiske aksjonspotensialer i de demyeliniserte nervefibrene. Det blir altså en utvidet nevromuskulær forbindelse. Denne hypotesen ble støttet av en studie med rotter (84).

Etiologi: Den vanligste årsaken er en lokal vaskulær kompresjon, som irriterer n. facialis proksimalt på den aktuelle siden (51). En rekke andre lesjoner kan også føre til hemifaciale spasmer, slik som tumor i den cerebellopontine vinkel (77), aneurisme (78), skade på n.facialis (79) og Bells Parese (80).

Genetikk: Det er rapportert flere tilfeller av arvede former for hemifasiale spasmer. Hva gjelder kliniske manifestasjoner ser man ingen forskjell mellom sporadiske tilfeller og arvede, annet enn at sistnevnte gjerne debuterer noe tidligere. Det er ikke funnet noe klart arvemønster, men det ser ut til å være autosomt dominant arvelig med lav penetrans. Det at de arvede tilfellene også har effekt av vaskulær dekompressjon, kan tyde på at etiologien har fellestrekk med de sporadiske tilfellene (81).

Behandling: Medikamentell behandling med karbamazepin (85), klonazepam (86), gabapentin (87) og levetiracetam (88) er blitt forsøkt i studier med få pasienter og vist noe effekt. Det er derimot ikke blitt gjort noen kontrollerte studier med placebo. Injeksjon med botulinumtoksin i affiserte muskler er en veletablert og foretrukket behandling (89, 90). Flere studier har også vist at kirurgisk mikrovaskulær dekompressjon er en effektiv og trygg behandling for hemifasiale spasmer (91,92,98).

Diskusjon

Ufrivillige bevegelser er en meget heterogen gruppe lidelser, med svært varierende klinikk og forskjellig etiologi. Til tross for dette er det visse fellesnevner som gjør det interessant å sammenlikne dem.

Man ser at samme sykdomsprosess kan føre til ulike ufrivillige bevegelsesforstyrrelser. På den andre siden, kan ulike sykdomsprosesser gi opphav til samme type bevegelsesforstyrrelser. Lesjoner på anatomisk forskjellige steder kan gi opphav til samme type ufrivillige bevegelser (eks. sekundær dystoni). Dette belyser at det kanskje ikke finnes ett fasitsvar.

I de fleste tilfellene ser det ut til at sluttresultatet er en dysfunksjon av den kortikostriatale-thalamokortikale motoriske krets. Wichman og DeLong konkluderte i 1998 (3) med at hyperkinetiske lidelser er assosiert med redusert basalganglie output. Dette er svært illustrativt og logisk, men beskriver ikke hele bildet. Jeg har allerede nevnt at Mink (2003) påpekte svakheter ved denne hypotesen (4). Hovedmangelen er at den ikke sier noe om hvorfor det finnes ulike typer hyperkinetiske lidelser. Dietrichs (2008) sier noe om dette; ” Sannsynligvis har endringer i frekvens og fyringsmønster i de kortikostriatale-thalamokortikale sløyfene vel så stor betydning som den totale impulsaktiviteten.” (67) Dette er kanskje et mer riktig og nyansert bilde, som kan ligge til grunn i den videre jakten på patofysiologien.

Genmutasjoner er blitt identifisert, patologiske proteiner har fått kjent funksjon og det har blitt større fokus rundt nevronal kommunikasjonsfeil, endret plastisitet og synaptisk regulering. Jeg tror dette er kjernen i patofysiologien, men at man kan bli forvirret av sekundære endringer. Et eksempel er tics; Her har det vært en faglig uenighet om ”primærdefekten” sitter i basalgangliene eller i prefrontal korteks, i og med at man har funnet forandringer begge steder. Dette er jo et tilfelle hvor det er veldig vanskelig å si hva som kom først, eller om begge var der fra starten av. Det er nylig funnet gode holdepunkter for at det er cellulære endringer i basalgangliene ved tics. Kanskje har en vedvarende patologisk stimulering av korteks ført til forandring også her? Tilsvarende kan man stille seg spørsmålet ved Huntingtons Chorea. Det har blitt en økende oppmerksomhet omkring tap av hvit substans. Kan dette være sekundært til tap av nevroner i striatum? Eller er det to separate degenerative prosesser?

Flere av de ufrivillige bevegelsene responderer på antidopaminerg behandling. Dette indikerer at dopamin nok har betydning i utvikling av symptomene. Dette er imidlertid ikke definitivt, og andre monoaminerge transmittersubstanser spiller nok også en rolle.

Ofte opptrer de ulike bevegelsesforstyrrelsene samtidig. Dette styrker mistanken om at de, hvertfall til en viss grad, har fellestrekk ved patofysiologien. Dette gjør det også utfordrende å finne gode og korrekte epidemiologiske opplysninger. Prevalensen overlapper mellom de ulike bevegelsesforstyrrelsene.

Det har vært foreslått om tics i det hele tatt bør kunne kalles ufrivillige bevegelser på grunn den forutgående sensoriske fornemmelsen (52). Det kan jo da tenkes at personen selv setter i gang tics for å lindre ubehaget. Ved gjennomgang av litteraturen, kommer det frem at det også ved flere av de andre lidelsene er rapportert om sensoriske fenomener. Kanskje har somatosensorisk integrering en større plass i patofysiologien en tidligere antatt?

Forskningen har ført oss mye nærmere etiologi på samtlige lidelser. Noen årsaker er mer åpenbare enn andre, for eksempel neoplastiske og vaskulære lesjoner. Der årsaken ikke er like tydelig, har man gode holdepunkter for at en multifaktoriell etiologi ligger til grunn. Det er godt dokumentert at alle de ovennevnte lidelsene er organisk betinget. For øvrig kan ufrivillige bevegelser også oppstå på bakgrunn av funksjonell årsak. Dette er ikke omtalt nærmere i denne oppgaven. Så langt har man klart å identifisere mangfoldige baner til, fra og innad i basalgangliene, men hele det komplekse nettverket er nok ikke enda kartlagt i detalj.

Referanser

- 1) Gowers WR (1888). A Manual of Diseases of the Nervous System. J. And A. Churchill, London.
- 2) Barbeau A. The understanding of involuntary movements: an historical approach. *J Nerv Ment Dis* 1958; 127: 469-89.
- 3) Wichmann T, DeLong MR. Models of basal ganglia function and pathophysiology of movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9: 223-36.
- 4) Mink JW. The basal ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 2003; 60: 1365-68.
- 5) Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. 1: Marsden CD, Fahn S, red. *Movement disorder 2*. London: Butterworth, 1987: 332-58.
- 6) Breakfield XO, Blood A, Li Y, Hallet M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neuroscience* 2008; 9: 222-34.
- 7) Kerty E. Primære og sekundære dystonier. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr.19, 2008; 128: 2206-9
- 8) Dietrichs E, Tallaksen C. Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser- dystoni, tremor og chorea. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2236-7
- 9) Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8: 844- 56
- 10) Skogseid IM. Pallidal deep brain stimulation is effective and improves quality of life in primary segmental and generalised dystonia. *Acta Neurol Scand Suppl* 2008; 188: 51-55
- 11) Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 2002;17 (suppl 3): S49-62
- 12) Hutchison WD, Lang AE, Dostrovsky JO et al. Pallidal neuronal activity: implications for models of dystonia. *Ann Neurol* 2003; 53: 480-8
- 13) Defazio G, Berardelli A, Hallet M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 130; 2007: 1183-93
- 14) Martino D, Defazio G, Alessio G et.al. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: A multicenter case- control study. *Mov Disord* 2005; 20: 1564- 70
- 15) Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 231- 40
- 16) Quartone A, Siebner HR, Rothwell JC. Task specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends Neurosci* 2006; 29: 192- 99
- 17) Bara- Jiminez, W. et al. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann. Neurol* 1998; 44: 828-31
- 18) Mc Kenzie, A.L. et al. Somatosensory representation of the digits and clinical performance i patients with focal hand dystonia. *Am. J. Phys. Med. Rehabil* 2003; 82: 737- 49
- 19) Meunier S. et al. Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann. Neurol* 2001; 50: 521-27
- 20) Eidelberg D. et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia. *Ann Neurol* 1998; 44: 303-12
- 21) Folstein SE, Chase GA, Wahl WE et al. Huntingtons disease in Maryland: clinical aspects and racial variation. *Am J Hum Genet* 1987; 41: 168-79

- 22) Terence D. Sanger et.al. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood. *Mov Disord* 2010. 15;25 (11): 1538- 49.
- 23) Fasano A, Mazzone P, Piano C, et al. GPi- DBS in Huntington´s disease: results on motor function and cognition in a 72- year- old case. *Mov Disord* 2008; 23: 1289-92.
- 24) SuttonBrown M, Suchowersky O. Clinical and research advances in Huntington´s disease. *Can J Neurol Sci* 2003; 30 (suppl 1): 45-52
- 25) Klöppel S, Henley S.M., Hobbs N.Z. et al. Magnetic resonance imaging of huntington´s disease: preparing for clinical trials. *Neurosc* 2009; 164: 205- 19
- 26) Hobbs N.Z, Henley S.M.D., Ridgway G.R., Wild E.J. et al. The progression of regional atrophy in premanifest and early Huntington´s disease: a longitudinal voxel- based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 756- 63.
- 27) Ruococco H.H. et al. Longitudinal analysis of regional grey matter loss in Huntington disease: effects of the length of the expanded CAG repeat. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 130-35.
- 28) Morris JGL, Grattan- Smith P, Jankelowitz SK et al. Athetosis II: the syndrome of mild athetoid cerebral palsy. *Mov Disord* 2002b; 17: 1281- 87.
- 29) Lanska DJ. Chapter 33: the history of movement disorders. *Handb Clin Neurol* 2010; 95: 501- 46
- 30) Przekop A, Sanger TD. Chapter 30: Birth- related syndromes of athetosis and kernicterus. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 387- 95
- 31) Przekop A, McClure C, Ashwal S. Chapter 22: Postoperative encephalopathy with choreoathetosis. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 295- 305.
- 32) Kim JS. Delayed onset mixed involuntary movements after thalamic stroke: clinical, radiological and pathophysiological findings. *Brain* 2001; 124 (Pt 2): 299- 309
- 33) Amor DJ, Craig JE, Delatycki MB et al. Genetic factors in athetoid cerebral palsy. *J Child Neurol* 2001; 16: 793- 97.
- 34) Johnston MV, Hoon AH. Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage fro asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *J Child Neurol* 2000; 15: 588- 91
- 35) Sharp FR, Rando TA, Greenberg SA, Brown L, Sagar SM. Pseudochoreoathetosis: movements associated with loss of proprioception. *Arch Neurol* 1994; 51: 1103- 9.
- 36) Postuma RB, Lang AE. Hemiballisme: revisiting a classic disorder. *Lancet Neurol* 2003, Nov; 2 (11): 661- 8.
- 37) Krauss JK, Mundinger F. Functional stereotactic surgery for hemiballism. *J Neurosurg* 1996; 85: 278- 86.
- 38) Goto S, Kunitoku N, Hamasaki T, Nishikawa S, Ushio Y. Abolition of postapoplectic hemichorea by Vo- complex thalamotomy: long- term follow- up study. *Mov Disord* 2001; 16: 771- 74.
- 39) Dewey RB, Jankovic J. Hemiballism- hemichorea: clinical and pharmacological findings in 21 patients. *Arch Neurol* 1989; 46: 862- 67.
- 40) Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2011 Feb; 68 (2): 165
- 41) Caviness JN. Pathophysiology and Treatment of myoclonus. *Neurol Clin* 2009, Aug; 27 (3): 757- 77

- 42) Marsden CD, Hallet M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. In: *Movement Disorders*, Marsden CD, Fahn S (Eds), Butterworths, London 1982. p.196.
- 43) Caviness JN, Brown P. Myoclonus: current concepts and recent advances. *Lancet Neurol* 2004; 3: 598- 607.
- 44) Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E. Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 2009; 24: 479- 89.
- 45) Fahn S. Posthypoxic action myoclonus: review of the literature and report of two new cases with response to valproate and estrogen. *Adv Neurol* 1979; 26: 49- 84.
- 46) De Lean J, Richardson JC, Rewcastle NB. Pathological findings in a case of hypoxic myoclonus treated with 5- hydroxytryptophan and a decarboxylase inhibitor. *Adv. Neurol* 1979; 26: 215- 23.
- 47) Deppe M, Kellinghaus C, Duning T, et al. Nerve fiber impairment of anterior thalamocortical circuitry in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 71: 1981-5.
- 48) Chan P, Gonzalez- Maeso J, Dé Rique Ruf F, et al. ϵ - Sarcoglycan immunoreactivity and m RNA expression in mouse brain. *J Comp Neurol* 2005; 482: 50- 73.
- 49) Yokoi F, Dang MT, Li J, et al. Myoclonus, motor deficits, alterations in emotional responses and monoamine metabolism in ϵ - sarkoglycan deficient mice. *J Biochem* 2006; 140: 141- 6.
- 50) Davis SM, Murray NMF, Galea- Debono A, et al. Stimulus- sensitive spinal myoclonus. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1981; 44: 884- 8.
- 51) Fernández- Conejero I, Ulkatan S, Sen C, Deletis V. Intra- operative neurophysiology during microvascular decompression for hemifacial spasm. *Clin Neurophysiol* 2012 Jan; 123(1): 78- 83.
- 52) Singer HS. Tourette syndrome and other tic disorders. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 641- 57
- 53) Cavanna AE, Robertson MM, Critchley HD. Catatonic signs in Gilles de la Tourette syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2008; 21: 34- 37
- 54) Kurlan R, Como PG, Miller B et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community- based study. *Neurology* 2002; 59: 414- 420.
- 55) Price RA, Kidd KK, Cohen DJ et al. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 815- 20.
- 56) Hyde TM, Aaronsen BA, Randolph C et al. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette`s syndrome in monozygotic twins. *Neurology* 1992; 42: 652- 58.
- 57) Landau YE, Steinberg T, Richmand B, Leckman JF, Apter A. Involvement of immunological and biochemical mechanisms in the pathogenesis of Tourette`s syndrome. *J Neural Transm* 2011, Dec 3, published online.
- 58) Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC et al. Risperidone versus clonidine in treatment of children and adolescents with Tourette`s syndrome. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 330- 36.
- 59) Scahill L, Chapell PB, Kim YS et al. A placebo- controlled study of guanfacine in treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorders. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1067- 74.
- 60) Vincent DA Jr. Botulinum toxin in the management of laryngeal tics. *J Voice* 2008; 22: 251- 56.

- 61) Servello D, Porta M, Sassi M et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 136- 142.
- 62) Bloch M, State M, Pittenger C. Recent advances in Tourette syndrom. *Curr Opin Neurol* 2011, Apr; 24(2): 119- 25.
- 63) Felling RJ, Singer HS. Neurobiology of Tourette Syndrome: Current Status and Need for Further Investigation. *J Neurosci* 2011Aug; 31 (35): 12387- 95.
- 64) Yoon DY, Gause CD, Leckman JF et al. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: A post- mortem analysis. *J Neurol Sci* 2007; 255: 50- 56.
- 65) Kataoka Y, Kalanithi PS, Grantz H et al. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol* 2010; 518: 277- 91.
- 66) Threlfell S, Clements MA, Khodai T et al. Striatal muscarinic receptors promote activity dependence of dopamine transmission via distinct receptor subtypes on cholinergic interneurons in ventral versus dorsal striatum. *J Neurosci* 2010; 30: 3398- 3408.
- 67) Dietrichs E. Bevegelsesforstyrrelser og basalganglienes funksjon. *Tidsskr Nor Legerforen* nr. 17, 2008; 128: 1968- 71.
- 68) Le K- D, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003; 61: 1294-6
- 69) Nutt JG, Muenter MD, Aronson A et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 1988; 3: 188-94
- 70) Himmelmann K, Hagberg G, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. X. Prevalence and origin in the birth-year period 1999-2002. *Acta Paediatr* 2010 sep; 99(9): 1337-43
- 71) Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, Bogousslavsky J. Hyperkinetic movement disorders during and after acute stroke: the Lausanne Stroke Registry. *J Neurol Sci* 1997; 146: 109-16
- 72) Zuhlke C, Riess O, Bockel B et al. Mitotic stability and meiotic variability of the (CAG)_n repeat in the Huntington's disease gene. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 2063-7
- 73) Mitchell IJ, Cooper AJ, Griffiths. MR: The selective vulnerability of striatopallidal neurons. *Prog Neurobiol*, 1999; 59: 691–719.
- 74) Singer C. Comprehensive treatment of Huntington disease and other choreic disorders. *Cleve Clin J Med* 2012;79 (suppl 2): 30-34
- 75) Wang A, Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1-8
- 76) Nilsen B, Le KD, Dietrichs E. Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway. *Neurology* 2004; 63: 1532-33
- 77) Sprik C, Wirtschafter JD. Hemifacial spasm due to intracranial tumor: an international survey of botulinum toxin investigators. *Ophthalmology* 1988; 95: 1042-45
- 78) Maroon JC, Lunsford LD, Deeb ZL. Hemifacial spasm due to aneurismal compression of the facial nerve. *Archives of Neurology* 1978; 35: 545-46
- 79) Martinelli P, Giuliani S, Ippoliti M. Hemifacial spasm due to peripheral injury of facial nerve: a nuclear syndrome? *Movement Disord* 1992; 7: 181-4
- 80) Colosimo C, Bologna M, Lamberti S et al. a comparative study of primary and secondary hemifacial spasm. *Archives of Neurology* 2006; 63: 441-4
- 81) Miwa H, Mizuno Y, Kondo T. Familial hemifacial spasm: report of cases and review of literature. *J Neurol Sci* 2002; 193(2): 97-102

- 82) Montero J, Junyent J, Calopa M, Valls-Solé J. Electrophysiological study of ephaptic axono-axonal responses in hemifacial spasm. *Muscle Nerve* 2007; 35: 184-88
- 83) Møller AR, Jannetta PJ. Microvascular decompression in hemifacial spasm: intraoperative electrophysiological observations. *Neurosurgery* 1985;16: 612-18
- 84) Zhou QM, Zhong J, Jiao W et al. The role of autonomic nervous system in the pathophysiology of hemifacial spasm. *Neurol Res* 2012; 34: 643-8
- 85) Alexander GE, Moses H, III. Carbamazepine for hemifacial spasm. *Neurology* 1982; 32: 286-7
- 86) Herzberg L. Management of hemifacial spasm with clonazepam. *Neurology* 1985; 35: 1676-77
- 87) Daniele O, Caravaglios G, Marchini C et al. Gabapentin in the treatment of hemifacial spasm. *Acta Neurologica Scandinavica* 2001; 104: 110-12
- 88) Deleu D. Levetiracetam in the treatment of idiopathic hemifacial spasm. *Neurology* 2004; 62: 2134-35
- 89) Carruthers J, Stubbs HA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm and age related lower eyelid entropion. *Canadian Journal of Neurology* 1988; 50: 599-608
- 90) Jankovic J, Brin MF. Therapeutic uses of botulinum toxin. *New England Journal of Medicine* 1991; 324: 1186- 94
- 91) McLaughlin MR, Jannetta PJ, Clyde BL et al. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *Journal of Neurosurgery* 1999; 90: 1-8
- 92) Samii M, Gunther T, Iaconetta G et al. Microvascular decompression to treat hemifacial spasm: long-term results for a consecutive series of 143 patients. *Neurosurgery* 2002; 50: 712-18
- 93) Caviness JN, Alving LI, Maraganore DM, Black RA, McDonnell SK, Rocca WA. The incidence and prevalence of myoclonus in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1999; 74 (6): 565-9
- 94) Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123 (4): e18-e209
- 95) Robertson MM, Eapen V, Cavanna AE. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective. *J Psychosom Res* 2009;67(6): 475-83
- 96) Abuzzahab FS, Anderson FO. Gilles de la Tourette's syndrome: cross-cultural analysis and treatment outcome. In: Abuzzahab FS, Anderson FO, editors. *Gilles de la Tourette's Syndrome: International Registry*. St. Paul (Minn): Mason, 1976. P. 71-9 (sitat etter ref.95)
- 97) Robertson MM. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome: Part 1. The epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res* 2008; 65: 461- 72.
- 98) Heuser K, Kerty E, Eide PK, Cvancarov M, Dietrichs E. Microvascular decompression for hemifacial spasm: postoperative neurologic follow-up and evaluation of life quality. *Eur J Neurol* 2007; 14(3): 335-40.
- 99) Zegart KN, Schwarz RH. Chorea gravidarum. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 24-27
- 100) Cardoso F, Vargas AP, Cunningham MCQ, Amaral SV, Guerra AA. Chorea gravidarum: news lessons from an old disease. *Neurology* 1999; 52(suppl2): A121

