

KØBENHAVNS UNIVERSITET

# Den lille neurolog

Af Asma Bashir

[www.asmabashir.com](http://www.asmabashir.com)

**Pensum:**

Klinisk Neurologi og Neurokirurgi: Kap. 1-33

Medicinsk Kompendium: Kap. 60

Kirurgisk Kompendium Kittelbog: s. 113-141

Basisbog i Medicin og Kirurgi Kap. 20: Neurologi og Neurokirurgi

Noter fra forelæsninger og holdtimer

Medicin.dk



## HOVEDPINE OG ANSIGTSSMERTER

- De primære hovedpineformer – selvstændige sygdomme:
  - Migræne
  - Spændingshovedpine
  - Klyngehovedpine (Hortons hovedpine)
- De sekundære hovedpineformer – skyldes en anden sygdom eller tilstand
  - Hovedpine associeret med kranietraume
  - Intrakranielle sygdomme
  - Systemisk infektion
  - Metabolisk sygdom
  - Medikamina og deres seponering
- Ansigtssmerter
  - Trigeminusneuralgi

Kronisk hovedpine dvs. hovedpine > 15 dage/måned optræder hos 4-5%. Migræne og hyppig hovedpine af spændingstype forekommer hos 7-20% af børn og unge og tiltager i prævalens med stigende alder.

### Anamnese:

- Har du flere typer af hovedpine? Hvis ja, udsørg om hver enkelt for sig
- Hvornår begyndte hovedpinen?
- Hvor længe har den været?
- Hvor længe varer hver enkelt episode?
- Hvilken styrke har hovedpinen, og hvad gør du under et anfald?
- Hvor sidder smerterne?
- Er smerten dunkende eller ej?
- Forværres den af fysisk aktivitet?
- Er der ledsagende kvalme, overfølsomhed for lys eller lyd eller autonome symptomer?
- Er der provokerende eller lindrende faktorer?
- Tager du medicin for hovedpinen? Hvis ja, hvilken og hvor hyppigt?

Hos patienter med længerevarende hovedpine foretages en detaljeret neurologisk undersøgelse inkl. oftalmoskopi, columna cervicalis, og tandstatus samt palpation af kraniet, tygge-, nakke- og skuldermuskler. Supplerende undersøgelser kan omfatte CT-skanning, MR-skanning af cerebrum og/eller lumbalpunktur, mens EEG og røntgenundersøgelse af kraniet og columna cervicalis ikke bidrager med yderligere information.

## MIGRÆNE

Migræne forekommer med eller uden aura. Migræne uden aura er 3 x hyppigere end migræne med aura.

*Migræne uden aura* defineres som hovedpineanfald varende i 4-72 timer med mindst 2 af 4 karakteristika:

- Unilateral lokalisation
- Pulserende karakter, moderat til stærk intensitet
- Forværring ved fysisk aktivitet

Hovedpinen ledsages af 1 af følgende: kvalme, evt. opkastning og/eller af foto- og fonofobi.

*Migræne med aura* defineres som et anfald indledt med syns-, føle-, tale- eller motoriske symptomer udviklet gradvist over > 5 min og med en varighed af < 60 min. Aurasymptomerne efterfølges hyppigt af migrænehovedpine eller en mildere hovedpine af spændingstype, men kan også forekomme under og i sjældne tilfælde efter hovedpinefasen eller helt isoleret uden hovedpine (migræne aura uden hovedpine).

Den sjældne dominant arvelige *hemiplegiske migræne* skyldes mutationer i gener som koder for hhv. en spændingsafhængig calciumkanal, en natriumkanal og  $K^+/Na^+$ -ATPase.

Disse øger alle tilbøjeligheden til cortical spreading depression (CSD), som er mekanismen for migræne aura. CSD består i en langsom udbredende depolarisering af neuroner og gliaceller over cortex cerebri, efterfulgt af repolarisering. Fænomenet er ledsaget af voldsomme ionbevægelser og frigørelse af transmittersubstanser, som kan irritere perivaskulære sensoriske nerver, og som via induktion af metalloproteinaser delvist kan åbne blodhjernebarrieren og påvirke nerver og kar i dura mater. Nitrogenoxid (NO) kan udløse hovedpine. 5-hydroxytryptamin (5-HT), også kaldet serotonin, er ↑ i plasma under et migræneanfald. Calcitonin-gen-relateret peptid (CGRP), substans P, prostaglandiner og NO synes at arbejde sammen i en kaskade, som fører til perifer og central sensibilisering af smertebanerne.

Under aurafænomenerne er der regionalt ↓ metabolisme og gennemblødning i hjernen. Smerterne skyldes dilatation af arterierne samtidig med sensibilisering af trigeminus nerven og dens centrale projektion.

En række årsager der kan udløse anfald:

- Alkoholiske drikke, især rødvin
- Hormonændringer
- Vejrændringer
- Stærkt sollys
- Stress
- Mangel på eller langvarig søvn
- Faste

Symptomer:

- Præmonitoriske symptomer – hyperaktivitet, dysfori, irritabilitet, sultfornemmelse, abnorm gabetrang, trang til bestemte fødeemner eller polyuri
- Hovedpinefasen – unilateral, dunkende med moderat til stærk smerteintensitet, der hos patienter med aura er lokaliseret kontralateralt til aurasymptomerne
- Anoreksi, kvalme og opkastninger, evt. diarre
- Overfølsomhed for sensorisk stimuli, herunder lyd og lys samt lugte

Aura-symptomer – de hyppigste først:

- Aurasymptomer udvikles i løbet af 5-10 min og varer 10-60 min
- Det hyppigste aurasymptom – fortifikationspektrum der starter som en uklar plet tæt ved fiksationspunktet, pletten bliver stjerneklar, herefter breder den sig halvmåneformet lateralt med en lysende glimtende zig-zag-formet rand over ca. 20 min. Fortifikationspektret kan ledsages af skotom (hul i synsfeltet)
- Hemiforme paræstesier, der typisk starter i en finger, breder sig til hånd, underarm og ansigt samt evt. til underekstremitet over ca. 10-30 min
- Afasi
- Hemiparese (hemiplegisk migræne)
- Hovedpinen starter mod slutningen af aurasymptomer
- Uden ledsagende hovedpine – navnlig hos mænd og ældre

Uden aura:

- Anfald med tiltagende hovedpine
- Unilateral, ofte frontotemporalt lokaliseret
- Intensiteten er stærkere
- Mere langvarig
- Ledsagesymptomer: kvalme, opkastninger, foto- og fonofobi
- Synsforstyrrelser med fokuseringsbesvær og uskarpt syn ved svære smerter, men uden fortifikationspektret

Undersøgelser, særligt med henblik på differentialdiagnoser:

- Bevidsthedsniveau
- Puls
- Blodtryk
- Temperatur
- Nakkestivhed
- CT-skanning
- Lumbalpunktur
- MR-skanning og MR-angiografi ved mistanke om symptomatisk migræne (langvarige neurologiske udfald, migræne opstået efter 50-års alderen, migræneaura med konstant sidelokalisation)

Differentialdiagnoser:

- Subaraknoidalblødning (SAH)

- Meningitis
- Ændret hovedpine hos en migrænepatient
- Transitorisk cerebral iskæmi – mangler den gradvise 5-20 min's march af symptomerne (aura)
- Partielle epileptiske anfald (1-4 min) – adskilles fra visuelle, hemiplegiske og hemisensoriske aurasymptomer på 20 min
- Intrakranielle og arteriovenøse malformationer – uden anfaldspræg
- Hovedpine ved medicinoverforbrug
- Spændingshovedpine

#### Behandling:

- Dagbog – til registrering af anfald, provokerende faktorer og medicinforbrug
- Sanering af medicinoverforbrug
- Psykologisk støtte i form af oplysning om migrænes patofysiologi og psykologisk smertebehandling
- Strækøvelser for nakke-skulderågmuskler og afspænding
- Akupunktur og zoneterapi – uden tilstrækkeligt belyst effekt

#### Akut anfaldsbehandling og profylaktisk migrænebehandling

- Anfaldsbehandling:
  - Paracetamol 1 g som brusetablet eller suppositorium
  - Acetylsalicylsyre 1 g som brusetablet
  - Non-steroid antiinflammatoriske præparater (NSAID) f.eks. diclofenac 50 mg, tolfenamsyre 200-400 mg, ibuprofen 400-600 mg, naproxen 750 mg. Kan suppleres med kvalmestillende
  - Morfika ej effekt, samt risiko for tilvænning
  - Metoklopramid 10 mg tablet eller 20 mg suppositorium – mindsker kvalme og fremmer ventrikeltømningen, da under migræneanfaldet ofte ventrikelatoni med forsinket absorption af lægemidler til følge
  - Triptaner – serotonin-(5-hydroxytryptamin-1, 5-HT)-agonister – er første medikamenter til behandling af migræne. Medfører selektiv kranial vasokonstriktion, med central hæmning af neurogen inflammation og central hæmning af smerteimpulser fra det trigeminovaskulære system. Disse skal tages tidligt i anfald, ikke under aura. Der er følgende midler:
    - Sumatriptan 50-100 mg som tablet, 6 mg som injektion sc., 20 mg som næsespray, 25 mg som stikpille. Effekt 70-80%
    - Zolmitriptan 2,5 mg som tablet og smeltetablet. Effekt 60-70%
    - Naratriptan 2,5 mg som tablet. Effekt kun 50%
    - Rizatriptan 10 mg som tablet og smeltetablet. Effekt 60-70%
    - Almotriptan 12,5 mg som tablet. Effekt 60-70%
    - Frovatriptan 2,5 mg som tablet. Effekt 60-70%
    - Eletriptan 40 mg som tablet. Effekt 60-70%

Bivirkninger er relativt få og oftest kortvarige (paræstesier, pressende fornemmelse i brystet, sedation). Pga. risiko for kontraktion af koronarkar bør triptaner ikke gives til patienter med kendt iskæmisk hjertesygdom, svær hypertension, hemiplegisk eller basilaris migræne, graviditet.

Forsigtighed ved SSRI. For at forebygge hovedpine betinget af medicinoverforbrug må der maks. indtages triptaner 9 dage/måned

- Ergotamin (1-2 mg som stikpille) – virker ligesom triptaner ved at kontrahere de større intrakranielle arterier. Kan forværre kvalme- og opkastningstendens ved akut migræneanfald og ca. 1/3 kan derfor ikke anvende ergotamin. Kan gives samtidig med kvalmestillende. Ved forbrug over 9 dage/måned → stor risiko for hovedpine betinget af medicinforbrug. Må ikke kombineres med triptaner pga. den biologiske  $T_{1/2}$  på 24-36 timer for ergotamin og langvarig vasokonstriktion
- Profylaktisk migrænebehandling
  - $\beta$ -adrenerge blokkere – Propranolol 40-160 mg, metoprolol 100-200 mg. Disse kan forværre astma og maskere tyreotoksikose og hypoglykæmi, de bør ikke anvendes ved kardiale blok, kredsløbsinsufficiens, svær regulerbar diabetes mellitus eller hypertension
  - Calciumblokkere – Flunarizin (Sibelium®) 5-10 mg om aften. Bivirkninger er vægtøgning, sedation, depression samt provokation af en latent parkinsonisme
  - ACE-hæmmer – Candesatan (Atacand®) 8-16 mg om aften. Forbigående gener som svimmelhed og lettere kvalme, kan mindskes ved dosisreduktion
  - Antiepileptika
    - Valproat – depottabletter 500-1500 mg om aften. Bivirkninger er vægtøgning, tremor og hårtab, teratogenicitet ved anvendelse under graviditet
    - Topiramet – langsom optrapning over 4-8 uger til dosis 100-200 mg dagl. Ingen vægtøgning, kan bruges ved diabetes og astma. Bivirkninger er akroparæstesier, træthed, kvalme, humørsvingninger og kognitive gener
  - Serotonin-antagonister – Pizotifen 1,5-3 mg til natten. Bivirkninger sedation og kraftig appetitstimulerende virkning
  - NSAID-præparater – tolfenamsyre, naproxen
  - Ved blandingshovedpine (migræne og hovedpine af spændingstype) – tricykliske antidepressiva f.eks. amitriptylin (Saroten®) 25-75 mg til natten

### HOVEDPINE AF SPÆNDINGSTYPE

Hovedpine af spændingstype er karakteriseret ved bilateral lokalisation, og pressende/strammende smertekarakter. Der er ingen ledsagende kvalme, opkastninger eller forværring ved aktivitet.

Der er 3 undergrupper:

- Sjælden episodisk spændingshovedpine – < 1 tilfælde/måned
- Hyppig episodisk spændingshovedpine – 1-14 tilfælde/måned
- Kronisk spændingshovedpine – > 15 tilfælde/måned

Symptomer:

- Trykkende, pressende eller strammende hovedpine
- Bilateral
- Lokalisation i occipitalt, frontotemporalt eller diffust

- Ingen ledsagesymptomer som kvalme eller opkastninger
- Evt. lysskyhed og lydoverfølsomhed

Objektivt ømhed i flere muskelgrupper: nakke-senefæsterne, nakkemuskulaturen, m. trapezius, m. sternocleidomastoideus, m. masseter og m. temporalis

Undersøgelser:

- Almen og neurologisk undersøgelse
- CT- eller MR-skanning
- Sænkingsreaktion
- Øjenlægeundersøgelse
- Røntgenundersøgelse af bihuler
- Bidfunktionsundersøgelse
- Psykiatrisk behandling ved depression eller angst

Behandling:

- Ikke-medikamentel behandling:
  - Fysioterapi
  - Aktivt hjemmeøvelsesprogram
  - Massage ved lindring af akut opstået spændingshovedpine
  - Psykologisk rådgivning
  - Søvn og hvile
  - Arbejdsstilling modificeres
- Den medikamentelle behandling
  - Paracetamol
  - Acetylsalicylsyre
  - NSAID
  - TCA – amitriptylin og nortriptylin 10-75 mg om aftenen profylakse – bivirkninger: vægtøgning, sedation, mundtørhed og karies
  - Mirtazapin som profylakse

### KLYNGEHØVEDPINE (HORTONS HØVEDPINE)

Hovedpine er anfaldsvis og lokaliseret i eller omkring det ene øje med meget stærke smerter varende fra 15 min til 3 timer. Anfaldene optræder med en hyppighed af 1-8 anfald/døgn, i en periode af ugers til et par måneders varighed, adskilt af måneder til år uden anfald.

Mænd > kvinder med en ratio 4-6:1.

Der er fokal hypothalamisk aktivering under anfald, og det samme område er volumenmæssigt større end hos normale, uden for anfald.

Smerterne er yderst intense og lokaliseret bagved og omkring det ene øje. Der kan være samtidig tåreflåd, tilstoppet næse og rhinorre. Der kan være ptose, miosis, ensidig rødme og svedproduktion af huden, og ødem omkring øjet. Patienten er motorisk urolig og vandrer rastløse rundt under anfaldet i modsætning til migrænepatienten, der ligger helt stille. Anfaldene kan optræde i alle døgnets timer, men typisk er der en tendens til natlige anfald ca. 1½ time efter at patienten er faldet i søvn sammenfaldende med REM-søvnen. Alkohol og nitroglycerin er reproducerbare triggere i selve klyngeperioden, men sjældent uden for perioden.

En sjælden underform – KRONISK PAROKSYSMAL – viser sig ved meget hyppige (op til 30 i døgn) men kortvarige (10-30 min) anfald. Ses hyppigere hos kvinder. Denne form har total lindring med indometacin (Confortid®), der ikke virker ved klyngehovedpine.

Differentialdiagnoser:

- Migræne
- Trigeminusneuralgi
- Akut glaukom
- Smertefulde øjensygdomme
- Retroorbitale, hypofysære eller sinus cavernosus tumorer

Behandling:

- Anfaldsbehandling:
  - Sumatriptan 6 mg s.c injektion maks. x 2/døgn
  - Inhalation af ren ilt ca. 7-12 L i 15-20 min
- Profylaktisk behandling:
  - Verapamil dep. tabl. 240-480 dgl. fordelt på 2-3 doser
  - Lithium med terapeutisk koncentration 0,5-1,0 mmol/l
  - Prednisolon startdosis 75 mg, herefter dgl. aftrappes med 12,5 mg hver 2.-3. dag
  - Ergotamin 1 mg før sengetid hvis anfaldene udelukkende optræder om natten
  - Metysergid 1-2 mg x 3 dgl. Risiko for retroperitoneal og pulmonal fibrose

### ANDRE PRIMÆRE HOVEDPINEFORMER

- Idiopatisk jagende hovedpine – kaldes også issylshovedpine. Varer en brøkdel af sek. I svære tilfælde behandles med indometacin 50-150 mg dgl.
- Benign hosteudløst hovedpine – varer få min
- Benign anstrengelsesudløst hovedpine – varer få min
- Hovedpine udløst af seksuel aktivitet – varer fra min til timer. Anfaldene kan forebygges med indometacin eller betablokkere
- Hypnisk hovedpine
- Primær tordenskraldshovedpine
- Hemicrania continua
- Ny daglig persisterende hovedpine



### HOVEDPINE ASSOCIERET MED KRANIE- OG/ELLER NAKKETRAUMER

- Akut posttraumatisk hovedpine – hovedpine i de første par uger efter kranietraume. Svær intensitet, ledsagende kvalme, opkastninger, træthed og svimmelhed
- Kronisk posttraumatisk hovedpine – hos få %, > 3 måneder efter traumet. Minder meget om hovedpine af spændingstype og migræne uden aura. Posttraumatisk hovedpine kan ledsages af træthed, koncentrations- og hukommelsesbesvær, irritabilitet, ukarakteristisk svimmelhed og alkoholintolerance.

### HOVEDPINE ASSOCIERET MED VASKULÆRE SYGDOMME

- Iskæmiske cerebrovaskulære sygdomme
- Intrakranielle hæmatomer
  - Kronisk subduralt hæmatom – giver kombination af hovedpine, psykisk ændring, progredierende demens, lettere intermitterende bevidsthedssløring samt lateraliserede udfald. Ses især hos de ældre, personer i antikoagulationsbehandling og alkoholikere
  - Intracerebrale hæmatomer – hæmorrhagier, kontusioner
  - Subaraknoidalblødning (SAH) – momentant opstået kraftig hovedpine, føles som et smæld i hovedet, forårsaget af cerebral aneurismer, arterio/venøse malformationer, i forbindelse med fysisk anstrengelse, coitus eller defækation. De fleste bliver nakkerygstive inden for de første timer, en del får bevidsthedspåvirkning
- Arteritis temporalis – > 50 år, patoanatomisk granulomatøse forandringer i a. carotis externa-systemet og specielt i a. temporalis. Hovedpine er oftest en dump, ret udtalt, konstant trykkende, temporalt lokaliseret smerte. Ømhed og palpabel fortykkelse af a. temporalis. Smerter ved tygning pga. iskæmi af massetermuskler. Andre symptomer subfebrilia, træthed, dårlig appetit, væggtab og anæmi. Straks behandling (prednisolon 100 mg dgl.) da risiko for synstab
- Venøs trombose
- Hypertensio arteriali – ved svære  $\uparrow$  BT > 130 mmHg diastolisk. Lokaliseret diffust eller til baghovedet

### HOVEDPINE ASSOCIERET MED IKKE-VASKULÆRE INTRAKRANIELLE SYGDOMME

- $\uparrow$  Cerebrospinalvæske tryk (ICP):
  - Hydrocephalus
  - Idiopatisk intrakraniell hypertension (IIH) – oftest hos overvægtige yngre kvinder. CSV-trykket er patologisk  $\uparrow$  uden påvist abnormaliteter ved neurodiagnostiske undersøgelser. Ofte pupilødem, progredierende synstab ubehandlet
- $\downarrow$  Cerebrospinalvæske tryk (ICP):
  - Lumbalpunktur (10-15%), epidural eller spinal-anæstesi. Patogenesen til post-lumbalpunktur-hovedpine er formentlig, at den lille dura- og araknoidealæsion ikke lukker sig normalt. Der sker udsivning af CSV, hvorved ICP falder, og patienten får hovedpine. Hyppigheden er direkte proportional med nåletykkelsen. Epidural injektion af 10-30 ml autologt blod lumbalt, en blood-patch, kan tætte defekten i dura, hvorefter patienten straks er fri for hovedpine. Anvendes hvis konservativ behandling i form af sengeleje i nogle dage ikke hjælper.

- Intrakranielle infektioner – meningitis, encephalitis og hjerneabsces. Symptomer: feber, bevidsthedssløring, symptomer på en rumopfyldende intrakraniell proces
- Intrakranielle tumorer – progredierende trykkende hovedpine (værst om morgenen og vækker ofte patienten fra søvnen før vækkeuret), efter middagslur. Årsag ↑ ICP i liggende stilling. Andre årsager: tumoren infiltrerer eller komprimerer smertefølsomme strukturer. Hovedpinen forværres ved foroverbøjning og progredierer i intensitet over uger til måneder. Ved supratentorielle tumorer er hovedpinen ofte frontalt eller temporalt, mens den ved infratentorielle tumorer oftest lokaliseret occipitalt. Hovedpinen forværres af fysisk anstrengelse eller ved lejeændring f.eks. overgang til liggende stilling. Ledsagende kvalme og opkastninger
- Meningeal karcinomatose

#### HOVEDPINE ASSOCIERET MED SUBSTANSER ELLER DERES SEPONERING

- Hovedpine ved medicinoverbrug – ergotamin, triptaner eller analgetika. Patogenesen er en opregulering af de serotonerge og dopaminerge receptorer og/eller ↑ sensitivitet. Behandling er seponering af det udløsende medikament
- Hovedpine pga. af alkohol (tømmermand) – forårsages pga. en vasodilatatorisk virkning. Effekt af NSAID
- Hovedpine forårsaget af nitroglycerin, sildenafil (Viagra®), dipyridamol (Persantin®)

#### TRIGEMINUSNEURALGI

Halvsidige, voldsomme, kortvarende elektriske-stikkende neuralgiforme smerter optrædende i serier af jag der varer fra sekunder til minutter, af brudt af frie intervaller, evt. med en murrende baggrundssmerter.

Kvinder rammes hyppigere, debutalder > 50 års alderen. Prævalens er ca. 15 tilfælde med incidens 1/100.000.

Smerterne henføres ofte til 1 af grenene af n. trigeminus, oftest til 2. og 3. gren. Smerterne kan udløses af vask, barbering, tandbørstning, synkning eller tale. Smerterne er tit lokaliseret til ansigtets dybe strukturer og kan brede sig til halsen. De er hyppigt af trykkende, borende, murrende eller brændende karakter.

A. cerebelli superior påvirker nerven lige ved dens udtræden af pons, og synes at være årsag. Andre årsager er dissemineret sklerose, MS og tumores i fossa posterior (i sjældne tilfælde). Tryk og plaques kan medføre demyelinisering, hvorved elektriske impulser kan spredes imellem nerverne – en slags kortslutning.

---

#### Anatomi og patofysiologi

Den sensoriske trigeminuskerne (berøring og dybdesensibilitet) findes midt i pons. Fibre herfra og fra tractus spinalis n. trigemini (smerte og temperatur) danner tilsammen nervestammen, der løber ud ventralt med retning fremad. Efter et par cm ender nerven i ganglion semilunare Gasseri, der er beliggende ved spidsen af pars petrosa. Fra gangliet afgår nervens 3 grene. 1. gren løber frem og ind i orbita via fissura orbitalis superior, passerer og forsyner øjenhulen og løber herefter op som nervus supraorbitalis og forsyner panden og det meste af hårbunden. 2. gren løber ud gennem foramen rotundum og frem gennem maxillen og forsyner denne samt kind, næse og overlæbe, mens 3. gren løber ud gennem foramen ovale og videre gennem underkæben for at forsyne denne samt den nederste del af kinden, cavum oris og tænderne.

---

Symptomer:

- Skarpe, voldsomme, kortvarige smertejag i serier varende fra sek til få min

- Smerterne svarer til den afficerede grens forsyningsområde, udløst af trigger zoner eller trigger faktorer
- Dehydrering og afmagring i værste tilfælde pga. manglende indtag af føde og væske
- Smerteparoksysmer 1 til flere x dgl. i uger eller måneder, herefter svinder spontan i en periode
- Altid recidiv med tiltagende voldsomme og langvarige smerteparoksysmer
- Intet klinisk påviseligt neurologisk deficit
- Skyldes ikke anden sygdom

Behandling:

- Medicinsk behandling – behandling med mindst 2 forskellige præparater
  1. Oxcarbazepin 1200-2000 mg/døgn, carbamazepin 900-1600 mg/døgn eller lamotrigin 200-500 mg/døgn. Gabapentin 1800-3600 mg/døgn eller pregabalin 300-600 mg/døgn anvendes også, men virkningen ej dokumenteret i undersøgelserne. Behandlingen optrappes gradvist.
  2. Ved akut trigeminusneuralgi – lidokain 5 mg/kg iv over 30 min, eller fenytoin 15 mg/kg iv eller po.
- Kirurgisk behandling – 90 % effekt. Reoperation anbefales ikke ved manglende effekt.
  - Glycerolinjektion i ganglion Gasseri – nem men associeret med recidivrisiko
  - Thermokoagulation, elektrisk koagulation
  - Mikrovaskulær dekompression ved gangliet eller nerveroden – her frilægges nerven og afskærmes fra den komprimerende arterie. God effekt hos 70%
  - Hvis der ikke findes karpåvirkning, kan nerven skæres delvist over (rhizotomi)

## EPILEPSI

Definition: en forstyrrelse i hjernens kortikale excitabilitet

Epileptiske anfald er en akut episodisk cerebral dysfunktion forårsaget af neuronal hypersynkronisering. Den inkluderer ikke anfald, der udløses af eksterne faktorer som feber, stress, abstinens og akutte medicinske tilstande som hypoglykæmi, anoxi, metaboliske forstyrrelser m.m.

Incidens: 4000 nye tilfælde/år. De højeste incidenser ses i barnealderen og efter 60-års alderen.

Epileptiske anfald inddeles på baggrund af klinik og EEG:

- *Fokale (partielle) anfald*, når det epileptiske anfald udgår fra et lokaliseret område i en hemisfære, ofte omkring en strukturel læsion
  - Simple anfald med normal bevidsthed og
    - Motoriske symptomer
    - Sensoriske symptomer
    - Autonome symptomer
    - Psykiske symptomer
  - Komplekse med ændret bevidsthedsniveau
  - Sekundært generaliserede anfald
- *Generaliserede anfald*, når begge hemisfærer er inddraget fra anfaldsstart – udløses centralt i diencephalon eller hjernestammen og spredt sig hurtigt til begge hemisfærer. Øjeblikkelig bevidsthedspåvirkning
  - Absencer
  - Atypiske absencer
  - Myoklone anfald
  - Kloniske anfald
  - Toniske anfald
  - Toniske-kloniske anfald
  - Atoniske anfald
- *Uklassificerbare anfald* uden påviselig årsag

Årsager:

- Genetiske forhold – polygen arv (interaktion af alleler i flere loci), dels autosomal dominant eller recessiv arvegang med varierende, ofte aldersspecifik penetrans.
- Intrauterine forstyrrelser – neuronale migrations- og differentieringsdefekter (heterotopier, polymikrogyri, mikrocefali, makrofali, fokale kortikale dysplasier, tuberøs sklerose, hamartomer, dermoide- og epidermoide cyster) og vaskulære udviklingsdefekter (kavernøse hæmangiomer, arteriovenøse malformationer og Sturge Webers sygdom)
- Fødselslæsioner – asfyksi, perinatale cerebrale infarkter og andre læsioner
- Feberkrampeanfald – kan medføre diffus eller fokal hjerneskade f.eks. hippocampussklerose med senere udvikling af mesialtemporallapsepilepsi

- CNS-infektioner – bakteriel meningitis, cerebrale abscesser, viral encefalitis
- Kranietraumer – posttraumatisk epilepsi (5%). Risikofaktorer: intracerebralt hæmatom, kraniefraktur med impression af knoglefragment og anfald i det akutte stadie
- Apoplexia cerebri
- Neoplasmer – supratentorielle tumorer f.eks. små astrocytomer grad I-II
- Anoksisk og metabolisk encephalopati

Ved epilepsi ses en abnorm depolarisering af kortikale neuroner, som fyrer med ↑ frekvens og kan brede sig fra et kortikalt område til naboerområder. Den er ledsaget af en flerdobling af den oxidative metabolisme og gennemblødning. Hvis den arterielle iltension falder som følge af en kompromitteret ventilation, kan det føre til hypoxiske skader. Under generaliseret tonisk-klonisk anfald er der udtalt ↑ ICP.

Ved anfaldet observeres:

- Bevidsthedsniveau
- Respons på tiltale
- Efterkomme opfordringer
- Ophævede pupilrefleks
- Positiv plantarrefleks
- Afasi
- Pareser
- Bidsår
- Urinafgang
- Hvad husker patienten af episoden

EEG viser både iktalt og interiktalt epileptiforme fund i form af spikes eller sharp-waves hos de fleste patienter. EEG er ikke fuld sensitiv, da i 50% af tilfælde kan vise et normalt EEG. I tvivlstilfælde benyttes videoovervågning og EEG-monitorering.

MR-skanning udføres for at udelukke sekundære årsager til epilepsien, specielt ved partielle anfald.

Differentialdiagnoser:

- Psykogen anfald – ej ledsaget af ophævede pupilreflekser, Babinskis tåfænomen, ekstret afgang
- Lipotymi/synkope
- Transitoriske iskæmiske angreb
- Transitorisk global amnesi
- Hypoglykæmi
- Narkolepsi
- Katapleksi
- Anfaldsvis vertigo
- Migræne med aura
- Vasovagal synkope

- Abstinenstilstande – alkohol, medicin
- Kardielle arytmier
- Ortostatisk hypotension
- Sygdomme i det autonome nervesystem
- Sygdomme i det vestibulære system
- Medikamentelle forgiftninger

### FOKALE ANFALD

Et fokalt (partielt) anfald udløses fra et lokaliseret område af cortex cerebri og symptomerne vil afhænge af områdets funktionelle anatomi.

*Simple fokale anfald* – bevidstheden er bevaret og symptomerne kan huskes efterfølgende. Skyldes fokale cerebrale læsioner. Anfaldene varer typisk et par min.

- *Jackson-anfald* – et simpelt fokalt anfald med symptomer der på sek til min spreder sig lokalt til kortikale naboområder. F.eks. ses motoriske symptomer i en finger, der spreder sig til arm og ansigt i takt med at anfaldsaktiviteten breder sig i kortikale områder.
- *Motoriske anfald* – affektion omkring gyrus præcentralis. Kloniske trækninger i den kontralaterale muskulatur. Toniske trækninger kan også dominere f.eks. armen kan stivne i en abnorm position
- *Adversive anfald* – udløst fra frontallappen foran det primære motoriske område og viser sig ved en tonisk drejning af øjne og hoved med løftede arme, hvor den kontralaterale arm er ekstenderet, og den ipsilaterale flekteret i albuen
- *Sensoriske anfald* – affektion omkring gyrus postcentralis med kontralaterale paræstesier i de topografisk tilhørende områder f.eks. snurren, dødhedsfornemmelse eller en elektriske fornemmelse i den kontralaterale kropshalvdel
- *Anfald med visuelle symptomer* – affektion af occipitallappen f.eks. lysglimt eller farver
- *Anfald med simple auditive og vestibulære symptomer* – monotone lydindtryk, svimmelhed ved affektion af temporallappen
- *Anfald med gustatoriske eller olfaktoriske symptomer* – affektion i temporal- eller frontallappen
- *Anfald med autonome symptomer* – affektion af det limbiske system eller områder omkring fissura Sylvii afficeres. Symptomer f.eks. rødme, hjertebanken, kuldegys, svedudbrud og pupildilatation. Fra temporallappen udgår den epigastriske aura, som er en opadstigende fornemmelse i kroppen fra maven mod hals og hoved, ofte ledsaget af en mærkelig identificerbar lugt- eller smagsoplevelse
- *Anfald med kognitiv og psykiske symptomer* – problemer med sprogproduktion eller -forståelse. Deja vu oplevelser, jamais vecu (aldrig oplevet) i velkendte situationer. Dreamy status – drømmeagtige oplevelser, fornemmelse af uvirkelighed og oplevelser af depersonalisering (fokus i temporallapper). Affektive symptomer (mesiale temporallapsstrukturer) f.eks. angst, vrede, irritabilitet, depressiv forstemning og oplevelse af tomhed. Også opstemthed, glæde, afklarethed og lykkefølelse

*Komplekse fokale anfald* – har 3 kliniske komponenter:

- *Aura med simpel symptomatologi som startsymptom* – svarer til et simpelt fokalt anfald. Varer nogle sek, hvis ingen aura → amnesi for anfaldet
- *Bevidsthedspåvirkning* – patienten bliver fjern, tavs, ubevægelig, udtryksløs med et stirrende blik, taler ikke, efterkommer ikke opfordringer og kan indtage en dyston position. Kan fejlagtigt opfattet som absencer
- *Automatismer* – sek til min varende episoder med meningsløse bevægelser, automatisk præget, ufuldendte handlinger under svækket bevidsthed. Orale automatismer f.eks. grimasser, tygge-, kysse-, smaske- og synkebevægelser. Emotionelle f.eks. latter, vrede, angst, ophidselse eller manuelle hvor patienten piller ved sit tøj, sin krop eller klapper. Ambulatoriske når patienten går, drejer om sig selv, hopper, danser m.m. Verbale automatismer f.eks. meningsløse lyde, brummen, fløjten, grynten, enkeltord som ja eller nej

*Fokale anfald med sekundær generalisering* – et simpelt fokalt anfald, som udvikler sig til et kompleks og videre til et sekundært generaliseret anfald.

### GENERALISEREDE ANFALD

Generaliserede anfald udløses fra strukturer i diencephalon eller hjernestammen. Her involveres begge hemisfære og klinisk er der initialt bevidsthedstab.

- *Absencer* – petit mal, ses næsten kun hos børn og unge. Varighed 5-20 sek. Pludselig fjernhed og immobilitet med stirrende eller tomhed i øjne. Absencen kan ledsages af let fleksion af hals og hoved og mimikken bliver udtryksløs. Oftest uden tonustab. Ofte diskrete motoriske symptomer bilateralt som øjenblinken, øjenlågsmyklonier eller øjendrejning. Personen er straks efter anfaldet vågen og ofte ikke vidende om at der har været et anfald. Desuden ledsagende autonome symptomer og udtalte automatismer.
- *Myoklone anfald* – ultrakorte ryk i arme og ben, af og til hals og truncus med bevidsthedspåvirkning. Kan også være diskrete, som hvor det opleves som et indre elektrisk stød. Hyppigst om morgenen, efter patienten er stået op. Ses også ved en ikke-epileptiske tilstande såsom neuroinfektioner, fremskreden Alzheimers sygdom, subakut skleroserende panencephalitis, sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sygdom, ved tetanus samt ved uræmisk, hepatisk og anoksisk encephalitis.
- *Kloniske anfald* – gentagne rytmiske ryk i hele kroppen. De starter og slutter abrupt. Ses især hos babyer og småbørn
- *Toniske anfald* – ofte abducerede eleverede arme, flekteret hals og hoved, opad drejede øjne, ekstenderende ben og opistotonus. Som regel autonome symptomer, ofte fald og traumer
- *Tonisk-kloniske anfald* – grand mal. Indtræder pludseligt bevidsthedstab, patienten falder evt. med skrig eller lyd, kroppen bliver universelt tonisk – den toniske fase – med fleksion af OE og ekstension af UE, luften presses langsomt ud af lungerne mod modstand i larynx. Der ses udtalt cyanose pga. toni af respirationsmusklerne, dels som følge af den øgede metabolisme. Efter 5-20 sek klonisk fase med rykvise trækninger, klonier, som langsomt aftager i frekvens, men tiltager i styrke indtil anfaldsophør. Anfaldet ledsages af tunge- eller kindbid og fråde samt blå mærker efter faldet. Lysstive dilaterede pupiller. Ekskretafgang observeres hyppigt i forbindelse med anfald. Hele anfaldet varer 1-2 min. Efter anfald coma eller dyb søvn i kortere eller længere tid, eller en forvirringstilstand med træthed (mørbanket) og hovedpine, hvor vedkommende er ude af stand til at tage vare på sig selv. Amnesi. Fortsat dilaterede og lysstive pupiller samt bilateral Babinski. Evt. traumer efter faldet. Tilstanden kan vare op til et

par døgn med præg af psykiske og kognitive eftervirkninger med depressive symptomer, træthed, koncentrations- og hukommelsesbesvær

- *Atoniske anfald* – tab af tonus, med eller uden bevidsthedstab. Patienten kan pga. "drop attacks" slå sig voldsomt. Efterfølgende kortvarig forvirring

### FOKALE SYNDROMER

- *Rolandisk epilepsi* – benign børneepilepsi med centrotemporale spikes (15%). Anfaldene består af hemifaciale eller oro-pharyngeale symptomer: mund- og kæbebevægelser, halvsidige ansigtstrækninger, sensationer i svælget, kvælningss fornemmelser, spytflåd med synkebesvær og uforståelige lyde eller pludseligt talebesvær. Trækningerne kan også brede sig til den ipsilaterale arm eller legemshalvdel. Natlige anfald kort efter indsovning forekommer typisk. Sekundær generalisering med tonisk-kloniske kramper forekommer hyppigt. Behandlingen ved udelukkende natlige anfald ej indiceret. Ellers valproat, carbamazepin, oxcarbazepin eller lamotrigin i lav dosis.
- *Symptomatiske fokale syndromer* – enhver cerebral kortikal læsion kan være årsag f.eks. infektion, hovedtraume, intrakranielle tumorer, vaskulære malformationer og cerebrale infarkter. Behandlingen er oxcarbazepin og lamotrigin. Andre midler levetiracetam, valproat og fenytoin
- *Mesial temporallapsepilepsi* – anfald udgår fra hippocampus-amygdala-området. De simple fokale anfald kan have epigastriske aura, kvalme, autonome symptomer og angst. De komplekse er med fjernhed og stirren samt orale og manuelle automatismer. Sjældent sekundær generalisering. Hvis fokus i den laterale temporallap → hørehallucinationer og dreamy status. Hvis fokus i den sprogdominante hemisfære → sprogforstyrrelser. MR-skanning viser sklerose og atrofi af hippocampus, kan være opstået i barnealderen, evt. ved langvarig feberkrampe. Epilepsi debut 5-15-årsalderen. Medicinsk behandling effektiv i begyndelse, men senere ineffektiv, og kirurgien som den mest effektive behandling
- *Postinfarkt epilepsi* – epilepsi efter forudgående apopleksi. Klinisk anfald med fokale symptomer fra det infarcerede område, ofte med sekundært generaliserede tonisk-kloniske anfald. Efter anfald kan der være afasi eller parese (Todd's parese) og forværring af funktionshæmning, forbigående timer til få dage.
- *Epilepsi ved degenerative sygdomme* – Alzheimers sygdom, multipel sklerose, tuberøs sklerose

### GENERALISEREDE EPILEPSIER OG SYNDROMER

- *Børne absence epilepsi* – karakteriseret ved hyppige typiske absencer, ofte flere x i timen, registreres ej af barnet selv, men kan have svært ved at følge med i undervisning og leg. Kan provokeres af hyperventilation. Dobbelt så hyppigt hos piger. Behandling: etosuximid, valproat og lamotrigin
- *Juvenil myoklon epilepsi* – en genetisk epilepsiform med familær epilepsi hos 25% af patienter. Der er 3 anfaldstyper:
  - Absencer i 5-16-årsalderen med mindre udtalt bevidsthedspåvirkning
  - Bilaterale myoklone ryk i 12-15-årsalderen med symmetriske, mere eller mindre heftige synkroner ryk i armene, oftest fleksjon, som kan ledsages af ryk i hals og truncus. Bevidstheden bevaret
  - Primært generaliserede tonisk-kloniske krampeanfald følger efter debut af myoklonier (90%)



Behandling: valproat, topiramat, levetiracetam og benzodiazepiner som clonazepam. Undgåelse af søvnmangel og alkohol (provokerende faktorer). Anfaldshyppigheden aftager efter 25-30-årsalderen, dog i 80-90% af tilfældene livslang antiepileptiske behandling.

- *Lennox-Gastaut syndrom* – epileptisk børneencefalopati, debut 2-6-årsalderen, skyldes langsom progredierende encephalopati, 15-25% skyldes infantile spasmer. Forskellige anfaldstyper: atypiske absenser, toniske anfald, tonisk-kloniske krampeanfald og atoniske anfald. Varierende grad af mental retardering med adfærdsproblemer og karakteristiske EEG-fund med langvarige udladninger af spike-slow-wave aktivitet i begge hemisfærer og abnorm baggrundsaktivitet. Behandling: ketogen-diæt, flerstofsbehandling (valproat, lamotrigin, topiramat, benzodiazepiner), dog ofte ineffektiv. Palliativ neurokirurgisk med gennemskæring af en del af corpus callosum kan fjerne anfaldene. Vagusstimulation kan også prøves. Prognosen alvorlig.
- *Neonatale kramper* – fødselsskade, misdannelse, infektion eller metabolisk sygdom
- *Infantile spasmer* – aldersbunden < 2-års alderen. Kommer i serier med blikdeviation, nik af hovedet og hurtige flektionsspasmer af truncus med løftede strakte arme. West syndrom (debut 3-12 måneder) epileptiske spasmer i 1-10 sek's intervaller, ledsaget af gråd og mental retardering. Som årsag: fødselsskader, misdannelser, tuberøs sklerose, inborn errors (metaboliske defekter) eller infektioner

### SPECIELLE SYNDROMER

- *Abstinenskramper* – betinget af alkohol, medicin (benzodiazepiner, barbiturater). Behandling: fenemal 100 mg til patienten sover. 1. døgn: 300-600 mg. Aftrapning: 50-100 mg/døgn. I den akutte fase gives også iv B<sub>1</sub> og B<sub>6</sub> vitamin i store doser for at forebygge Wernicke-Korsakoffs syndrom, hvis alkohol som årsag.
- *Feberkramper* – feber > 38°C, typisk 1-2-årsalderen. Behandling ved enkeltstående tilfælde: rektal diazepam 0,5 mg/kg. Recidiv 30%, prognosen god, feberkrammerne ophører når barnet bliver ældre. Ca. 3% udvikler epilepsi
- *Stress-kramper* – speciel søvnmangel. Recidiv ved stressende faktorer, men kun få tilfælde
- *Refleksepilepsi* – udløst af en sensorisk stimuli f.eks. flimrende visuelle stimuli (computerspil/CT-skanningsbilleder). Andre stimuli som afspilning af bestemte musikstykker, læsning, skrivning, løsning af matematiske opgaver, tandbørstning. Det kan være nødvendigt at undgå diskoteker med stroboskopisk lys og bestemte videospil samt at benytte polaroid solbriller i særlige situationer

### UDREDNING/DIAGNOSTICERING

- Sygehistorie: helst med observatør
- EEG – epileptiske aktivitet spikes, polyspikes og harpwaves, optræder episodisk i den almindelige baggrundsaktivitet
- Video-EEG – i forbindelse med differentialdiagnostisk og ved udredning af patienter til epilepsikirurgi for at lokalisere fokus.
- Elektrokortikografi – registrerer direkte fra cortex og benyttes kun i forbindelse med epilepsikirurgi
- MR-skanning af hjernen
- SPECT-skanning af hjernen
- Andre årsager til anfald skal udelukkes:

- Hypoglykæmi
- Elektrolytderrangement f.eks. hypocalcæmi
- Forgiftning
- Alkoholisk årsag – abstinenskramper

### BEHANDLING AF EPILEPSI

Antiepileptiske farmakologiske virkningsmekanismer omfatter modulation af den synaptiske transmission. Ved receptorpåvirkning af ionkanaler faciliteres det inhibitoriske GABA-erge system og det eksitatoriske glutaminerge system hæmmes. Børn omsætter de fleste antiepileptika hurtigere end voksne og kræver en relativ ↑ dosering og flere dagsdoser.

Antiepileptisk behandling består af:

- Akut medikamentel behandling:
  - Ved gentagne og langvarige anfald (1-10 min): iv. diazepam 10 mg eller rektal diazepam eller iv. clonazepam (Rivotril) 1 mg
  - Kortvarigt epileptisk anfald kræver ingen behandling
- Profylaktisk behandling: kommer an på hvor hyppige anfaldene er samt varighed. Ved tonisk-kloniske anfald, som frembyder risiko for faldtraume, og som ledsages af anoxi pga. kramper i respirationsmusklerne, vil man starte behandling efter 2 anfald, når disse er indtrådt inden for en kortere periode. Ved epilepsi grundet strukturel læsion vil man allerede starte efter det 1. anfald. Monoterapi i mindst effektiv dosis tilstræbes, kombinationsbehandling kan blive nødvendig. Er resultatet fortsat utilfredsstillende, suppleres med et andet antiepileptikum i stigende doser. Når patienten har været anfaldsfri i ca. 2-5 år, overvejes seponering i samråd med patienten. Aftrapningen foregår langsomt over min. 6 måneder. Risikoen for recidiv er betydeligt selv efter 5-års anfaldsfrihed ved komplekse fokale anfald, abnormaliteter i EEG, organisk hjernelidelse eller progredierende hjernesygdom samt tidligere vanskeligheder med anfaldskontrol. Ved recidiv genoptages behandlingen.
  - *Oxcarbazepin (Trileptal, Apydan, OXC)*. 1. valgspræparat til fokale anfald med og uden generaliserede tonisk-kloniske anfald. Dosering: 150 mg, stigende med 150 mg hver 2. dag til 450 mg x 2. Vedligeholdelsesdosering: 600-1200 mg/døgn  
Ved overdosering: træthed, svimmelhed, ataksi, diplopi og tremor. ↓ natrium og ødemer. Allergiske reaktioner hududslæt, agranulocytose. Svigt af p-piller. ↑ leverenzzymer
  - *Carbamazepin (Tegretol, Trimonil, Nordotol, karbamazepin, CBZ)*. Fokale anfald med og uden generaliserede tonisk-kloniske anfald. Startdosis 100 mg x 1 stigende med 100 mg hver 2. dag til 400 mg x 2. Vedligeholdelsesdosis 600-1600 mg/døgn  
Samme bivirkninger som oxcarbazepin. Neuralrørsdefekter hos børn med moderen behandlet for midlet under svangerskabet
  - *Valproat (Delepsine, Deprakine, Orfiril, VPA)*. Virkning på alle typer anfald. 1. valg ved idiopatiske generaliserede epilepsier. Dosis 600-1000 mg (1-2 x dgl). Vedligeholdelsesdosis 500-2000 mg dgl.  
Bivirkninger: ventrikelslimhindeirritation, ↑ appetit og vægtstigning (50%), tremor manuum og alopeci samt toksisk hepatitis og trombocytopeni. Neuralrørdefekter hos børn med moderen med behandling under svangerskabet

Kontraindikation: leverinsufficiens og trombocytopeni

- *Lamotrigin (Lamictal, lamotrigin, LTG)*. Virkning på alle typer anfald undtagen myoklonier. 1. valg ved fokal epilepsi. Langsom og forsigtig start pga. risiko for allergisk hudreaktion (10%). Dosering: 25 mg/døgn i 2 uger, derefter 50 mg i 2 uger. Herefter øges med højst 50 mg hver eller hver 2. uge til klinisk respons. Vedligeholdelsesdosis 100-600 mg
- *Topimat (Topimax, TPM)*. Virkning på alle typer anfald. Forsigtig start pga. risiko for kognitive bivirkninger. Startdosis 25 mg i 14 dage stigende med 25 mg hver 14. dag til 75 mg x 2. Vedligeholdelsesdosis 150-300 mg dgl.  
Bivirkning: vægttab
- *Levetiracetam (Keppra, LEV)*. Virkning på de fleste anfaldstyper. Startdosis 250 mg x 2 stigende med 250 mg/uge til vedligeholdelsesdosis 1000-3000 mg/døgn  
Bivirkninger: psykiske ændringer, emotionel labilitet
- *Phenytoin (Fenytoin, PHT)*. Fokale og generaliserede tonisk-kloniske anfald. Ved status epilepticus. Resorberes langsomt fra mave-tarmkanalen, hvor 2 doser/døgn, og ligevægtskoncentrationen i plasma nås efter 7-12 dage. Dosis: 5 mg/kg/døgn (200-400 mg)  
Bivirkninger: træthed, ataksi, dysartri, svimmelhed og nausea. Hududslæt og neuropati. Ved langvarigt brug: gingival hyperplasi og hirsutisme  
Kontraindikation: leverinsufficiens. Risiko for p-pillesvigt
- *Phenobarbital (Fenemal, phenobarbital, PB)*. Virkning ved alle typer anfald. Bruges sjældent pga. kognitive bivirkninger. Døgn dosis 50-100 mg, ligevægtskoncentration efter 3 uger
- *Primidon (Primidon, PRM)*. Fokale og sekundært generaliserede tonisk-kloniske anfald, juvenil myoklon epilepsi, Lennox-Gastaut syndrom. Stoffet nedbrydes i organismen til phenobarbital, som antages at være den virksomme metabolit
- *Vigabatrin (Sabrillex, VGB)*. Virkning mod fokale anfald med og uden sekundær generalisering og infantile spasmer. Bruges ikke mere pga. irreversible synsdefekter
- *Clonazepam (Rivotril, CZP)*. Ved alle typer anfald, især myoklonier. Ved status epilepticus. Toleransudvikling
- *Clobazam (Frisium, CLB)*. Ved alle typer anfald, mest som tillægsbehandling og natlige anfald
- *Ethosuximid (Zarondan, ESM)*. Kun ved absencer. Absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen og indtages med måltider
- *Gabapentin*. GABA-lignende aminosyre, ved fokale anfald med og uden sekundært generaliserede tonisk-kloniske anfald
- *Pregabalin (Lyrica)*. GABA-analog
- *Tiagabin (Gabitril)*. GABA re-uptake hæmmer, der øger mængden af GABA i synapserne.
- *Sultiam (Ospolot)*. Begrænset anvendelse, ved behandlingsresistent epilepsi
- *Zonisamid (Zonegran)*. Mod alle typer anfald. Nyt præparat og indtil videre begrænset anvendelse.
- Kirurgisk behandling – Fjernelse af epileptisk fokus, når ej effekt af medicin f.eks. foci i tindingslapperne f.eks. hippocampal sklerose, hvor operationsresultaterne er gode med anfaldsfrihed på 60-70%  
Inden operation PET- og MR-skanning, video-EEG-overvågning med anfaldsregistrering evt. med intrakranielle elektroder og stimulation, måling af den fokale hjernegennemblødning med SPECT udenfor og under anfald, neuropsykologisk undersøgelse med bestemmelse af hemisfæredominans

- Diætbehandling, modificeret ketogen diæt (lavkulhydrat diæt, aktins diæt)
- N. vagus-stimulation – Ved medicinsk behandlingsrefraktær og ej kandidat til kirurgisk behandling. Indoperation af venstre n. vagus på halsen. Virkningsmekanisme ukendt. Effekt 50%. Generende bivirkning hæshed ved aktiv stimulator

### STATUS EPILEPTICUS

En tilstand med langvarige (> 30 min) eller gentagne epileptiske anfald med så korte intervaller, at patienten ikke genvinder bevidsthed mellem anfaldene. Kræver omgående behandling for at undgå hjerneskade, dvs. så snart mistanken om status påstår, og anfald varende over 3-5 min.

- *Konvulsiv status epilepticus* – status af generaliserede tonisk-kloniske anfald. Opstår ofte som komplikation til en anden akut alvorlig cerebral sygdom som encephalitis, cerebrovaskulær sygdom og metabolisk encefalopati, alkohol- og medicinabstinens, ved non-compliance hos patienter med kendt epilepsi og ses oftere ved symptomatiske end idiopatiske epilepsier. Uden kendt årsag 40% hos epilepsipatienterne. De første 30 min er *kompensationsfasen*, hvor den cerebrale metabolisme øges voldsomt pga. anfaldsaktiviteten, men er dækket af fysiologiske mekanismer og dermed beskyttende mod hypoksi og metabolisk skade. Efter 30 min, i *inkompensationsfasen*, den øgede metabolismes behov kan ikke dækkes, hvorfor der opstår cerebral skade. Vedvarende motoriske fænomener aftager til sidst, og kun persisterer som ansigts- eller øjenmyoklonier, stadiet kaldet *diskret status epilepticus*, der er udtryk for svære metaboliske forstyrrelser i hjernen. Startes behandling ikke her akut, medfører det risiko for irreversibel hjerneskade og død.

Behandling:

- Tilførsel af ilt da risiko for irreversible fokale skader i områder, særlige følsomme for iskæmi og ødem
- Antiepileptika:
  - Iv. diazepam 10 (5-20) mg (0,2 mg/kg, givet i refrakte doser af 5 mg/min) eller iv. clonazepam 1-2 mg over 1-2 min (de første 10 min).
  - Iv. fos-phenytoin (Pro-Epanutin) 15-20 mg/kg iv (max 50-100 mg/min). Gives efter de første 10 min er overskredet. Gives under EKG-overvågning da risiko for arytmier. Til patienter der ikke i forvejen er i behandling med disse. Mindre egnet som akut behandling, da det tager ca. ½ time inden koncentration i hjernen er lig med plasma-koncentration eller
  - Iv. valproat 20-40 mg/kg, startdosis 1200-1600 mg over 5 min. Max 6000 mg/døgn. Ingen kardiotoxiske eller respirationsdæmpende effekt. Bruges ej ved neurointensivt beredskab
  - Iv. phenobarbital (Fenemal) 15 mg/kg, max infusionshastighed 50-75 mg/min, eller im. Ved abstinenskramper. Fenemal er respirationsdeprimerende, derfor monitorering af respiration.
- Monitorering af respiration, blodtryk og EKG
- Akut bestemmelse af glukose, elektrolytter, nyre- & leverparametre samt antiepileptika
- Ved mistanke om alkohol: tiamin 400 mg iv og B-combin forte 2 ml iv.
- Ved mistanke om hypoglykæmi: glukose 50% 50 ml iv
- Respirator behandling, hvis ej effekt af medicin, og anfaldsvarighed > 30 min

- Non-konvulsiv status epilepticus:
  - Absence status – typisk et barn, i timer bevidsthedsfjern, langsom, ved siden af sig selv, klarer kun de simpleste ting  
Behandling:
    - Iv. diazepam
    - Hvis ej effektiv forsøges iv. valproat
  - Komplex fokal status epilepticus – enten langvarigt kontinuerligt anfald eller det ene kompleks fokale anfald afløser det andet med min's varighed, uden patienten genvinder normalt bevidsthedsniveau mellem anfaldene. Karakteriseret som epileptisk tågetilstand og kan være ledsaget af automatismer.  
Behandling:
    - Iv. diazepam efterfulgt af fosforynoin

## SVIMMELHED

Vertigo defineres som en bevægelsesillusion. Det kan være illusion om at omgivelserne bevæger sig eller om at man selv bevæger sig. Bevægelserne karakteriseres ofte som enten rotatoriske (gyratorisk) eller gyngende/vippende (nautiske).

Vertigo skyldes en perifer eller central påvirkning af det vestibulære apparat.

- Perifere årsager – symptomer er svimmelhed (gyratorisk eller nautisk), kvalme og opkastning, balancebesvær (svært at stå oprejst, eller falde ud af sengen)
  - *Transportsyge*
  - *Morbus meniére* – skyldes et overtryk i det endolymfatiske system pga. ophobning af endolymfen af ukendt årsag. Anfaldsvis, voldsom gyratorisk svimmelhed ledsaget af tinnitus og hørenedsættelse. Ofte en trykkende fornemmelse omkring af det afficerede øre samt nystagmus.
  - *Cefalostatisk svimmelhed* – benign positionel vertigo, optræder ved pludselige stillingsændringer (infektiøst, traumer eller degenerativt betinget). Menes at være udløst af calcium carbonat krystaller (løvrivning fra otolithsækkene) i endolymfen i den posteriore buegang. Symptomerne opstår ved hovedbevægelser f.eks. bagudbøjning af hovedet, rotation af hovedet og foroverbøjning, ved overgang fra siddende til liggende stilling og ved vending i sengen fra side til side. Normal hørelse, ingen tinnitus. Ofte kortvarig positionsnystagmus.
  - *Neuritis vestibularis* – akut opstået udtalt gyratorisk svimmelhed af længere varighed uden ledsagende høretab. Initialt kvalme, opkastninger samt balanceforstyrrelser med gangdeviation, som aftager i løbet af nogle dage. Træthed og almen utilpashed. Forværrende faktor er hovedbevægelser. Spontan remission efter nogle uger ellers steroidbehandling.
  - *Labyrinthitis* (det indre øre (cochlea) og det vestibulære apparat) – oftest en komplikation til kronisk otitis media. Gyratorisk vertigo med kvalme og opkastninger, døvhed, nystagmus og balanceforstyrrelser.
  - *Apopleksi i labyrinten* (det indre øre)
  - *Aminoglykosidpåvirkning*
- Centrale årsager – symptomerne ofte konstant, mindre udtalte og mere ukarakteristiske. Nystagmus kan være horisontal, vertikal eller rotatorisk og varierer med blikretningen. Abnorm Rombergs test, linie- og blindgang samt faldetendens.
  - *Tumorer eller anden rumopfyldende proces i den cerebellopontine vinkel, i hjernestammen eller i cerebellum* – acuticusneurinom, meningeom, epidermoid
  - *Apopleksi i hjernestammen*
  - *Multipel sklerose*
  - $\uparrow$  ICP
- Blandede årsager:
  - *Hypertension*
  - *Anæmi*
  - *Synkoper*
  - *Hypothyroidisme*

- *Feber*
- *Medikamentel intoksikation*
- *Okulære forstyrrelser*
- *Psykogen*

Ledsagende symptomer:

- Nystagmus – udtryk for forstyrrelser i de vestibulo-okulære refleksbaner
- Gang- og balanceproblemer – f.eks. Rombergs prøve kan være positiv, blindgang kan vise deviation mod læsionens side, og blindgang på stedet kan vise rotation. Udtryk for forstyrrelser i de vestibulospinale refleksbaner
- Høretab
- Kranienervepareser
- Cerebellare symptomer – ved FNF-test kan der ses forbipegning, som har samme retning med begge overekstremiteter (til læsionens side)
- Kvalme og opkastninger

Ved akut opstået svimmelhed skal man altid tænke på:

- Menières sygdom
- Labyrinthitis
- Neuritis vestibularis
- Benign positionel nystagmus
- Processer i den cerebello-pontine vinkel eller tilstødende dele af hjernestammen

Diverse læsioner i og ledsagende symptomer samt årsager:

- *Labyrinten* – svimmelhed af 1-2 timers varighed, kvalme, opkastninger, nystagmus, gangusikkerhed, høretab
- *Nervus vestibularis* – enkeltstående tilfælde af paroxysmal vertigo (svær). Årsager: infektion i øvre luftveje
- *Cerebellopontine vinkel* – horisontal grov nystagmus mod læsionens side, gangataksi med ubalance mod læsionens side, højfrekvent høretab, og ved større læsioner parese af 5., 7., 9. og 10. kranienerve. Årsager: acusticusneurinom, tumorer, granulomatøs infiltration, vaskulære læsioner
- *Hjernestamme* – nystagmus, ipsilateral kranienerveparese, kontralateral pyramidebanesyntomer og ipsilateral cerebellar ataksi. Årsager: infarkt, demyeliniserende læsioner og malign infiltration
- *Cerebellum* – nystagmus, gangataksi og unilaterale cerebellare symptomer fra en ipsilateral læsion. Årsager: tumor, demyeliniserende, traumatiske eller vaskulære læsioner og infektioner
- *Sjældnere andre supranukleær læsioner*

Undersøgelser/test:

- Dix-Hallpikes test – bruges til at udløse positionsinduceret nystagmus og vertigo. Relevant hvis symptomerne er relateret enten til bevægelser af hovedet eller til bestemte positioner af hovedet
- Kaloriske undersøgelser – test for den vestibulære funktion

Behandlingen er oftest symptomatisk og retter sig mod årsagen til sygdommen.

---

## DEMENS

En samling af symptomer, et syndrom, IKKE sygdom. Her forstås en svækkelse af hjernens intellektuelle funktioner:

- Hukommelse
- Sprog
- Orientering
- Tænkning
- Dømmekraft
- Overblik
- Rum-retningsopfattelse

Svækkelsen kan ledsages af forandringer i personlighed og adfærd og medfører ↓ funktionsevne i dagligdagen.

Årsager – > 200 sygdomme kan være associeret med kognitiv svækkelse eller demens:

- Hjernesygdomme – demens kan optræde sent i forløbet eller være debutsymptom
  - Neurodegenerative hjernesygdomme
  - Vaskulære hjernesygdomme
  - Rumopfyldende intrakranielle processer
  - Hydrocephalus
  - Inflammatoriske, infektiøse eller non-infektiøse hjernesygdomme
  - Forgiftninger
  - Medfødte metaboliske hjernesygdomme med debut i voksenalder
  - En række medicinske og metaboliske sygdomme
- Somatiske sygdomme med hjernepåvirkning

Diagnostiske kriterier:

- A. Udvikling af multiple kognitive deficit, som omfatter hukommelsessvækkelse og mindst 1 af de følgende:
  - Afasi
  - Apraksi
  - Agnosi
  - Eksekutiv dysfunktion
- B. De kognitive deficits skal dokumenteres ved objektiv undersøgelse (testning)
  - Have en sværhedsgrad så arbejdsevnen eller den sociale funktionsevne er reduceret
  - Repræsentere en reduktion fra et tidligere højere funktionsniveau
- C. Diagnosen kan ikke stilles hvis de kognitive deficits forekommer alene i en periode med bevidsthedssvækkelse eller delirium
- D. Der skal ud fra sygehistorien, den objektive undersøgelse eller de parakliniske undersøgelser være holdepunkter for at sygdomsbilledet har et organisk grundlag, og sygdomsbilledet må ikke bedre kunne forklares ved en primær psykiatrisk sygdom (f.eks. depression eller skizofreni)



Incidens:

Stigende med stigende alder: 15-20.000 nye tilfælde/år, prævalens 60-80.000 tilfælde i DK

Symptomer:

- Hukommelsessvækkelse
- Ændringer i adfærd
- Psykiske symptomer:
  - Personlighedsforandringer
  - Vrangforestillinger
  - Hallucinationer
  - Affektive symptomer
- Søvnforstyrrelser
- Spiseforstyrrelser
- Seksuelle forstyrrelser
- Emotionelle symptomer
- Træthed
- Apati
- ↓ Initiativ
- ↓ Arbejdsevne
- ↓ Funktionsevne i hverdagen (f.eks. evnen til at bruge en telefon, lave mad, betale korrekt i en butik, finde vej, tage bussen, personlig hygiejne)

Sværhedsgraden kan inddeles i:

- Let demens – som interfererer med normale daglige aktiviteter
- Middelsvær demens – patienten kan ikke klare sig uden hjælp fra andre
- Svær demens – kontinuerlig pleje og overvågning er nødvendig

Diagnose:

- Grundig anamnese fra patienten og en nær pårørende
- Objektiv somatisk undersøgelse
- Neurologisk undersøgelse – særlig opmærksomhed på:
  - Gangfunktion
  - Syn
  - Øjenbevægelser
  - Talefunktion
  - Synkefunktion
  - Facialisfunktion
  - Ekstrapyramidale tegn (specielt tonus aksialt og i ekstremiteter, ufrivillige bevægelser)
  - Fascikulationer
  - Primitive reflekser
- Undersøgelse af de kognitive funktioner (Mini Mental State Examination (MMSE))

- Psykiatrisk vurdering – en systemisk udspørgen om psykiske og adfærdsmæssige forstyrrelser og en bedømmelse af adfærd, stemningsleje og evt. psykotiske manifestationer under samtale og undersøgelse
- Vurdering af funktionsevne

Eksempler på grov vurdering af det kognitive funktionsniveau:

- At indprente sig 3-5 ord, som skal kunne gentages efter afledning
- At løse enkle regneopgaver, f.eks.  $100-7=$ prøven
- At gentage talrækker, som gradvist øges fra 3-7 cifre, hvorved den umiddelbare auditive hukommelse (talspændvidde) kan vurderes.
- At nævne så mange ord som begynder med et bestemt bogstav som muligt inden for 1 min (eller så mange dyr som muligt inden for 1 min), hvilket giver et indtryk af ordmobiliseringsevnen
- At give en fortolkning af ordsprog, hvilket giver et indtryk af patientens abstrakte tænkeevne. Eksempel: 1 fugl i hånden er bedre end 10 på taget
- At fortælle en historie, hvorved spontantalen og evt. afasi kan vurderes
- At benævne foreviste genstande og at efterkomme verbale opfordringer (f.eks. peg på døren). Herved fås indtryk af sprogfunktionen
- At tegne f.eks. en urskive eller en kube, hvorved en vurdering af visuospatielle funktioner kan opnås
- At vise hvordan man reder sit hår, bruger en saks, osv. hvorved praksis kan vurderes

Undersøgelser:

- Blodprøver – hæm-status, S-Kreatinin og elektrolytter, glukose, leverprøver, calcium, TSH, SR, CRP
- Serologiske test – syfilis, HIV og Borrelia
- P-Cobalamin
- ANA-screening
- CT/MR-scanning – kan vise cerebral atrofi:
  - Kortikal atrofi – breddeøgede sulci
  - Central atrofi – et forstørret ventrikelsystem
  - Diffus atrofi

Kan desuden identificere fokale cerebrale læsioner f.eks. infarkter, blødninger, tumorer, hvid substans læsioner, hydrocephalus eller inflammatoriske læsioner

- SPECT/PET-scanning – viser hypoperfusion og hypometabolisme
- EEG – uspecifik diffus lavfrekvent aktivitet, kan afsløre epileptisk aktivitet
- Undersøgelse for CSV for protein, celler, glukose, IgG-indeks, og oligoklonale bånd
- Genetisk testning – undersøgelse for autosomt dominante demensgivende sygdomme f.eks. Alzheimers sygdom med tidlig debut, visse former for fronto-temporal demens, Huntingtons chorea, prionsygdomme, familiær vaskulær demens (CADASIL)

Behandling og sociale tilbud:

- Rådgivning, information og opfølgning
- Adfærdsterapi

- Ændringer af omgivelser og aktiviteter
- Medicinsk antidepressiva – til patienter med depression. Antikolinerge antidepressiva kan forværre de kognitive symptomer og er derfor kontraindiceret
- Årsager til psykiatriske symptomer klarlægges inden man ordinerer medicinsk behandling
- Reminiscensterapi
- Validering
- Realitets-orienteringstræning
- Musikterapi
- Praktisk hjem i hjemmet f.eks. hjemmehjælp og hjemmesygeplejerske
- Madudbringning
- Deltagelse i aktiviteter i dagcenter eller daghjem
- Kørselsordninger
- Støtte og rådgivning til pårørende

#### SYGDOMME DER KAN MEDFØRE KOGNITIVE SYMPTOMER

- Epilepsi
- Infektioner i CNS f.eks. hjerneabsces, AIDS, neurosyfilis
- Normaltrykshydrocephalus – demens eller lette kognitive forstyrrelser med subkortikalt præg, urininkontinens (partiel supranukleær læsion med uhæmmet blære) og småtrippende ataksi-lignende gang
- Intrakranielle rumopfyldende processer f.eks. kronisk subdural hæmatom, frontale tumorer
- Cerebral vasculitis
- Wilsons sygdom
- Visse mangelsygdomme og metaboliske sygdomme
- Visse medikamina
- Misbrug af alkohol – alkoholisk demens – Wernicke-Korsakoffs syndrom, som skyldes tiaminmangel
- Depression

#### ALZHEIMERS SYGDOM

Er en progredierende degenerativ cerebral sygdom og den hyppigste årsag til demens med en prævalens på 1% i den vestlige verden.

De kliniske kriterier:

- Hukommelsessvækkelse dokumenteret ved testning
- Svækkelse af mindst en anden kognitiv funktion
- Symptomerne medfører forringet social funktionsevne
- Fravær af bevidsthedssvækkelse
- Gradvis debut (mellem 40 og 90 år) og gradvis progression
- Symptomerne kan ikke bedre forklares ved depression eller anden psykisk lidelse
- Anden hjernesygdom er udelukket ved grundige undersøgelser

---

Nye forskningskriterier fra 2007:

- Svækkelse af den episodiske hukommelse tidligt i forløbet
- Mindst 1 af følgende tegn:
  - Medial temporallapsatrofi på MR
  - Abnorme CSV markører
  - Specifikt metabolisk mønster på SPECT eller PET
  - Familiær mutation for autosomal dominant arvelig Alzheimers sygdom

Ætiologi – findes i sporadisk og en autosomal dominant arvelig form (1-3%):

- Mutationer på kromosom 1 (PS-2), 14 (PS-2) og 21 (APP) – øger produktionen eller aflejring af beta-amyloid. Desuden neurofibrillære sammenfiltringer eller tangles som indeholder hyperfosforyleret tau-protein
- Apolipoprotein E4-genet
- Tilfælde blandt 1. gradsslægtninge
- Downs syndrom
- Kardiovaskulære faktorer – rygning, ↑ blodtryk, manglende motion, kostfaktorer, ↑ P-Cholesterol

Sygdommen er karakteriseret ved degeneration af neuroner, synaptisk dysfunktion og ↓ koncentration af neurotransmittere, især acetylcholin. Ophobning af beta-amyloid i plaques menes at igangsætte en kaskade som fører til disse forandringer. Beta-peptidet er dannet amyloid precursor protein (APP). Den kombinerede effekt af 2 sekretaser, gamma-sekretase og beta-sekretase, på APP resulterer i dannelsen af 39-43 aminosyrer lange peptider, som aflejres i uopløselige extracellulære plaques. Aflejringen og den neurotoksiske virkning af beta-amyloid, hyperfosforyleringen af tau-proteinet, samt vaskulære, inflammatoriske og genetiske faktorer spiller en fælles rolle i udviklingen af sygdomsforandringerne.

Makroskopisk: først atrofi af mediale temporallapsstrukturer (entorhinale cortex og hippocampus) og senere mere diffus atrofi

Histologisk: neurontab, intercellulære senile plaques med beta-amyloidaflejring og intraneuronale neurofibrillære sammenfiltringer eller "tangles", som indeholder hyperfosforyleret tau-protein. Forandringerne optræder først i hippocampusregionen og breder sig siden til store dele af den cerebrale cortex. Desuden ↓ synapser med tab af acetylcholin og perivaskulær aflejring af beta-amyloid.

Symptomer:

- Hukommelsessvækkelse for nylige begivenheder
- Indprentningssvækkelse
- Koncentrationssvækkelse
- Ordmobiliseringsbesvær
- Problemer med at finde navne på personer, steder og ting
- Aftaler glemmes ofte, og ting forlægges
- Personlighedsforandringer
- Emotionelle symptomer

- Træthed
- Apati
- ↓ Initiativ
- ↓ Arbejdsevne eller funktionsevne i hverdagen uden oplagt anden årsag

Sygdommen progredierer gradvist og patienten bliver mere og mere afhængig af andres hjælp.

Senere kommer andre symptomer:

- Epileptiske anfald
- Vandladningsproblemer
- Lette Parkinson-symptomer
- Psykiske symptomer
- Adfærdsforstyrrelser

Et karakteriseret tegn: *the head turning sign* – refererer til at patienten ved spørgsmål om anamnese og andre oplysninger ofte drejer hovedet mod den pårørende for at søge hjælp til svarene.

Parakliniske fund:

- MR-scanning – medial temporallapsatrofi
- CSV – ↓ beta-amyloid og ↑ tau og phospho-tau, men normale værdier udelukker ikke diagnosen
- SPECT/PET – ↓ regional perfusion og glukose metabolisme, især temporoparietalt
- EEG – fokal lavfrekvent aktivitet temporalt
- Neuropsykologisk undersøgelse – ved let eller tvivlsom demens

Behandling:

- Acetylkolinesterase-hæmmere (*donepezil, galantamin og rivastigmin*) – ved let til moderat demens. Symptomatisk effekt, dvs. ingen bremsning af selve sygdomsforandringerne  
Bedrer de kognitive funktioner, den daglige funktionsevne og neuropsykiatriske symptomer og således udskyder sygdomsprogressionen med ½-1 år.  
Bivirkninger: gastrointestinale, hovedpine, svimmelhed, muskelkramper, konfusion, bradykardi, søvnbesvær, hudkløe og hududslæt. Forsigtighed ved ulcus, epilepsi, astma og overledningsforstyrrelser i hjertet
- NMDA (N-methyl-D-aspartat)-antagonist – ved moderat til svær demens. Symptomatisk effekt dvs. ingen bremsning af selve sygdomsforandringerne.  
Glutamat overstimulerer NMDA receptorerne, hvilket menes at bidrage til symptomerne og den neurotoksiske effekt. *Memantine* bringer den glutaminerge neurotransmission tilbage til fysiologisk niveau og bedrer kommunikationen i de glutaminerge neuroner.  
Memantine bedrer funktionsniveauet i dagligdagen og de kognitive funktioner hos patienter  
Bivirkninger: hovedpine, svimmelhed, træthed, konfusion. Forsigtighed ved epilepsi, nylig AMI, ukontrolleret hypertension, ubehandlet hjerteinsufficiens og svært ↓ leverfunktion og nyrefunktion

## FRONTO-TEMPORAL DEMENS

Et klinisk syndrom der ses ved mange demenssygdomme. Op til 40% er arvelige og skyldes knap 50% mutation i mikrotubuli-associeret protein tau (MAPT) eller progranulin-genet, begge gener på kromosom 17. Dog er der stor variation på fænotype inden for den samme familie f.eks. en har adfærdsforstyrrelser og den anden har sproglige forstyrrelser.

Den udgør ca. 8-10% af alle demenstilfælde med debutalderen mellem 40 år og 60 år.

Der er makroskopisk asymmetrisk atrofi af frontallap og anterior temporallap. Der er en skrap afgrænsning til det øvrige hjernevæv.

Mikroskopisk indeles efter farvbarhed af intraneuronale eller intranukleære inklusioner med antistof mod hhv. tau (Picks sygdom, fronto-temporal demens med mutationer i MAPT-genet, progressiv supranukleær parese (PSP), kortiko-basal degeneration), proteinet transactive response (TAR) DNA-binding protein (TDP-43) (fronto-temporal demens med ALS og patienter med mutationer i progranulingenet) og ubiquitin (fronto-temporal demens-3 (CHMP2B-genet på kromosom 3), neurofilament inklusionslegeme-demens).

Kliniske kriterier:

Alle 6 kriterier skal være opfyldt for at stille diagnosen:

1. Udvikling af adfærdsmæssige eller kognitive forstyrrelser i form af enten:
  - a. Tidligt indsættende og progredierende personlighedsændringer, karakteriseret ved vanskeligheder med at tilpasse og regulere adfærd, hvilket ofte resulterer i upassende svar eller handlinger eller
  - b. Tidligt indsættende og progredierende ændringer i sproget, karakteriseret ved ekspressive vanskeligheder eller svære problemer med benævnelse og sprogforståelse
2. Vanskelighederne beskrevet under 1a eller 1b forårsager en væsentlig forringelse af den sociale eller arbejdsmæssig funktionsevne og repræsenterer en tydelig forringelse i forhold til det tidligere funktionsniveau
3. Forløbet er karakteriseret ved snigende debut og kontinuerlig svækkelse af funktionsniveauet
4. Vanskelighederne beskrevet under 1a eller 1b skyldes ikke andre sygdomme i nervesystemet f.eks. cerebrovaskulær sygdom, systemisk sygdom eller misbrug af alkohol, medicin eller andet
5. Vanskeligheder optræder ikke udelukkende i forbindelse med delirium
6. Forstyrrelserne lader sig ikke bedre forklare af en psykiatrisk diagnose f.eks. depression

Symptomer:

- Nytilkomne og fremadskridende adfærdsændringer – tab af hæmninger, emotionel afladning med manglende indlevelsesevne, tab af indsigt i egen situation, ændret personlig hygiejne, ændringer i spisevaner med ↑ indtag af søde sager og overspisning medførende vægtstigning. Senere afløses af apati.
- Fremadskredende Broca afasi - sproglige forstyrrelser med tendens til ekkolali, perseveration, aftagende ordforråd og spontan tale og til sidst mutisme.
- Semantisk demens: ikke-flydende afasi med tab af forståelse af betydningen af ord og begreber

#### Undersøgelser:

- Ved neuropsykologiske test er det især eksekutive funktioner der er ramt: problemer med planlægning, problemløsning, abstraktion og mental fleksibilitet. Derimod episodisk hukommelse og visuo-perception samt visuo-konstruktion bevarede.
- Neurologisk undersøgelse: livlige primitive reflekser (læbe-, sutte- og griberefleks)
- CT/MR-skanning – asymmetrisk atrofi af frontal- og/eller forreste del af temporallapperne. Ved afasien er atrofien mest udtalt omkring venstre fissura Sylvii
- PET/SPECT-skanning – ↓ perfusion eller ↓ metabolisme frontal- og forreste del af temporallapperne

Behandling: der findes ikke specifik medicinsk behandling til fronto-temporal demens. Man kan forsøge selektive serotonin-reuptake-inhibitorer (SSRI), men effekten på adfærd er begrænset. Gennemsnit overlevelse 6 år.

#### LEWY BODY DEMENS

En langsomt fremadskridende neurodegenerativ hjernesygdom (15-20% af alle demenstilfælde), som medfører demens, parkinsonisme med balanceforstyrrelser og ofte synshallucinationer. Hvis demens debuterer inden for 12 måneder fra diagnose af Parkinsons sygdom, taler man om Lewy body demens, er debut senere, er diagnosen Parkinsons sygdom med demens.

Lewy Bodies består af aggregeret alfa-synuclein, ubiquitin og neurofilament. I substantia nigra, locus coeruleus og nucleus basalis findes tab af nerveceller.

#### Kliniske kriterier

- Centralt kriterium skal være opfyldt:
  1. Demens defineret som en progredierende kognitiv svækkelse, der er tilstrækkeligt alvorlig til at påvirke almindelig social eller arbejdsmæssig funktionsevne. Udtalt eller vedvarende hukommelsesbesvær ses ikke nødvendigvis i den tidlige fase, men bliver tydeligere, efterhånden som sygdommen progredierer. Svigt i opmærksomhed, subkortikale-frontale og visuospatiale funktioner kan være særligt udtalte
- Kernekriterier – mindst 2 skal være opfyldt:
  1. Fluktuerende kognition (ikke konsensus om tidsperspektivet)
  2. Recidiverende visuelle hallucinationer
  3. Spontan parkinsonisme
- Supplerende kriterier:
  1. REM sleep behaviour disorder
  2. Udtalt neuroleptika sensitivitet
  3. Lav dopamintransporteroptagelse i basalganglier ved SPECT/PET

#### Kliniske fund:

- Fluktuerende kognitive deficit – rammer opmærksomhed (fra time til time), frontale og subkortikale funktioner og visuo-perceptuelle færdigheder
- Parkinsonisme – også debut med bevægelsesforstyrrelser i form af symmetrisk akinetisk rigid parkinsonisme

- Visuelle hallucinationer (70%)
- Systematiske vrangforestillinger
- Gentagen faldtendens
- Forbigående påvirkninger af bevidstheden
- Forstyrrelser af nattesøvnen – mareridt og abnorm natlig adfærd

Behandling:

- Acetylkolineaterase-hæmmere (rivastigmin)
- På grund af neuroleptikaoverfølsomhed skal brug af selv atypiske neuroleptika så vidt som muligt undgås
- Tilbageholden med L-DOPA pga. risiko for bivirkninger i form af hallucinationer

### VASKULÆR DEMENS

Demens på aterosklerotisk grundlag. Udgør 15-20% af alle tilfælde.

Sygdomme, som kan medføre vaskulær demens, omfatter subkortikal småkarssygdom med demens, multi-infarkt demens, demens ved et strategisk placeret enkelt infarkt, hypoperfusion (f.eks. efter anoxi) og hæmragisk demens. I nogle tilfælde af familiært optrædende sygdom CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopati med subcortical infarkter og leukoencefalopati)

Diagnostiske kriterier:

Punkt 1-3 skal være opfyldte:

1. Demens karakteriseret ved:
  - a. Reduceret kognitivt funktionsniveau sammenholdt med tidligere
  - b. Reduceret hukommelsesfunktion
  - c. Mindst et andet kognitivt deficit
  - d. Ingen bevidsthedsforstyrrelse, svær afasi eller svære sensomotoriske deficit som kan kompromittere den neuropsykologiske undersøgelse
  - e. Reduceret ADL-funktion (følge af demens, og ikke alene pga. evt. motorisk funktionsnedsættelse)
2. Evidens for cerebrovaskulær sygdom
  - a. Fokale neurologiske tegn forenelige med apopleksi (med eller uden apopleksi-anamnese) eller
  - b. Anamnese forenelig med apopleksi eller
  - c. Radiologisk evidens for cerebrovaskulær sygdom (mangler dette er diagnosen usandsynlig)
3. Klinisk sammenhæng mellem demens og cerebrovaskulær sygdom
  - a. Debut af demens inden for 3 måneder efter apopleksi og/eller
  - b. Akut debut eller trinvis progression af symptomer

Symptomer:

- Neurologiske udfald:
  - Afasi
  - Parese
  - Styringsbesvær



- Synsfeltsdefekter
- Depression
- Vandladningsforstyrrelser
- Dysartri

Behandlingen omfatter kontrol og eventuel behandling af cerebrovaskulære risikofaktorer (plasmalipider, hypertension, diabetes, rygning). En vis effekt af acetylkolinesterase-hæmmere og memantine.

### WERNICKES ENCEPHALOPATI

En akut encephalopati med bevidsthedsforstyrrelser, oftalmoplegi og ataksi, som skyldes et ernæringsdeficit med tiamin (vitamin B<sub>1</sub>) mangel. Ses hos alkoholister, ved malnutrition af anden årsag, ved langvarige opkastninger, anorexia nervosa og andre tilstande med insufficient tilførsel af tiamin.

Tiamin indgår i tiaminpyrofosfat, som er koenzym ved decarboxylering af pyrodruesyre og alfa-ketoglutarsyre, hvorfor der ved denne tilstand kan ses ophobning af pyruvat i vævet og blodet.

Der ses akutte forandringer med nekroser, evt. hæmoragier i corpora mammillaria, fornix, i de dorsomediale kerner af thalamus og centralt i den øvre del af hjernestammen og omkring 3. og 4. ventrikel.

Symptomer i løbet af timer eller dage:

- Bevidsthedsforstyrrelser – kardinalsymptom
- Konfusion – kardinalsymptom
- Apati
- Svigtende hukommelse
- Ataksi – kardinalsymptom
- Nystagmus
- Forstyrrelser af øjenmotorik – bilateral abducensparese, evt. komplet oftalmoplegi – kardinalsymptom
- Elektrolyt-derangement
- Dehydrering
- Hypotermi
- Påvirket leverfunktion
- Perifer neuropati

Behandling er iv. tiamin i store doser f.eks. 400 mg x 1-2/døgn, efterfulgt af en peroral indgift af 300 mg x 3 dgl. indtil sufficient kost er genetableret. Der bør ikke gives glukose inden der gives tiamin, da dette kan øge behovet for coenzymet tiaminpyrofosfat og dermed forværre tilstanden.

### KORSAKOFFS SYNDROM

En følgetilstand efter Wernickes encephalopati. Svær amnesi med svigtende hukommelse og konfabulationer (erstatning af glemt materiale med opfundne historier) for hændelser foregået timer eller min. tidligere

Der er degenerative forandringer i de områder, der er afficeret ved Wernickes encefalopati, specielt i den mediale del af temporallapperne omkring hippocampusområdet.

Tilstanden irreversibel og ingen behandling.

#### ALKHOLISK CEREBELLAR DEGENERATION

Ved kronisk alkoholisme kan der udvikles langsomt progredierende gangataksi og balanceforstyrrelser. Cerebellar degeneration er fortrinsvis lokaliseret til den cerebellare cortex i vermis superior området. Dysartri og nystagmus ses sjældent. Tilstanden er reversibel i de tidlige stadier, ellers irreversibel.

---

## CEREBROVASKULÆRE SYGDOMME

### APOPLEKSI CEREBRI

Apopleksi er et klinisk syndrom der er karakteriseret ved hurtig udvikling af fokale evt. globale neurologisk udfald forårsaget af iskæmi i hjernen med symptomvarighed over 24 timer eller fører til døden inden da og som ikke har nogen anden oplagt årsag end cerebrovaskulær sygdom.

Incidens: ca. 10.000 nye tilfælde/år. Mændene har højeste incidens. Incidensen stigende med alderen.

En fælles betegnelse:

- Cerebralt infarkt (85%)
- Intracerebralt hæmatom (10%)
- Subarachnoidalblødning (5%)
- (Transitorisk cerebral iskæmi)

Hypertensiv encephalopati og vaskulær demens hører også til blandt de cerebrovaskulære sygdomme

Årsager til apopleksi:

- Diabetes mellitus
- Hypertensio arterialis
- Alkoholisme
- Atrieflimmer
- Høj alder
- Mandligt køn
- Rygning
- Dyslipidæmi
- Overvægt
- Anticardiolipin-antistofsyndrom
- ↓ Fysisk aktivitet
- Familiær disposition
- Medfødte defekter i størkningsevnen og det intermediære stofskifte
- Trombocytose
- Hjerteklapfejl
- Akinetisk hjertevæg f.eks. efter AMI
- Anden arteriosklerotisk sygdom
- Tidligere apopleksi
- A. carotis stenose
- Polycytæmi
- Seglcelle anæmi
- Leukæmi

- Trombotisk trombocytopenisk purpura
- Dissemineret intravaskulær koagulation
- Dehydrering
- Graviditet og puerperium
- Indtagelse af p-piller med indhold af østrogen
- Postmenopausal østrogenbehandling
- Narkotika misbrug – kokain, heroin og amfetamin fører til nekrotiserende cerebral angiitis
- Stumpe traumer med intimalæsion medførende dissektion
- TCI
- Cerebral vaskulitis – arteritis temporalis, takayasu sygdom, polyarteriitis nodosa, SLE, antifosfolipid antistof syndrom, systemisk vasculitis, RA, Sjögrens syndrom, Behcets syndrom, Wegeners granulomatose
- Mitokondriesygdomme f.eks. MELAS
- CADASIL
- Amyloid angiopati
- Migræne

#### Symptomer:

- En pludselig debut af symptomerne, evt. med forværring i løbet af de første min. til timer inden indlæggelsen
- Efter indlæggelsen – forværring af neurologiske udfald (20-30%)
- Infarkter i hjernestammen med påvirkning af formatio reticularis eller thalamus – bevidsthedsforstyrrelser
- Hovedpine
- Embolier til a. ophthalmica viser sig ved forbigående blindhed på det samsidige øje (amaurosis fugax) eller blivende blindhed
- *Ved okklusion af a. cerebri anterior* – giver i variende grad symptomer:
  - Svær parese af det modsidige ben som følge af læsion af de motoriske kortikale område for benet
  - Lettere parese af den modsidige arm pga. læsion af forbindelser fra armens motoriske kortikale område gennem corona radiata til capsula interna.
  - Kortikale sensibilitetsforstyrrelse af det modsidige ben som følge af læsion af det sensoriske kortikale område for benet
  - Apraksi af modsidige ben betinget af læsion nær corpus callosum
  - Kontralateral griberefleks, sutterefleks og paratoni betinget af læsion af den mediale del af de bageste frontallapsområder
- *Okklusion af a. cerebri media* – den hyppigste afficeret – giver altid symptomer:
  - Modsidig hemiform parese af ansigt, arm (mest udtalt) og ben som følge af læsion af de motoriske kortikale områder (ansigt og arm) og de descenderende forbindelser gennem corona radiata til capsula interna (disse inkluderer også baner fra benets kortikale område)
  - Modsidige hemiforme føleforstyrrelser af ansigt, arm og ben som følge af læsion af de sensoriske kortikale områder for ansigt og arm samt de thalamo-parietale forbindelser
  - Modsidig homonym hemianopsi som følge af læsion af radiatio optica

- Konjugeret blikparese til modsat side som følge af læsion af det frontale center for konjugerede øjenbevægelser. Der vil initialt ofte være blikdeviation og hoveddrejning mod læsionens side.
- Ikke-flydende afasi af Broca-type ved læsion af Broca-centret i den sprogdominante hemisfære
- Flydende afasi af Wernicke-type som følge af læsion af området omkring den øvre temporale gyrus og gyrus supramarginalis ved læsion i den sprogdominante hemisfære
- Kognitive defekter f.eks. aleksi, akalkuli, fingeragnosi og højre-venstre-konfusion (Gerstmann syndrom) som følge af læsion af parieto-occipitale områder i den sprogdominante hemisfære
- Global afasi, hvis både det anteriore (Broca) og det posteriore (Wernicke) sprogcenter er ramt i den sprogdominante hemisfære
- Modsidig unilateral neglekt, spatiale forstyrrelser, påklædningsapraksi og konstruktionsapraksi som følge af læsion af parietale områder overvejende i den ikke-dominante hemisfære
- *Okklusion af a. cerebri posterior* – opdeles symptomerne i syndromer som følge af okklusion af grenene fra det proksimale segment af arterien og syndromer som følge af okklusion af de terminale kortikale grene:
  - *Proksimale centrale grene:*
    - *Thalamisk syndrom* – en række kontralateral symptomer omfattende hemiforme sensoriske udfald for alle sansekvaliteter, hemiform smerte og dysæstesi, choreoatetose eller hemiballisme, intentionstremor, let ofte forbigående hemiparese, hemianopsi og hemiataksi. Ved venstresidig thalamisk infarkt → amnesi, konfabulering og afasi  
Bilaterale paramediane thalamiske infarkter → initialt tab af bevidsthed og vertikal blikparese, ændrede kognitive funktioner og hypersomni
    - *Centralt midthjernesyndrom* – samsidig n. oculomotorius-parese med kontralateral hemiparese, vertikal blikparese og evt. ataksi på samme side som hemiparesen
  - *Distale kortikale grene:*
    - Modsidig homonym hemianopsi eller kvadrant anopsi som følge af læsion af synscortex. Makulær udsparring pga. kollateral forsyning af occipitalpolen fra grene fra a. cerebri media. Hallucinationer i det hemianoptiske synsfelt
    - Aleksi uden agrafi, skyldes læsion i synscortex i den dominante hemisfære (hemianopsi) samt i den posteriore del af corpus callosum. Ofte farveanogsi
    - Hukommelsesforstyrrelser som følge af læsion af de inferomediale områder i temporallappen i den dominante hemisfære. Svære hukommelsesforstyrrelser ved bilaterale læsioner
    - Visuospatiale forstyrrelser og prosopagnosi som skyldes læsion af de associative synsområder i den ikke-dominante hemisfære
- *Okklusion af a. basilaris* – infarkter i hjernestammen og cerebellum. Krydsede symptomer med samsidigt bortfald af kranienervfunktioner og modsidig ekstremitetssymptomer i form af parese, sensoriske forstyrrelser, bilateral cerebellar ataksi, horisontal og/eller vertikal blikparese, internukleær oftalmoplegi og nystagmus. Der kan være kortikal blindhed og bevidsthedsvækkelse stigende til coma samt påvirkning af respiration og blodtryk
  - *Okklusion af a. cerebelli superior* – ipsilateral cerebellar ataksi, kvalme og opkastning, pseudobulbær spastisk dysartri og kontralateralt tab af smerte- og temperatursans på krop og ekstremiteter. Ipsilateral døvhed, Horners syndrom

- *Okklusion af a. cerebelli inferior* – vertigo, kvalme og opkastning, nystagmus, tinnitus, unilateral døvhed (kan også være det eneste symptom), ipsilateral facialisparese, Horner's syndrom, ipsilateral cerebellar ataksi samt kontralateral tab af smerte- og temperatursans på krop og ekstremiteter

#### Udredningsprogram:

- Neurologisk undersøgelse
- Stetoskopi af hjerte og lunger
- Blodtryksmåling
- UL-skanning af carotider – obligatorisk. Kigges efter stenose eller okklusion
- Oftalmoskopi – hypertensive arteriosklerotiske forandringer i retinakarrene eller embolier (amaurosis fugax)
- EKG – vigtigt for at afdække evt. arytmier
- Røntgen af thorax
- Blodprøver – hgb, hæmatokrit, leukocytal, differentialtælling, trombocytal, SR, faktor II-VII-X, APTT, kolesterol, nyretal, triglycerider, blodsukker, anti-cardiolipin, homocystein
- CT/MR-skanning
- CT/MR-angiografi

#### Differentialdiagnostik:

- Intracerebralt hæmatom
- Kronisk subduralt hæmatom
- Tumor cerebri
- Demyeliniserende plaques ved multiple sklerose – vanskeligt at skelne fra små infarkter på skanninger
- Hypoglykæmi – fokale neurologiske udfald
- SAH
- Fokale epileptiske anfald efterfølgende forbigående parese
- Elektrolytforstyrrelser – neurologiske udfald

Der er ofte et større område omkring læsionen, hvor blodgennemstrømningen er lav så hjernens funktioner ophører. Men vævet er ikke dødt. Dette kaldes *penumbra-området*, og i den akutte fase gælder det om at redde denne region. Dette gøres ved at sænke selv den mindste temperaturforhøjelse med antipyretika, holde et normalt blodsukker, dvs. undlade glukoseinfusioner og evt. give insulin efter behov, fastholde et ↑ blodtryk, sikre frie luftveje, give blodtransfusion ved ↓ hæmoglobin og opretholde normovolæmi.

#### Behandling – akut

- Akut tromboselysebehandling med rekombinant vævsplaminogenaktivator (rt-PA) givet inden for 4½ timer efter symptomdebut – Actilyse® iv. 0,9 mg/kg legemsvægt. 10% gives som bolus over 1-2 min, resten som infusion over 1 time. Max. dosis 90 mg.

De første 24 timer undlades ASA, NSAID, Plavix®, Persantin®, heparin eller warfarin (Mareven®). Risiko for intrakranielle blødninger er 6-8%

Trombolysebehandling forbeholdes kun dem, der er skannet indenfor 3-4½ timer efter symptomdebut, som i øvrigt ikke har kontraindikationer til behandlingen. Senere trombolysebehandling anbefales ikke da der er en ↑ risiko for intrakranielle blødninger.

Operation – evakuering af større hæmatomer ved trykpåvirkning

- Antiødembehandling med osmotisk virkende substanser som mannitol
- Antikoagulationsbehandling med heparin eller vitamin-K antagonisten – ingen dokumenterende effekt ved akut infarkt. Ved atrieflimren eller hjerteklapfejl gives anti-koagulationsbehandling med Marevan til INR 2-3 → risikoreduktion for cerebralt infarkt fra 12%/år til 4%.
- Trombocythæmmende behandling med acetylsalicylsyre 50-300 mg – giver en beskedne reduktion af recidiv-apopleksi på ca. 17%. ASA kan give en mindre risiko for hjerneblødningen, der skal opvejes af den nedsatte risiko for trombose og embolisering. Den giver også en mindre risiko for GI-blødningen, hvorfor patienter med dyspepsi må undersøges og behandles herfor. Trombocythæmning med clopidogrel har en større effekt end ASA alene.

En anden alternativ er dipyridamol retard 200 mg x 2 dgl som giver 30% risikoreduktion. Sammen med ASA er den samlede effekt samme som clopidogrel

- Evt. feber nedsættes eller hypotermi – nedsætter hjernens metabolisme, kombineret med respirator, men evidens manglende for gavnlig effekt.
- Evt. ↑ blodtrykket nedsættes – evidens for kombination af ACE-hæmmer og diuretika, reducerer ricidiv med ca. 30-40%. Der stiles mod et blodtryk < 130/80 mmHg. Vedvarende blodtryk > 220/120 mmHg kan behandles med Labetalol 10-20 mg iv., evt. gentages
- Statinbehandling – reducerer risikoen for recidiv med P-Kolesterol > 3,5 mmol/l.
- Hemikraniektomi og duraplastik ved a. cerebri media infarkt – pga. ødem og ↑ ICP
- Venesection ved polycytæmi eller ↑ hæmotokrit af anden årsag for at nedsætte tromboserisiko
- Depression (20-40%) – behandling med selektive serotonin reuptake-hæmmere

Non-farmakologisk behandling:

- Tidlig mobilisering
- Fysioterapi
- Ergoterapi
- Taleterapi ved afasi
- Neuropsykolog ved kognitive deficit
- Korrekt lejring for at undgå decubitus og sublaksation af en paretisk skulder ved parese
- Væsketerapi
- Ved insufficient kost → nasogastrisk sonde mhp. ernæring
- Steril intermitterende kateterisation pga. urinretention
- Hjælpe midler og optræning i at klare personlige fornødenheder (ADL-træning, *activities of daily living*)

Korrigerbare livsstilefaktorer som fysisk inaktivitet, fedme og tobak og alkoholmisbrug må ændres.

Recidivrisiko for ny apopleksi er 13% det første år, herefter 5-8% årligt. Mortaliteten er 15% indenfor de første 4 uger. 10-20% bliver invaliderede med behov for intensiv pleje. 50% genvinder førlighed så de er selvhjulpne.

### TRANSITORISK CEREBRAL ISKÆMI

Pludseligt opståede fokale neurologiske udfaldssymptomer af formodet iskæmisk vaskulær oprindelse og med fuld remission inden for 24 timer. Patogenesen antages at være tromboemboli i de fleste tilfælde.

Der findes en klinisk skala (ABCD2-score) til vurdering af risiko for recidiv hos patienter med akut TCI og risiko for apopleksi:

- A. Alder > 60 år, 1 point
- B. Blodtryk ved præsentation > 140/90 mmHg, 1 point
- C. Neurologiske udfald (ensidig parese, 2 point; taleforstyrrelse uden parese, 1 point)
- D1. Varighed af symptomer > 60 min, 2 point; 10-59 min, 1 point
- D2. Forekomst af diabetes, 1 point

Samlet score svinger fra 0 (↓ risiko) til 7 (↑ risiko)

Differentialdiagnoser:

- Intracerebralt hæmatom
- Subduralt hæmatom
- Tumor cerebri
- Epilepsi
- Psykogene tilfælde

### CEREBRAL VENØS TROMBOSE

Trombose i de store cerebrale vener som sinus sagittalis superior eller inferior, sinus transversus og sinus rectalis medfører venøs stase, cerebralt ødem, iskæmi og evt. staseblødning.

Incidens: 1/100.000, ofte yngre kvinder, ses hyppigt i asiatiske lande

Ætiologi:

- Koagulationsforstyrrelser
- Infektioner
- Traumer
- Trombocytose
- Graviditet
- Orale kontrceptiva

Symptomer – udvikles gradvis:

- Hovedpine pga. ↑ ICP
- Påvirket almentilstand evt. kvalme og opkastninger
- Stasepupil
- Påvirket sensorium med konfusion og bevidsthedssløring



- Evt. hemiparese – først den ene side, herefter den anden side
- Epileptiske anfald
- Sinus cavernosus trombose – retroorbitale smerter, øjenmuskelparese, orbital venestase, proptosis, synstap

CT-scanning – infarkt, ødem og spredte blødninger. Med kontrast ses empy delta sign, hvor der ses en udstandning i kontrasten i sinus sagittalis.

Behandling:

- Warfarin i 3-6 måneder
- Lavmolekylært heparin s.c. eller ufraktionært heparin iv indtil oral AK-behandling i niveau
- Evt. infektiøs udløsende årsag behandles

### LOCKED-IN SYNDROM

En tilstand, hvor motoriske tale- og ekstremitetsfunktion er lammet (tetraparalyse), mens sensoriet er delvis eller helt bevaret. Blinke og øjenbevægelser er bevarede, oftest dog kun i det vertikale plan. Ses ved læsioner i de anteriore dele af pons med destruktion af de kortikobulbære og kortikospinale baner.

### KRONISK VEGETATIVT SYNDROM

En tilstand uden bevidsthed eller kognitive funktioner, men vegetative funktioner som hjerteaktion, respiration og blodtryk er bevarede. Der kan forekomme spontane bevægelser, og øjnene kan åbnes ved ydre stimuli, men ingen øjenkontakt og verbale reaktioner. Ses ved svære hovedtraumer og hypotoksisk/iskæmisk encephalopati med ekstensive læsioner af både cortex og den hvide substans.

### AKINETISK MUTISME

En tilstand hvor patienten virker vågen med åbne øjne, men immobil og uden tegn på mental og verbal aktivitet. Ingen motorisk aktivitet. Urin- og fæcesinkontinent. Ved bilaterale læsioner i specielt profunde dele af frontal-lapperne f.eks. gyrus cinguli. Forstyrrelser i motivation og evnen til at planlægge og igangsætte handlinger.

***Intracerebralt hæmatom, subarachnoidalblødning, intrakranielle aneurismer og intrakraniel vaskulær malformation under noter med neurokirurgi.***

## BEVIDSTHEDSTAB

Helt eller delvist mistet kontakten med omgivelserne samt de normale responser på ydre sensoriske stimuli (visuelt, auditivt, taktilt). Læsion eller indirekte tryk i diencephalon og hjernestammen kan fremkalde bevidsthedstab, og omfatter spredte formatio reticularis, som er en perlerække af neurongrupper strækkende fra den øverste del af pons op gennem mesencephalon til thalamus. Disse neuroner fungerer som en impulsgenererende pacemaker til den cerebrale cortex i begge hemisfærer.

Der skal foreligge en bilaterale påvirkning af CNS, en unilateral hemisfærelæsion giver ikke bevidsthedstab. Med mindre der samtidig er en indirekte påvirkning (ødemspredning eller masseeffekt som følge af en rumopfyldende proces) af den anden hemisfære eller af diencephalon og den øvre del af hjernestammen. Bevidsthedstabet kan også forårsages af metaboliske og diffuse cerebrale sygdomme.

Symptomer:

- Tremor
- Asterixis (flapping)
- Cheyne-Strokes respiration
- Flakkende øjenbevægelser
- Bevarede pupilreflekser – en metabolisk genese, forsvinder ved de sværeste grader af metabolisk coma
- Fokale eller generaliserede epileptiske anfald (sjælden)
- Dekortikerings- eller decerebreringsrigiditet (svær grad af metabolisk betinget bevidsthedstab)

## COMA:

Årsager til coma:

- Diffus læsion af begge hemisfærer (cortikalt)
- Kompression af hjernestamme
  - Supratentorielt – intracerebralt hæmatom, ekstracerebralt hæmatom (epiduralt, subduralt), infarkt (med betydelig masseeffekt), tumor, absces, hydrocephalus.
  - Infratentorielt – infarkter og hjernestammepåvirkning ved hovedtraumer, hjernetumorer, absces
- Direkte læsion i hjernestammen
- Diffuse cerebrale sygdomme og metaboliske forstyrrelser:
  - Medicinforgiftninger: alkohol, benzodiazepiner, barbiturater, opiater
  - Endogene årsager: hypoglykæmi, levercoma, myksødem, binyrebarkinsufficiens og diabetisk coma
  - Diffus cerebral påvirkning: SAH, meningitis/encephalitis, hypertensiv encephalopati, postepileptiske tilstande, udbredte cerebrale metastaser, meningeal karcinomatose
  - Neuroinfektioner (sepsis og andre svære infektioner)
  - Anoksi f.eks. efter hjertestop eller shock af hver art
  - Hypo- & hypertermi
  - Forstyrrelser i væske- og elektrolytbalancen f.eks. ↓ eller ↑ natrium

Initial behandling af en bevidstløs patient:

- At sikre de vitale funktioner – frie luftveje, adækvat respiration (hudfarve, RF, Sat) og stabilt kredsløb med tilfredsstillende BT og P. Ilt på næsekateter evt. suppleret med en tungeholder
- En eller flere velfungerende iv-adgange mhp. korrektion af metaboliske forstyrrelser og indgift af væske/blod for at opretholde det intravaskulære volumen
- Blærekateter for at monitorere og sikre afløbet af urinproduktionen
- Ved mistanke om hypoglykæmi – 50 ml 50% glukose iv. Glukose kan forårsage laktatproduktion via den anaerobe glykolyse, hvorved den iskæmiske/anoksiske skade forværres. Flere forhold berettiger alligevel til at give glukose ved coma af ukendt årsag
- Sekundær gennemgang:
  - Anamnese – indhente oplysninger der evt. kan forklare årsagen til coma
  - Neurologisk undersøgelse:
    - Hjælp til diagnostik af comaårsag
    - Udgangsniveau for den efterfølgende observation
    - Hjælp til vurdering af prognosen

Der vurderes:

- Bevidsthedsplan – GCS: øjenåbning, verbalt og motorisk respons. Der anvendes 2 stimulationsmåder: tiltale og smertestimulation
  - GCS 3-8 – coma
  - GCS 9-12 – sværere bevidsthedssvækkelse
  - GCS 13-14 – lettere bevidsthedssvækkelse
  - GCS 15 – vågen
- Pupilverhold – størrelse, form og symmetri beskrives. Herefter undersøges pupillernes reaktion på lys (parasympaticus) og smerte (sympaticus – ciliospinale refleks: at stikke eller knibe hårdt bagtil/siden på halsen, hvorved den ipsilaterale pupil dilateres)
- Øjenbevægelser – der vurderes:
  - Stilling af øjenakserne, herunder evt. deviationer
  - Spontane øjenbevægelser
  - Okulære reflekser – består af de okulocefale (dukke-øjenbevægelser, refleksen er kortikalt hæmmet hos den vågne, men fremkommer ved bevidsthedssvækkelse) og de okulovestibulære reflekser (hovedet eleveret 30° ved at skylle øregangen med 50 ml koldt vand)
- Cilie- og corneareflekser
- Motoriske reflekser – her iagttages følgende:
  - Spontane bevægelser, både frivillige og målrettede
  - Motorisk reaktion (mønster) – f.eks. adækvat motorisk respons består i relevante afværgebevægelser efter smertestimuli. Inadækvat motorisk respons inddeles i:
    - *Dekortikeringsmønster* – udløses fra nucleus ruber i mesencephalon, ses adduktion i skulderled, *fleksion* og let pronation af albue, hånd og fingre samt ekstension med plantarrefleksion, indadrotation og adduktion af underekstremiteten. Cortex fungerer ikke mere. Tyder på læsion i den kontralaterale hemisfære, diffus cerebralt eller metabolisk betinget coma

- *Decerebreringsmønster* – udløses via de vestibulospinale baner i pons, opistotonus, tænderskæren, evt. tyggebevægelser, stive *ekstenderede* adducerede og pronerede arme, evt. pronations-supinationsbevægelser af armene, samt af *ekstenderede* fødder. Alene hjernestammen fungerer.  
Ved større rumopfyldende supratentorielle læsioner med sekundær displacering af hjernestammen og nogle gange metabolisk coma
  - Tonus
  - Senereflekser og plantarreflekser
  - Primitive reflekser
- Respiration:
  - Hyperventilation – metabolisk acidose (mælkesyreacidose, uræmi, diabetisk coma, forgiftninger) og respiratorisk alkalose (salicylsyreforgiftning, levercoma, lungesygdomme, sepsis, psykogen hyperventilation)
  - Hypoventilation – metabolisk alkalose (alkaliindtagelse, syretab), respiratorisk acidose (pulmonale eller neuromuskulære sygdomme) depression af CNS (sovemiddelforgiftning)
  - Cheyne-Stokes respiration – rytmiske (sinusoidale) ændringer af respirationens dybde. Tyder på bilateral affektion dybt i hemisfæren, i diencephalon eller i den øvre del af hjernestammen, metabolisk påvirkning
  - Central neurogen hyperventilation – 40-70 RF/min, der medfører et fald i  $\text{PaCO}_2 < 4$  kPa. Ses ved strukturelle læsioner i mesencephalon og diffus acidose i CNS
  - Uregelmæssig respirationsrytme – minder om Cheyne-Stokes respiration, adskilles ved apnøperioder på 2-3 sek samt længevarende inspiratoriske pauser. Ved læsioner i pons, hypoglykæmi og metaboliske eller diffuse cerebrale sygdomme
  - Ataktisk respiration – uregelmæssig respiration. Læsioner i medulla oblongata
- Almen objektiv undersøgelse
  - Ydre kranium
  - Oftalmoskopi
  - Nakkestivhed
  - Temperatur
  - Øvrige
- Parakliniske undersøgelser – blodprøver, urinprøver, EKG, CT/MR-scanning af hjernen, lumbalpunktur, intrakranielt trykmåler, EEG
- Kausal behandling:
  - Ved infektioner → antibiotika
  - Ved ↑ ICP → hyperventilation og evt. mannitolindgift
  - Ved rumopfyldende processer → akut trykafastende operation
  - Akut hydrocephalus → anlæggelse af ekstern/intern likvordrænage
  - Forgiftninger → genoprettelse af homeostase, S/B-, væske-, elektrolytbalance, fjernelse af giftstoffet
  - Ved svær alkoholintoksikation – iv tiamin 200-400 mg, at hindre udvikling af Wernicke encephalopati

## HJERNEDØD

Komplet og irreversibel tilgrundegåen af hjernen og hjernestammen. Incidens: 3-4000 patienter/år

Årsager:

- SAH (30%)
- Traumatiske hjernelæsioner (45-50%)
- Hjernetumorer
- Afslutningen på mange svære hjernesygdomme
- Tilstande sekundære til iltmangel i hjernen efter hjertestop (10-20%)

Hjernedød indtræffer, når ICP stiger til samme niveau som det arterielle blodtryk og forbliver på dette niveau i en kort periode (5-10 min) = et komplet infarkt af storhjernen, lillehjernen og hjernestamme. Dermed ophører den cerebrale gennemblødning og metabolisme. Ofte herniering ned gennem foramen magnum. Medulla spinalis-funktion forbliver ofte mere eller mindre intakt. Kunstig ventilation kan holde respiratorisk og cirkulatorisk kredsløb i gang. Hjertet vil uanset respiratorbehandling standse indenfor et par døgn, sjældent op til 1-(2) uger.

Kliniske fund:

- Hjernestammereflekser:
  - Dyb bevidstløshed
  - % respirationsbevægelser – sikres vha. apnø-test. Efter normoventilation afbrydes den kunstige ventilation, der observeres for spontan respiration i 10 min. Hvis ej spontan respiration, konstateres ophør af funktionen
- Kranienervereflekser:
  - % cilierreflekser
  - % corneareflekser
  - % pupil lysreaktion
  - % ciliospinale refleks
  - % okulocefale reflekser
  - % okulovestibulære reflekser
  - % hostereflekser
  - % kløgningsreflekser ved sugning
- Delvist bevarede medulla spinalis' funktioner
  - Spinale reflekser
  - Krymningsrefleks med samsidig optrækning af foden eller UE efter perifer stimulation
  - Stimulation af axillen, der ses nedad- og indadrotation af skulderen og ekstension og indadrotation af hele ekstremiteten
  - Abdominalreflekser
  - Kremasterrefleks
  - Bulbocavernosusreflekser
- Subnormale blodtryk og temperatur

Der er et krav at diagnosen ikke må stilles, før der er gået mindst 6 timer efter indtræden af coma og ophør af spontan respiration.

Differentialdiagnoser, som skal udelukkes:

- Forgiftning af morfika, sovemidler og sedativa f.eks. barbiturater
- Neuromuskulære blokade pga. fortsat effekt af muskellammende stoffer
- Hypotermi med temp < 34 °C
- ↓ systolisk blodtryk < 80 mmHg
- Metaboliske og endokrine forstyrrelser
- Svære traumatiske diffuse hjerne- eller hjernestammelæsioner

Diagnosen udløser adgang til organdonation, som forudsætter brugbare organer (fravær af f.eks. malign lidelse og infektion) og accept fra nærmeste pårørende (som formidler afdødes vilje).

## BEVÆGELSESFORSTYRRELSER

Bevægelsesforstyrrelser er sygdomme med ufrivillig, abnorm muskelaktivitet og tonusændringer visende sig ved hyperkinesi, hypokinesi, rigiditet, abnorme posturale reflekser, dystone eller choreatiske bevægelser, tremor eller tics. Sygdommene skyldes abnorme transmitterforhold i CNS. Disse forandringer er først og fremmest påvist i de basale kerner, men findes generelt i CNS.

### PARKINSONS SYGDOM – PARALYSIS AGITANS

Syndrom kendetegnet ved muskelrigiditet, tremor, oligokinesi og balanceproblemer. Sygdommen er kronisk og progredierende.

Incidens: 5-25/100.000, dvs. 6-700 tilfælde/år. Debut: 50-70 år, men kan opstå før eller senere. Mænd hyppigere end kvinder

Der er påvist genmutationer PARK 1-11 (PARK 4 og 9 er ekskluderet), en arvelig komponent på ca. 5-10%. PARK 1 (alfa-synuclein) er kodet af et gen på kromosom 4. Den har tendens til at danne uopløselige fibriller, som måske kan være årsagen til degenerationen af de dopaminerge neuroner. Andre hypoteser:

- Forgiftninger med tungmetaller f.eks. mangan, bly m.fl
- Forurening i narkotika med f.eks. MPTP
- Postinfektion efter encephalitis med mesencephal påvirkning (von Economo)
- M.m.

De basale kerner består af nucleus caudatus og putamen, som tilsammen kaldes corpus striatum, og globus pallidus, der sammen med putamen benævnes nucleus lentiformis. Nucleus subthalamicus, substantia nigra og nucleus ruber medregnes også til de basale kerner. Dopamin produceres af substantia nigra, hvorfra det via nigrostriatale baner føres til corpus striatum og oplagres i præsynaptiske vesikler i de dopaminerge neuroner. Disse har neuronale forbindelser til thalamus, nucleus subthalamicus, substantia nigra, formatio reticularis i hjernestammen og til motorisk og præmotorisk cortex, der tilsammen modulerer musklernes samspil.

Tabet af dopaminproducerende neuroner i substantia nigra medfører ændret aktivitet i postsynaptiske GABA-erge 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 bl.a. thalamus. Det medfører en hæmning af thalamiske bevægelsesfremmende projektioner til motoriske områder i frontalcortex, hvilket fører til det hypokinetisk/parkinsonistiske bevægelsesmønster.

Kliniske symptomer opstår, når det striatale dopaminindhold falder til 20% af det normale:

- Triade (2 af fund skal påvises) – i begyndelsen ensidig, herefter langsom udvikling af symptomer i hele kroppen:
  - *Tremor* – hviletremor med en frekvens på 4-6 Hz, forsvinder kortvarigt ved voluntære bevægelser. Den rammer først OE, hvor pege- og tommelfinger først afficeres. Forsvinder under søvn og

forværres ved emotionel belastning. Udover den karakteristiske hviletremor er der en lidt hurtigere postural tremor, som fortsætter ved bevægelser.

- *Rigiditet* – udvikles gradvis og kropsbevægelserne bliver langsommere. ↑ tonus med en jævn modstand mod passive bevægelser (blyrør) f.eks. supination-pronation af underarmen eller bevægelse af håndledet. Affektion af fleksorer mere end ekstensorer → giver ludende kropsholdning, nedsynkning af knæene og fleksion over albuerne. Ved samtidig tremor → fås en karakteristisk rykvis fornemmelse når leddet bevæges → tandhjulsrigiditet
- *Hypokinesi* – ↓ motorik i form af akinesi (manglende spontanbevægelser) og bradykinesi (langsommere bevægelser). Bradykinesi påvises ved hurtigt gentagne bevægelser f.eks. finger-tapping. Gangen foregår med små skridt med igangsætningsbesvær og uden medsving af arme. Usikkerhed ved vendinger. Ved progression fastfrysningstilfælde, hvor de bliver akinetiske ved forsøg på at initiere gang (glue feet).
- Postural instabilitet – manglende reflektoriske indstilling af kroppen under bevægelse, som ved fremskreden parkinsonisme fører til usikker balance ved ændring af retning og faldeperioder. Dette testes ved at man bagfra kortvarigt trækker patienten baglæns. Husk at fange patienten hvis fald ☺
- Pyramidestilling af hænderne
- Langsomme øjenbevægelser til side til side
- ↓ eller manglende lugtesans
- Udtrykssløst ansigt med sjældne blinkebevægelser. Tendens til savlen formentlig pga. sjældne synkebevægelser og fedtet skinnende ansigtshud
- Sløret, monoton og svag tale
- Håndskrift præget af mikrografi (lille skrift) og af tremor
- ↓ kognitiv funktion og demensudvikling samt emotionelle forstyrrelser (også tab af serotonerge og noradrenerge neuroner samt kolinerge) – kan også skyldes medicin
- Tendens til urinretention, inkontinens og obstipation
- Ortostatisk hypotension
- *Glabella tap refleks* – afferent bane 5. kranienerve, efferent bane 7. kranienerve. Denne fremkaldes med en finger eller reflekshammer ved at banke let i glabella mellem øjnene. Refleksen består i blink med øjnene. Ved gentagen hurtigt banken udtrættes refleksen. Hvis let banken på glabella stadig udløser blinkebevægelser efter ca. 5 anslag, er refleksen positiv.
- *On-off fænomener* – svingninger i tilstanden fra næsten normal bevægelighed til svær bevægelseshæmning (fastfrysningsepisoder) eller hyperkinesier og omvendt i løbet af få sek til min. Opstår efter aftagende effekt af medicin nogle år efter. Symptomerne er ufrivillige og ukontrollerbare bevægelser og grimasser relateret til den enkelte dosis maksimale effekt, og parkinsonistiske symptomer hen mod tidspunktet for næste dosis. De motoriske fluktuationer skyldes det kontinuerlige tab af dopaminerge neuroner og dermed reduktion af oplagring den indgivne L-DOPA. Kan behandles med apomorfin sc. (dopaminagonist med kraftig direkte virkning på dopaminreceptorerne). Specialistopgave.

Parakliniske undersøgelser:

- MR-scanning – kan i fremskredne tilfælde vise nogen atrofi
- SPECT/PET-skanning – viser ↓ dopaminindhold i striatum



- Post mortem histologi af substantia nigra – depigmentering og degeneration af dopaminerge neuroner.

#### Differentialdiagnoser:

- Essential tremor – 50% dominant arvelig. Kriterier for diagnosen: vedvarende postural tremor af hænder i 5 år. Til forskel fra parkinsons syge er tremor væk i hvile. ↑ rystefrekvensen 5-8 Hz mod 4-5 Hz ved Parkinson. Ofte også tremor i underarme og hoved, meget sjældent i ben. Forværres af stress. God respons på små mængder alkohol og propranolol
- Tumor cerebri med hemiparkinsonisme
- Frontotemporal demens
- Depression
- Myksødem
- *Multisystematrofi* – tilhører alfa-synucleinopatier. Varierende symptomer fra individ til individ: autonom dysfunktion med impotens, hyperaktiv og senere hypoton urinblære, ortostatisk hypotension. Parkinsonisme præget af hypokinesi og rigiditet. Cerebellar ataksi, kortiko-spinale udfald. Hyperaktive dybe reflekser eller Babinski-tåfænomen (50%). Symmetriske symptomer. Hurtig progression og tidligt balanceforstyrrelser med fald, dysfoni og dysfagi. Forstyrrelser i REM-søvnen hvor de udlever deres drømme, dvs. sover uroligt, kan slå ud med arme og ben og råber. Overvejende intakte kognitive funktioner. Ringe eller intet respons på L-DOPA.
- *Supranukleær progressiv parese* – vertikal blikparese, progressiv oftalmoplegi, langsomme øjenbevægelser (sakkader) og ↓ blinkefrekvens. Balanceproblemer med tendens til fald. Parkinsonisme med aksial rigiditet. Dysfagi og dysfoni. Demens med frontalt præg. Beskeden effekt af L-DOPA.
- Parkinsonlignende tilstande efter forgiftning med kulilte og mangan
- Parkinsonlignende symptomer ved neuroleptika-behandling

#### Behandling:

- Substitutionsbehandling med dopaminforstadiet L-dopa, L-dihydroxyfenylalanin, dekarboxyleres til dopamin i hjernen. Dopamin kan ikke passere blod-hjerne barrieren, derfor ej kan anvendes. L-DOPA behandling tilsigter at øge dopaminindholdet i striatum. Mest brugte middel. Har kort  $T_{1/2}$   
Lægemidler er sinemet og madopar, der er L-dopa kombineret med dekarboxylasehæmmere hhv. carbidopa og benserazid. Startdosis 100-150 mg og øges langsomt til 300-400 mg  
Bivirkninger: hyperkinesier, konfusion, agitation, mareridt og psykotiske symptomer  
Kontraindikation: kombination med monoaminoxidase-A-hæmmere, kan medføre farlig hypertension
- Til patienter < 70 år – for at udskyde tidspunktet for motoriske fluktuationer indledes behandlingen med dopamin-agonister eller en MAO (mono-amin-oxydase)-B-hæmmere (har beskeden symptomdæmpende effekt). Senere suppleres med L-DOPA-præparaterne  
Bivirkninger: psykiatriske symptomer i form af konfusion, paranoide ideer og hallucinationer
- Til patienter > 70 år – behandlingen startes med L-DOPA da bivirkningerne ved dopaminagonist er hyppigere samt tendens til motoriske fluktuationer mindre
- Neurokirurgiske steteotaktiske indgreb med implantation af neurostimulatorer i nucleus subthalamicus (STN) til udvalgte patienter. Man afhjælper parkinsonsymptomer som rysten (tremor), stivhed (rigiditet) og

langsomhed (bradykinesi) og fjerne bivirkninger til medicinen; overbevægelser, on-off-perioder og fluktuationer (et meget svingende respons på medicin)

- Thalamotomi eller pallidotomi – afhjælper tremor for en tid
- Fysio/ergoterapi

Med behandling en normal livslængde, men tiltagende invaliditet med årene. De parkinsonistiske symptomer med årene bliver mere og mere behandlingsresistente med store svingninger i tilstanden, præget af såvel hyperkinesier som on-off-fænomener. Dementielle symptomer udvikles med årene hos 50 til 85%. Fordoblet dødelighed i forhold til baggrundsbefolkningen.

#### ANDRE SYGDOMME MED PARKINSONISTISKE SYMPTOMER

- *Toksisk induceret parkinsonisme* – MPTP (metylfenyltetrahydropyridin) et bistoif til heroin. Giver toksisk beskadigelse af substantia nigra. Akut svær kulilteforgiftning (hukommelsessvækkelse, gangataksi og urininkontinens). Forgiftning med mangan og kuldisulfid.
- *Parkinsonisme efter encephalitis* – encephalitis letargica i 1920 og 30'erne
- *Medikamentelt induceret parkinsonisme* – bivirkning til behandling med neuroleptika. Tilstanden udvikles gradvist efter ugers til års behandling og forsvinder igen efter 3-6 måneder efter seponering af medicin. Hvis neuroleptika er nødvendig, kan symptomerne modvirkes med antikolinergika eller amantadin.

#### CHOREA HUNTINGTON

Tilstanden er en sjælden kronisk progredierende familiær sygdom med autosomal dominant arvegang, oftest fuld penetrans, med choreatiske bevægelser og demens. Sygdommen skyldes en ustabil udvidet trinukleotidsekvens (CAG repeats) i et gen på kromosom 4, der koder for et protein kaldet huntingtin.

Ved chorea Huntington er der udtalt atrofi af corpus striatum samt lettere atrofi af cortex cerebri. GABAerge projektionsneuroner i corpus striatum går til grunde, mens interneuronerne er bevarede.

Symptomerne debuterer ofte i 30-45-årsalderen med psykisk ændret adfærd og karakteristiske, voldsomme kastende bevægelser (chorea). Senere i forløbet demens og psykotiske symptomer. Der er anticipation således at sygdommen starter tidligere i livet fra generation til generation.

De choreatiske eller atetotiske bevægelser karakteriseres af en vekslende uforudsigelig aktivering af forskellige muskelgrupper i kroppen. Bevægelserne er kastende, formålsløse, ufrivillige, uregelmæssige og mest udtalt distalt. Der kommer hyperkinetisk dysartri, grimassen og gangforstyrrelser. Efterhånden som de dementielle symptomer tiltager (kognitive problemer med ↓ hukommelses- & koncentrationsevne samt adfærdsforstyrrelser), bliver patienten apatisk, evt. inkontinent og urenlig med urin og afføring (miseriesprægede). Ingen apraksi eller agnosi. Bevaret sprogfunktion. Suicidium forekommer med ↑ frekvens. Øjenbevægelserne er hæmmede og sakkaderede.

Differentialdiagnostik:

- Encephalitis

- Senil chorea
- Chorea minor
- Tidlig parkinsonisme
- Wilsons sygdom
- Præsenil demens

Ingen kurativ behandling, kun symptomatisk behandling. Behandling er antidopaminerge neuroleptika som har en dæmpende effekt på ufrivillige bevægelser, men ændrer ikke forløbet. Lægemedler er f.eks. pimozid eller risperidon. Tetrabenazin, dopamindeleterende, er også effektiv. Amantadin og riluzole er en behandlingsmulighed til dæmpning af chorea. Clonazepam kan anvendes ved dystoni.

Sygdommen progredierer uafvendeligt med tiltagende demens og hjælpeløshed og kræver ophold på plejehjem. Patienterne kan efterhånden blive sengebundne og komplikationer i form af pneumoni og decubitus fører til fatal udgang efter 12-15 år.

#### ANDRE SYGDOMMEN MED BEVÆGELSEFORSTYRRELSER

- *Chorea minor* – encephalopati sekundært til febris rheumatica visende sig ved choreatiske bevægelser. Ses hos børn og unge. En periode med træthed og irritabilitet forudgået af de choreatiske bevægelser. Disse involverer hyppigst ansigt og hænderne. Bevægelserne kan være voldsomme, kastende og forhindre normal gang og normale armbevægelser, men kan også være små ryk, evt. kun af fingre. Psykiske symptomer med personlighedsforandring og evt. psykose. Behandlingen er neuroleptika for at dæmpe hyperkinesier. Forløbet er godartet med remission af symptomerne, men kan godt være langvarigt med risiko for recidiv
- *Senil chorea* – ved cerebrovaskulære lidelser, dehydrering eller spontan opstået. Sjælden tilstand hos ældre
- *Chorea acanthocytosis* – orofacial dyskinesi, choreatiske bevægelser, dystoni og tics. En sjælden komplikation til graviditet, og ophører efter få uger efter graviditet
- *Kernicterus* – neonatal hyperbilirubinæmi kan beskadige basalganglierne og føre til progredierende chorea og atetose, som udvikles i barndommen
- *Hemiballismus* – halvsidige ufrivillige, voldsomt kastende bevægelser (lokaliserede til de proksimale muskler og led, især i OE). Tilstanden opstår som følge af modsidigt infarkt i nucleus subthalamicus. Disse forsvinder igen efter få uger, men kan blive kroniske. Behandling neuroleptika, tetrabenazin.

#### DYSTONI

*Dystoni* – vedvarende muskelkontraktioner, som medfører abnorm kropsholdning og ofte groteske repetitive bevægelser. Skelnes mellem fokale dystoni med debut typisk i voksenalderen og idiopatisk og generaliseret dystoni med debut i barnealderen og hereditær.

*Akut medicininduceret dystoni* – kan optræde dage til uger efter behandling med neuroleptika og metoklopramid, og kan behandles med iv antikolinergikum f.eks. biperidin, evt. suppleret med et benzodiazepinpræparat. Den dystoniudløsende medicin skal seponeres.

*Tardiv dyskinesi* – ufrivillige bevægelser, udvikles efter længerevarende neuroleptika behandling. Især hos ældre og noget hyppigere hos kvinder. Hyperkinesier er stereotype og af choreatisk, evt. dyston karakter og ofte lokaliseret til ansigtet, til kæbe, tygge- og tungemuskulaturen, bukko-linguo-mastikatorisk (BLM) syndrom. De kan brede sig til resten af kroppen. Behandles med tetrabenazin eller neuroleptikum uden ekstrapyramidale bivirkninger, clozapin.

*Akatisi* er en anden form for tardiv dyskinesi bestående af tvangmæssig gang, hvor patienten uafslædigt må rejse sig og gå omkring. Forårsages af dopaminantagonister.

#### *Fokale dystonier*

- *Torticollis eller cervikal dystoni* er karakteriseret af spændinger og trækninger i halsmuskulaturen, som tvangmæssigt drejer hovedet til den ene side og ofte også giver hovedhældning og opadtrækning af skulderen. Skyldes ofte vedholdende kontraktion af den samsidige m. splenius og m. trapezius og den modsidige m. sternocleidomastoideus, men andre halsmuskler kan også være involveret
- *Blefarospasmer* – bilaterale ufrivillige sammentrækninger i m. orbicularis oculi. Kan udvikle sig til kraftig øjenlukning, som i perioder gør patienterne funktionelt blinde
- *Hemifaciale spasmer* – halvsidige, ufrivillige kontraktioner i ansigtet, kan skyldes kompression af n. facialis ved dens udtrædelsessted
- *Kranial dystoni* – starter omkring 30-70-årsalderen med blefarospasmer og dystone eller choreiforme bevægelser af ansigts-, kæbe-, tunge-, gane-, larynx-, nakke- og respirationsmuskler. Ses ikke sjældent som en psykofarmakaudløst tardiv dystoni
- *Skrivekrammer* – patienter der skriver for meget, kan få dystone spændinger i underarmsmuskulaturen, så en eller flere fingre knuges eller stritter ved skrivning

#### Behandling:

- En høj dosis antikolinergika (benzhexol) og et benzodiazepin (clonazepam) kan i nogle tilfælde afhjælpe symptomerne – generaliserede dystoni
- Baklofen – generaliserede dystoni
- Antiepileptika – generaliserede dystoni
- L-DOPA – generaliserede dystoni
- Den mest effektive behandling – injektioner af botulinum toksin direkte i musklen vejledt af elektromyografi. Behandlingen gentages hver 3. måned

## HEREDITÆRE ATAKSIER OG SYGDOMME I DET MOTORISKE NEURON

### SPINOCEREBELLAR ATAKSIER

Der kendes over 29 forskellige genlokaliseringer for spinocerebellar ataksi. Prævalensen er ca. 6/100.000/år.

Fænotypisk er der stor variation. 6 af de dominante arvelige spinocerebellar ataksi typer er forårsaget af et abnormt forlænget instabilt trinukleotid repeat (CAG repeat). Forlængelserne forårsager defekte proteinprodukter indeholdende en forlænget polyglutaminsekvens, der kan være toksisk for neuronerne.

Symptomernes sværhedsgrad og art afhænger af graden af forlængelse. Sygdommen opstår tidligere og forværres hos næste generation. Yderligere forlængelsen af repeatet synes at være størst hvis sygdommen arves fra faderen.

Der ses degeneration af cerebellum, i hjernestammen og i medulla spinalis, især i bagstrengene og de spinocerebellare baner.

Symptomer:

- *Spinalt dominerende – Friedreichs ataksi*, autosomt recessivt arvelig med prævalens 2/100.000. Mutation på kromosom 9 med ↑ repetition af GAA. Anticipation ses ikke, selvom sværhedsgrad er korreleret med antallet af repetitioner.

Symptomer – cerebellar og sensorisk ataksi med påvirket vibrations- og stillingssans, og positiv Rombergs prøve, dvs. overvejende bagstrengssymptomerne. Benene afficeres tidligere end arme. Senereflekserne forsvinder. Ekstensive plantarreflekser. Hulfod. Kyfoskoliose. Hypertrofisk kardiomyopai. Med tiden kraftnedsættelse, tiltagende symptomer fra hjernestammen f.eks. dysartri. Nystagmus. Diabetes mellitus pga. glukose tolerance. Senere påvirkning af respiration og hjerneinsufficiens. Kørestol efter ca. 14 år.

- *Cerebellart dominerede* – dominant arvegang. Usikker bredsporet gang, ukoordinerede, kluntede arm- og håndbevægelser, dysmetri og dysartri. Symptomer på affektion af de supranukleære motoriske baner. Hypo- som hyperrefleksi. Trunkulær instabilitet. Opbrudte øjenfølgebevægelser samt påvirkede saccader.

Foruden ovennævnte symptomer: oftalmoplegi eller langsomme sakkader, optikusatrofi, retinitis pigmentosa, demens, spasticitet og perifer neuropati. Myoclonus. I enkelte tilfælde chorea. Alder typisk 30-40 år.

Undersøgelser:

- MR-skanning – atrofi af cerebellum og pons
- Neurofysiologisk undersøgelse
- EKG – hypertrofisk kardiomyopai
- Røngten af columna – skoliose

Differentialdiagnoser:

- Cerebellar tumorer
- Wilsons sygdom

- Alkoholisk cerebellar degeneration
- Multipel sklerose
- B12-vitamin mangel
- Paraneuroplastisk cerebellar degeneration ved maligne sygdomme
- Metabolisk betingede ataksier
- Sensorisk polyneuropati

Der er ingen behandling. Symptomatisk behandling ved smerter, spasticitet, dysfagi eller oftalmoplegi samt fysioterapi og ergoterapi. Middeloverlevelsestid 30-35 år.

### AMYOTROFISK LATERAL SKLEROSE (ALS)

ALS er en sygdom karakteriseret ved progredierende degeneration af motoriske forholdsceller i medulla spinalis, hjernestammen og cortex med ledsagende degeneration af de kortikospinale baner og perifere motoriske nervefibre. Sygdommen skyldes derfor en kombination af supra- og infranukleær symptomer med varierende grad af spasticitet, muskelsvækkelse og muskelatrofi, som danner grundlag for de diagnostiske kriterier.

Mænd angribes hyppigere, hyppigt i 55-65-årsalderen, 5% før 30-års alderen. Incidens 1-3/100.000/år.

Selve årsagen kendes ikke, men menes at være multifaktorielt. Der er påvist forskellige SOD1 mutationer, som oftest resulterer i autosomal dominant amyotrofisk lateral sklerose, men recessiv arvegang er også beskrevet. Der er også beskrevet andre mutationer, mitokondrielt dysfunktion, mangel på neurotrofiske faktorer eller oxidativt stress og ↑ apoptose. Overaktivitet af den eksitoriske neurotransmitter glutamat er en vigtig faktor for degeneration af det motoriske neuron.

Der ses tab af store motoriske forhornsceller i medulla spinalis og af store pyramidalceller i hjernestammens motoriske kerner (III, IV, VI), af Betz celler og store pyramidalceller i lag V i cortex. Kernen sakralt i medulla spinalis (Onufs kerne) som innerverer blære og analsfinkteren afficeres ikke, og inkontinens optræder ikke. Sjældnere ses degenerative forandringer i sensoriske fibre.

Symptomer kommer snigende:

- ↓ Muskelkraft
- Gangbesvær
- Muskelkramper & -ømhed
- Muskeluro – fascikulationer
- Tale- & synkebesvær
- Lettere og ukarakteristiske føleforstyrrelser

Kliniske fund:

- Den almindeligste form – distal kraftnedsættelse og muskelatrofi i de små håndmuskler, herefter spredning til resten af kroppen

- Kraftnedsættelse af tale-, tygge- & synkemuskulatur
- Senere i forløbet: affektion af respirationsmusklerne med insufficient hoftekræft og ↓ vitalkapacitet
- Senereflekser hyperaktive, normale eller afsvækkede afhængigt af om supra- eller infranukleær affektion er overvejende
- Ekstensive plantarreflekser
- Den bulbære form: tungen atrofi med indskrænket bevægelighed, talen dysartrisk (slap eller spastisk) og ganesejlet paretisk. Senere synkebesvær, dermed savlen
- Primær lateralesklerose – supranukleære parese med spasticitet, hyperaktive reflekser uden muskelatrofi
- Fascikulationer i tunge, ekstremiteters og truncusmuskulatur – kan være uden relation til ALS
- Hos nogle frontalt præget demens
- Pseudobulbær affektion – ukontrolleret tvangsgråd eller tvangslatter
- Spinal form med spinal muskelstrofi – affektion af forhornscellerne i medulla spinalis
- De sensoriske funktioner normale

Kombination af fascikulationer, atrofi, kraftnedsættelsen og evt. ekstensive plantarreflekser tyder stærkt på ALS

#### Parakliniske undersøgelser

EMG – udbredte neurogene forandringer med denervation, reinnervation og fascikulationer i mindst 3 ekstremiteter og/eller tungemuskulatur. ↑ Amplitude og varighed af aktionspotentialerne kombineret med normal perifer nerveledningshastighed

- MEP – spredte forandringer i CNS og i perifere nerver
- MR-skanning – atrofi af cerebrum og medulla

#### Differentialdiagnoser:

- Udbredt kraftnedsættelse
- Motorisk polyneuropati
- Dystrophia musculorum progressiva
- Osteochondrotisk myelopati
- Cervikal og lumbal radiculopati
- Spinal muskelatrofi
- Bulbospinale muskelatrofi (Kennedys syndrom) – kønsbundet recessivt arvelig. Debut i 30-50-årsalderen med gradvis muskelatrofi og kraftnedsættelse samt fascikulationer i bulbært (facialis, synkefunktion, taleforstyrrelser) og spinalt innerverede muskler. Tremor, men ingen/ringe sensoriske symptomer. Dybe reflekser er afsvækkede/manglende. Ses kun hos mænd. Reduceret fertilitet, testisatrofi og gynækomasti.

Sygdommen er jævnt progredierende, ofte med hurtigt fatalt forløb i løbet af 3 år. Der er ingen kausal behandling, men behandling med glutamatfrigørelse-inhibitoren riluzole har en kortere livsforlængende virkning. Ellers symptomatisk behandling af smerter, spytflåd, spasticitet og søvnproblemer. Fysioterapi for vedligeholdelse af muskelfunktion. Ernæringsterapi. Hjælpemidler og hensigtsmæssige forandringer i hjemmet. Non-invasiv respirationsunderstøttende behandling ved respirationsinsufficiens.

---

## NERVESYSTEMETS INFEKTIONER

### PYOGENE INFEKTIONER

Pyogene infektioner kan stamme fra:

- Led i en systemisk infektion
- Direkte fra inficerede kranielle strukturer:
  - Mellemøret
  - Paranasale sinus
  - Gennem defekter i basis cranii
- Iatrogen:
  - Epiduralkateter
  - CSV-shunt
  - Lumbalpunktur
  - Operative indgreb

Bakterier der forårsager pyogene infektioner i CNS:

- Meningokokker
- Pneumokokker
- Stafylokokker
- Listeria monocytogenes
- Gramnegative stave f.eks. E. coli
- Haemophilus Influenzae B – forårsaget meningitis, forsvundet efter indførelsen af Haemophilus Influenzae B-vaccination

### AKUT PURULENT MENINGITIS

Bakterierne inficerer subaraknoidalrummet ad forskellige veje. Forskellige bakterier rammer forskellige aldersgrupper:

- E. coli – spædbørn
- H. Influenzae – børn < 6 år
- Meningokokker – børn og yngre voksne
- Pneumokokker – ældre
- Listeria – nyfødte og ældre svækkede (alkoholisme, malign sygdom, immunosuppression)

Infektionen sætter den proinflammatoriske immunologiske kaskade (komplementaktivering cytokiner) i gang, og denne kaskade er i sig selv hovedansvarlig for den både cytotoxiske og vasogene vævsskade med ødem. Det inflammatoriske eksudat i subaraknoidalrummet påvirker karrene og medfører risiko for tromboserende vaskulitis, karspasmer og sekundære infarkter. Inflammationen medfører også defekt af blod-CSV-barrieren, og dette fører til ↑ spinal-protein. Det cellulære debris kan kompromittere likvorresorptionen og ↑ ICP med risiko for cerebral herniering.

Symptomer:



- ↑ Feber
- Hovedpine
- Rygsmerter
- Lysskyhed
- Påvirket bevidsthedsplan
- Septisk shock
- Epileptiske anfald
- Petekkier og blødninger i huden, slimhinder og indre organer – meningokokker
- Hemiparese – pneumokokker
- Nakke-rygstivhed med Kernigs tegn (modstand mod ekstension af knæet med benet flekteret i hoften)
- Brudzinskis tegn (reflektorisk fleksion i knæene ved undersøgelse for nakkestivhed)
- Stasepupil – sjælden, oftamaskopi ej krav før lumbalpunkturen

#### Undersøgelser:

- Lumbalpunktur:
  - Cerebrospinalvæske:
    - Leukocytose > 1000/μl, polymorfkernede leukocytter, senere mononukleære leukocytter
    - Mikroskopi af bakterier
    - ↑ Protein
    - ↓ Glukose
- Bloddyrkning – meget vigtig, især hvis lumbalpunkturen må skydes

#### Behandling:

- Antibiotisk behandling – ceftriaxon 4 g x 1 og ampicillin 2 g x 6 dgl.  
Behandlingen justeres senere afhængigt af resultatets svar på dyrkning og resistensbestemmelse
- Steroidbehandling – mindsker ødemdannelse. Effekten kun påvist ved meningokokmeningitis og H. influenza-meningitis
- Evt. hydrocephalus – anlæggelse af ekstern ventrikeldræn eller shuntanlæggelse efter kontrol af infektion
- Epileptiske anfald - antiepileptika

### HJERNEABSCES

Sekundær til en infektion et andet sted i organismen, ved penetrerende kranielæsioner, ved likvoren eller som følge af en intrakraniell operation.

Infektionen kan f.eks. komme fra mellemøret, mastoidet eller til de paranasale sinus, specielt sinus sphenoidalis og etmoidalis, som derefter spreder sig til CNS. Kan også opstå metastatisk ved hæmatogen spredning f.eks. ved endocarditis, pneumoni, tandinfektioner, diverticulitis og osteomyelitis. Hos immun-inkompetente patienter kan abscesser forårsages af opportunistiske agenser som toxoplasmose, Nocardia og Aspergillus. Den hyppigste lokalisation er temporal eller frontallappen.

---

Symptomer:

- Feber
- Hovedpine
- ↑ ICP
- Kvalme
- Opkastninger
- Bevidsthedspåvirkning
- Kognitive forstyrrelser
- Afhængigt af lokalisation:
  - Epileptiske anfald
  - Neurologiske anfald

Hvis en absces perforerer til subarachnoidalrummet eller ventrikelsystem, kan det resultere i en pludselig, fulminant meningitis med mortalitet > 80% og ventrikulitis.

Undersøgelser:

- CT/MR-skanning med iv. kontrast – ses typisk et hypodens område med ødem, efter dage til uger udvikles til randopladning efter kontrastindgift svarende til abscessens kapsel.
- Diffusion weighted image (DWI) og apparent diffusion coefficient (ADC) for at adskille infektion og infarkt fra tumor og metastase
- Spinalvæske – < 100 leukocytter per mm<sup>3</sup> – lumbalpunktur er kontraindiceret ved klinisk mistanke om absces pga. risiko for inkarceration
- Andre undersøgelser for at spore det primære fokus:
  - Røntgenundersøgelse af thorax
  - Otologisk undersøgelse
  - Ortopanoptagelse af tænderne
  - Ekkokardiografi
  - Ultralyd af abdomen
  - Leukocyt- og knoglescintigrafi
  - Helkrops FDG (flour-deoxyglukose)-PET-skanning

Differentialdiagnostik – hjernemetastaser eller primær hjernetumor

Behandling:

- Antibiotisk behandling ved beskedne rumopfyldende abscesser
  - Bredspektrat antibiotika: Cefalosporin og metronidazol
  - Svampeinfektioner – antimykotika (amphotericin B)
  - Toxoplasmose – sulfadiazinbehandling
- Kirurgisk behandling – punktur/drænage

---

En purulent ansamling mellem dura og arachnoidea. Infektionen udgår fra bihuler eller mellemøret. Kan også være en komplikation til purulent meningitis, infektiøs sinustrombose, kraniotomi, pneumoni, endocarditis eller anden septikæmi

Symptomer:

- Utilpashed
- Feber
- Hovedpine
- Lateraliserede symptomer (fokale epileptiske anfald, hemiparese)
- Tiltagende bevidsthedspåvirkning
- Nakkestivhed

Differentialdiagnoser:

- Encephalitis
- Purulent meningitis
- Sinustrombose

Behandling:

- Akut operativ evakuering ved bevidsthedspåvirkning
- Intensiv antibiotisk behandling
- Alene antibiotisk behandling uden bevidsthedspåvirkning

### EPIDURAL ABSCESES

Ved osteomyelitis i kranieknoglerne, f.eks. efter operation. Spinal epidural absces er sjælden, og hyppig iatrogen i forbindelse med epidural kateter. Desuden narkotikamisbrug og diabetes

Kranielt affektion er domineret af lokal infektion i theca cranii. Ved spinal affektion er der risiko for progredierende spinalt tværsnitssyndrom, enten pga. kompression af medulla eller af cauda equina.

Symptomer og objektiv:

- Feber
- Stærke rygsmerter
- Udtalt ømhed ved perkussion af processus spinosi over abscessen

Behandling:

- Kranial epidural absces: antibiotika og evt. operativ behandling
- Spinal epidural absces: antibiotika og akut operativ evakuering af abscessen med dekompression af medulla spinalis eller cauda equina

### INFEKTIØS INTRAKRANIEL TROMBOPHLEBITIS

---

Skyldes infektion i mellemøret, i mastoidet, i sinus sphenoidalis eller i sinus frontalis.

Symptomer:

- Symptomer på otitis media eller sinusitis
- Tiltagende hovedpine over dage til uger
- Påvirket almentilstand og feber
- Påvirket bevidsthed med konfusion og kramper
- Undertiden stasepapil
- Fokale udfald pga. venøse infarkter i de områder af hjernen, som dræneres af den tromboserende sinus
  - Afasi
  - Hemiparese
  - Epileptiske anfald

*Foramen jugulare syndrom* – ved spredning af infektionen i vena jugularis, kan der komme udfald fra 9-11. kranienerve

*Sinus cavernosus syndrom* – smerter og protrusion svarende til øjet og ødem af øjenomgivelserne. Vener i retina bliver dilaterede, og senere ses også retinale hæmoragier. Der kan være udfald fra de nerver, som løber gennem sinus cavernosus: 3., 4., 5. (gren 1) og 6. kranienerve samt sympaticus til øjet.

Undersøgelser:

- MR-skanning
- MR-venografi – fremstiller tydelig trombomasserne i de venøse sinus
- CT-skanning uden kontrast – hyperdens svarende til tromben (hyperdense sinus sign) f.eks. i sinus transversus eller sinus rectus
- CT-skanning med kontrast – empty delta tegn, fordi tromben fortrænger kontrasten i sinus confluens eller i sinus sagittalis
- ↑ D-dimer

Behandling:

- Antibiotika
- Sanering af det primære fokus
- Antikoagulationsbehandling

### ASEPTISK INTRAKRANIEL SINUSTROMBOSE

Den venøse afløbshindring og stase, dog uden infektionstegn.

Symptomer:

- ↑ ICP
- Stasepupiller

Tilstande, hvor der er risiko for ↑ trombosetendens:

- Graviditet
- Puerperium
- P-piller
- Mutation i Leyden faktor V
- Prothrombingenet
- Protein C & S-mangel
- Hyperchromocysteinæmi
- Cardiolipin antistofsyndrom
- Adipositas

Fundene ligner som beskrevet under den infektiøse tromboflebitis.

Behandling:

- Initial heparinisering
- Antikoagulation i 3-6 måneder evt. livsvarigt
- Bevidsthedspåvirkning pga. sinus trombose – endovaskulært med regional trombolyse og trombektomi

### KRONISK MENINGITIS

- *Tuberkulose i CNS* – hos børn og ældre svækkede individer (alkoholisme, diabetes mellitus, malign sygdom, steroidterapi). 4-6 tilfælde, men ↑ hyppighed forventes pga. indvandring.

Symptomer: hovedpine, febrilia, uspecifik almen sygdomsforfølelse, væggtab og senere adfærdssændring og bevidsthedspåvirkning, kranienervepareser (abducens og facialis), hydrocephalus med ↑ ICP og infarkter som følge af tromboserende vasculitis i karrene i subaraknoidalrummet. Medullært tværsnitssyndrom og cauda equina syndrom som et led i en myelomeningoradikulitis, og en sekundær absces.

CSV: lymfocytær pleocytose (< 1000 leukocytter/μl), ↑ spinalprotein (5-10 g/l), ↓ glukose < 0,3.

Behandling: isoniazid, rifampicin, ethambutol og pyrazinamid i 12 måneder

- *Neuroborreliose* – 150 tilfælde/år. Forårsaget af spirokæten *Borrelia burgdorferi*, som overføres ved skovflåtbid. *Borrelia burgdorferi* arter har forskellig organotropisme. I Europa er det *Borrelia Garinii*, der er ansvarlig for neuroborreliose.

Symptomer:

- *Primærstadiet*: erythema migrans. Dette er velafgrænset, homogent, størrelsevariation 5-50 cm. Ej dermatomafgrænset og ingen vesikler modsat zosterudslæt. Samtidig hovedpine, feber, led- og muskelsmerter. Erytemet kan forsvinde efter nogle uger, 10% videre til neuroborreliose.
- *Sekundærstadiet*: dissemineret til CNS via hæmatogen eller transneuralt spredning. Neuroborreliose debuterer typisk 2-4 uger og senest 5-6 måneder efter erytemet.

Symptomer: radikulære smerter (lokaliseret til ryggen, mellem skulderbladene og i nakken), pareser. Svære brændende zosterlignende, vandrende smerter aksialt i ryggen, mellem skulderbladene og i nakken. Natlig forværring af smerterne samt kutane dys- & hyperæstesier. Unilateral eller bilateral

facialisparese (50%), unilateral eller bilateral abducensparese (5%) og oculomotoriusparese (1-2%). Udelukkende ekstremitetspareser forekommer hos 15% af patienterne med eller uden kranienervpåvirkning samt arefleksi svarende til de paretiske muskler.

5% kliniske tegn på CNS-affektion i form af myelitis med bl.a. sphincterforstyrrelser og abnorm plantarrefleks. Kramper, ataksi, hukommelsesbesvær og akut encephalitis kan forekomme.

Hos børn: hovedpine, feber, væggtab og nakkestivhed samt perifer facialisparese (30%)

- *Tertiærstadiet*: kontinuerlig sygdomsaktivitet med parenkymatøs CNS-affektion og vedvarende CSF-inflammation i > 6 måneder. Der ses en kronisk progressiv encephalomyelitis med en langsomt progredierende supranukleær para- eller tetraparese med gangataksi. Meningovaskulær affektion med infarkter. Derudover perceptivt høretab, moderat demens og som regel ledsagende almensymptomer med hovedpine.

Parakliniske undersøgelser:

- Lumbalpunktur – lymfocytær pleocytose 100-300 celler/ul og ↑ spinalprotein, ↑ IgG-indeks og forekomst af oligoklonalt IgG
- Påvisning af Borrelia-specifikke antistoffer i seum og spinalvæske – påviselig efter 2 uger hos 85%, og hos alle efter 2 måneder
- EMG og nerveledningsundersøgelser ved perifere pareser – tegn på axonal neuropati
- CT/MR-scanning – hvid-substans forandringer, lakunære infarkter eller meningeal opladning

Behandlingen er G-penicillin 20 mio. enheder og ceftriaxon 2 g dgl. i 10-14 dage eller doxycyklin 400 mg den første dag og derefter 200 mg dgl.

- *Neurosyfilis* – skyldes en infektion en spirokæten *Treponema pallidum* og kan ubehandlet forløbe i 3 stadier:
  - *Primær infektion (chankar)*: medfører en lymfocytær (25%), oftest asymptomatisk meningitis med meningeal inflammation og fibrose, vaskulære infiltration med fibrose og forsnævring af karrene og evt. trombosering samt parenkymatøse granulomer (gummata) i hjerne og rygmarv. Efter måneder til års latens tid overgår til symptomatisk syfilitisk meningitis eller forsvinde spontant.
  - *Sekundærstadiet*: syfilitisk meningitis medfører hovedpine, kranienerveaffektion (lammelse (n. abducens, facialis og acusticus), konfusion, kramper samt evt. ↑ ICP. Ingen feber eller nakkestive.
  - *Tertiærstadiet*: meningovaskulær syfilis, dementia paralytica eller tabes dorsalis. Viser sig ved gentagne infarkter, især i a. cerebri posterior gebetet. Dementia paralytica optræder efter en latenstid på op til 15 år med symptomer på en progredierende demens, ledsaget af tremor, dysartri, epilepsi, hyperaktive senereflekser og ekstensive plantarreflekser. Tabes dorsalis er en myelopati med symptomer fra det sensoriske system: lancinerende smerter (knivskarpe, kortvarige og stærk generende), paræstesier, typisk sensorisk ataksi med gangataksi, afficeret vibrations- og stillingssans (ses næsten aldrig i dag).

Spinalvæske:

- ↑ Monocytære celler, typisk 10-500/mikroliter
- ↑ Protein
- ↑ IgG-indeks og oligoklonalt IgG
- ↓ Glukose

- Positive immunologiske test: Wassermanns reaktion (WR, VDRL), Automated Reagin test (ART), Antiflagel IgG eller IgM (AF-M eller AF-G) (især den positiv) eller Fluorescent Treponemal Antibody-absorption test (FTA-ABS) (især den positiv).

Behandlingen er penicillin 20 mio. enheder eller ceftriaxon 2 g i 14 dage. Steroider for at undgå en alvorlig Jarisch-Herxheimer-reaktion med ↑ feber og forværring af neurologiske deficit

### AKUTTE VIRALE INFEKTIONER

Virus når CNS fra blodet via de cerebrale kapillærer, plexus choroideus, retrogradt gennem de perifere nerver (specielt rabies og herpes vira) samt muligvis gennem næseslimhinden langs fila olfactoria.

- *Poliomyelitis* – en infektion med poliovirus, men også coxsackie- og ECHO-virus kan i sjældne tilfælde fremkalde lignende symptomer. Sygdommen viser sig ved tegn på aseptisk meningitis og/eller nukleære slappe asymmetriske pareser. Efter nogle år (10 år) oplever nogle patienter på ny forværring med tiltagende kraftsvækkelse. Der ses distal degeneration af de forstørrede post-polio motoriske enheder, hvor aldring og overanvendelse af muskler kan spille en rolle.
- *Viral meningitis* – det kan være enterovirus (coxsackie, ECHO, polio), herpes simplex virus-2, adenovirus, influenzavirus, HIV, cytomegalovirus, arbovirus med flere.  
Symptomer: almen utilpashed, hovedpine, feber, meningeale symptomer (kvalme, opkastning, kraftig hovedpine, nakke-rygstivhed). Afhængig af agens ledsagende eller forudgående luftvejssymptomer, gastroenteritis, eksantem, genital herpes og lymfadenitis.  
Behandlingen er symptomatisk, ved herpes simplex gives aciclovir iv.
- *Akut encephalitis* – kan opstå som følge af infektion med herpes simplex virus-1, enterovirus (coxsackie, ECHO, polio) og arbovirus (tick-borne encephalitis (TBE), japansk B-encephalitis, West-Nile fever).
- *Herpes simplex virus-1 encephalitis* – skyldes herpes simplex virus-1, der giver en fokal encephalitis med prædilektion til de inferomediale dele af temporal- og frontallapperne. Der indtræder intens immunologisk medieret vævsskade med ødem, petekkiale blødninger og nekrosedannelse, og denne lokalisation forklarer de typiske senfølger (amnestisk syndrom).  
Symptomerne: begynder med 1 til 3 dages influenzalignende prodromalsymptomer, hovedfeter tilstanden hurtigt bliver præget af cerebrale symptomer. Patienterne er højfebrile, har tiltagende hovedpine og lysskyhed, udvikler tiltagende konfusion, adfærds- og bevidsthedspåvirkning, epileptiske anfald og evt. hemiparese og afasi. Nakke-stivhed er oftest mindre udtalt og kan mangle helt.  
Behandling: aciclovir 10 mg/kg x 3 dgl. i 14 dage. Der er ikke vist effekt af adjuverende steroidbehandling. Trods behandling får > 50% af de overlevende sequelae, især svær amnestisk dysfunktion, hemiparese, afasi og epilepsi.
- *Arbovirus encephalitis* – forårsages af Tick-borne encephalitis (Frühjahr-Sommer meningoencephalitis).

Symptomer: debuterer subakut med influenzalignende symptomer, og hos 25% ses aseptisk meningitis, meningoencephalitis og meningomyelo-radiculitis (giver et karakteristisk billede med blandet supra- og infranukleær parese af en eller begge overekstremiteter).

Behandling: symptomatisk. Kan forebygges med vaccination.

- *Herpes zoster-radiculitis* – smitten sker ofte i barndommen i forbindelse med skoldkopper (variceller), hvorefter zostervirus befinder sig latent i de sensoriske ganglieceller og siden kan reaktiveres (ganglionitis) og fremkalde zosterudbrud (helvedesild). Reaktivering sker hyppigere hos ældre og immunsvækkede. Ved zoster ganglionitis kan der i dorsale rodganglier og kranienerveganglier opstå svær inflammation med nekrose. Zostervirus kan ascendere kranielt via den bageste nerverod og medføre segmental myelitis, der rammer forhornscellerne og de forreste rødder, medførende en segmental parese. I det relevante dermatom udvikles et vesikulært eksantem, som indeholder viruspartikler.

Symptomer: kløe, prikkende og brændende fornemmelse eller smerter i et eller flere dermatomer. Almen utilpashed, hovedpine og feber. Efter nogle dage vesikulært udslæt. Der kan være persisterende smerter i området med ↓ sensibilitet, hvilket kaldes anæsthesia dolorosa

Behandling: valaciclovir per oralt. Behandlingen er virostatisk, og kun effektiv i virusreplikationsfasen, hvilket vil sige tidligt i forløbet. Rettidig behandling hos ældre nedsætter risiko for udviklingen af postherpetisk neuralgi. Smerterne i det akutte forløb kan ofte behandles effektivt med analgetika, mens de kroniske persisterende smerter er vanskelige at behandle.

### KRONISKE VIRALE INFEKTIONER

- *HIV (human immunodeficiency virus)* – virus overføres seksuelt eller via blod og kan tramitteres fra mor til barn under graviditeten. HIV er et RNA-virus hørende til retrovirusfamilien. De primære målceller er CD4+ T-lymfocytter, makrofager, blandt andet mikro-glia og dendritiske celler. Ved primærinfektionen sker der en virus-replikation i de regionale lymfeknuder og derefter en disseminering ved en kraftig viræmi. HIV udviser neurotropi, hvorfor neurologiske manifestationer er hyppigt, især sent i forløbet.

I forbindelse med primærinfektionen vil ca. 5% frembyde tegn på en aseptisk meningitis, sjældnere en meningoencephalitis. Kan ikke skelnes fra en anden viral meningitis. Ved stigende meningitis ses en række AIDS-relaterede neurologiske tilstande:

- *AIDS dementia complex eller HIV-encefalopati* – tilstanden progredierer snigende med subkotal demens omfattende ↓ psykomotorisk tempo, hukommelses- og koncentrationsbesvær og apati, og efterhånden optræder der motoriske symptomer f.eks. koordination- og gangsforstyrrelse, pareser.
- *HIV-myelopati* – symptombilledet med ataksi og specificitet. Er næsten forsvundet efter indtroduktion af HAART. Patoanatomisk findes der demyeliniserende læsioner i medulla spinalis med vakuolære og spongiforme forandringer, fortrinsvis i side- og bagstreng.
- *HIV-neuropati* – Guillain-Barre- eller CIDP-lignende forløb. Hyppigst er en perifer symmetrisk demyeliniserende neuropati. Der kan også ses en vaskulitis betinget mononeuritis multiplex.

Behandling: nukleosidanaloger, revers transskriptase hæmmere og HIV specifikke proteasehæmmere, som forhindrer funktional modning af virus.



### PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI

Infektionen skyldes et papova-virus (JC-virus), der er ubiquitært forekommende. Reaktivering sker hos patienter med svækkede cellulær immunitet medførende hæmatogen spredning til CNS, hvor oligodendrocytterne selektivt inficeres. Patoanatomisk påvises multiple foci med demyelinisering i hemisfærernes hvide substans.

Symptomerne er varierende og multifokale: mentale ændringer, kramper, hemiparese, synsfeltudfald, demens, og i fremskredne tilfælde coma. Sygdommen progredierer hurtigt og medfører mors i løbet af få måneder.

Der findes ingen specifik behandling. Behandling med cidofovir, en antiviral behandling mod cytomegalovirus, har effekt. Den forbedrede anti-retrovirale terapi ved HIV kan forlænge overlevelsen hos HIV-patienter med PML.

## NEUROMUSKULÆRE TRANSMISSIONSDEFEKTER

Det drejer sig om blokering af transmissionen af impulser fra den motoriske nerve til muskelcellen.

Af sygdomme er der:

- Myastenia gravis – antistofdannelse mod acetylcholinreceptoren
- Myastent syndrom – Eaton-Lamberts syndrom, ↓ frigørelsen af acetylcholin
- Botulisme (pølseforgiftning) – botulinumtoxin blokerer den neuromuskulære transmission

### MYASTHENIA GRAVIS

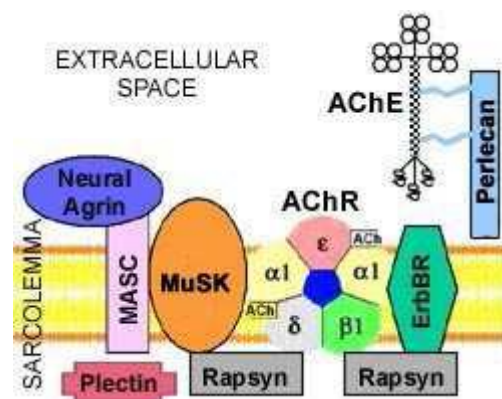
En autoimmun sygdom rettet mod acetylcholinreceptorerne i den motoriske endeplade og klinisk karakteriseret af kraftnedsættelse og hurtig udtrætning.

Incidens: 20 tilfælde/100.000/år. Prævalens ca. 400 personer/DK

Debut alder med bimodalt mønster:

Aldersgruppen 20-40 år: flest kvinder med ↑ ophobning af HLA-A8, B3 og DRw3

Aldersgruppen 60-85 år: flest mænd med ↑ A3, HLA B7 og DRw2.



Sygdommen skyldes et autoimmunt angreb på den motoriske endeplade, hvor IgG og komplement bindes til acetylcholinreceptoren og medfører nedbrydning og degeneration af endepladen. Receptorerne nydannes kontinuerligt, men over tid falder antallet af funktionsdygtige receptorer alligevel, specielt ved underbehandling af patienterne. Den normale receptorkapacitet minimeres derved, og det betyder, at flere og flere endeplader ved nervestimulation ikke depolariseres under tærsklen. Det resulterer i aftagende muskelkraft og aktionspotentialer. Hos nogle patienter uden acetylcholinreceptorantistof ses antistoffer mod muskel specifik tyrosinkinase (anti-MuSK, især bulbær affektion). De er primært yngre kvinder og mindre modtagelige for behandling med acetylcholinesterasehæmmer.

Årsager til antistofdannelsen:

- Forandringer i thymus – hyperplasi af thymus (65%), thymom (10%) – her rammes ikke kun acetylcholinreceptorerne, men også andre komponenter af muskelceller
- Neonatal myasteni – hos 15% af børn født af mødre med myastenia gravis. Børnene hypotone. Behandling med acetylcholinesterasehæmmer. Symptomerne svinder spontant i løbet af uger til måneder. Uden recidiv
- Behandling med D-penicillamin – bruges til reumatoid arthritis. Kan inducere antistofdannelse og dermed myastenia, oftest af de okulære muskler. Symptomerne remitterer efter seponering
- Hyperthyroidisme

Symptomer og fund – kraftnedsættelse, som forværres eller opstår ved gentagne kontraktioner, som bedres igen efter hvile. Symptomerne debuterer ofte i musklerne i og omkring øjne, ansigt, kæbe, svælg og hals:

- Okulære symptomer (50%) – ptose, dobbeltsyn om aftenen. Sekundært til svaghed i de ekstraokulære muskler eller levetor palpebra
  - Ofte asymmetrisk, men også bilateral
  - Pupiller er normale
- Bulbære symptomer:
  - Dysartri
  - Dysfagi
  - Svag tyggekraft
  - Reduceret ansigtsmimik
  - Snerrende udseende ved forsøg på smil
  - Problemer med at holde hovedet oprejst (drop-head)
- Træthed i ekstremiteter og udtrætningstendens, mest udtalt proksimalt over skulderbælte og hofter – induceres ved repetitiv muskelkontraktion eller forlænget tetanisk kontraktion
  - Proximal > distal
  - Arm > ben – besvær med at arbejde med armene over hovedet f.eks. at nå overskabe eller tørre hår
  - Symmetrisk
  - Udvalgte områder: nakken (posterior) dropped head, triceps, quadiceps
- Affektion af truncusmuskulaturen, ↓ vitalkapacitet og evt. respirationsbesvær
  - Skyldes diafragmal eller interkostal muskelsvaghed/udtrætning
- De autonome, senereflekser og sensoriske funktioner ikke afficeret

Progression er normalt langsomt over uger eller måneder.

Forværrende faktorer:

*Myasten krise* er en pludselig alvorlig symptomforværring som følge af underbehandling, infektion (hyppigste årsag), medicin (aminoglykosider, betablokkere, makrolider, calciumkanal-blokkere og  $\alpha$ -interferon) eller iatrogene faktorer. Patienterne udvikler respirationsinsufficiens og skal indlægges til behandling, evt. assisteret ventilation. Edrofoniumtesten er her til stor hjælp (en og kun en iv dosis på 2 mg). Ved myasten krise bedres symptomerne efter edrofonium, og dosis af acetylcholinesterase-inhibitor kan ↑.

Overbehandling minder om *kolinerg krise*, og behandles helt anderledes. Her forstås en hurtig forværring af tilstanden, som følge af en depolariseringsblokade af den neuromuskulære transmission ved overbehandling med acetylcholinesterase-hæmmere. Dette ses efter ↑ af dosis.

Den myastene krise klinisk er vanskelig at skelne fra den kolinerge. Ved kolinerg krise ses ingen bedring eller symptomerne forværres ved iv. edrofonium.

Klinisk test:

- Strakt arm test (på tid) – abduktion 90° bilateralt i skulderne i 2 min (kraften i m. deltoideus). Testen er positiv, hvis patienten enten ikke kan holde armene abduceret til 90° til tiden, eller har kraftnedsættelse i deltoideus-musklen
- Okulær test (Jollys prøve) til undersøgelse af ptose og øjenbevægelser – vedvarende opad blik (på tid 1 minut) og diplopi ved sideblik i 15-30 sek

- Tesilon test ved manifest symptomer – 2 mg stigende til 10 mg edrofonium iv (acetylcholinesteraseinhibitor med 5-10 min's virkning) → ved bedring af symptomerne sandsynliggøres diagnosen myastenidiagnosen. Ved testen vurderes muskelkraft og udtrætning. Man skal desuden være klar med iv atropin i tilfælde med muskarinbivirkninger

Parakliniske undersøgelser:

- Blodprøve med påvisning af acetylcholinreceptorantistoffer – 90% med generaliseret myasteni og 50% med okulære symptomer
- CT-skanning af thorax – vurdering af thymus' størrelse og evt. forekomst af thymomer
- Repetitiv stimulation og/eller single-fiber-EMG – påvisning af defekt neuromuskulær transmission
- Udredning for andre fokale læsioner – især ved unilateral fund:
  - Oculomotorius parese
  - Abducensparese
  - Internukleær oftalmoplegi

Behandling:

- Acetylcholinesterase-hæmmere:
  - Pyridostigmin (Mestinon® 60-180 mg po x 2-4) – virkningen efter po indgift indtræder i løbet af ca. ½ time, maks efter 1-2 timer og klinger af i løbet af de næste 2-4 timer
  - Neostigmin (Neostigmin® 0,25-1,00 mg im/sc x 1-4)

Bivirkningerne skyldes aktivering af det autonome nervesystem med ↑ tarmaktivitet evt. med koliksmarter og diare samt ↑ luftvejssekretion. Muskarinvirkningen kan modvirkes af atropin 0,25-1 mg dgl.

Kan gives sammen med den immunmodulerende behandling

- Thymektomi – til patienter med thymom evt. med strålebehandling (hvis degeneration af tumor), men også uden → mest effektiv hos yngre patienter med thymus hyperplasi og med uden effekt af medicin
- Kortikosteroider – ved ej effekt af thymektomi og behandling med acetylcholinesterase-hæmmere. Dosis: 25 mg dgl. Efter effekt skal dosis nedtrappes. Herefter dosis hver 2. dag
- Immunmodulerende behandling – Azathioprin (maks effekt efter 4-6 måneder) og i sværere tilfælde cyklofosamid og cyklosporin
- Plasmaferase – fjerner de cirkulerende antistoffer. Ved myasten krise og i svære tilfælde af myasteni f.eks. med respirationspåvirkning. Bør følges op med steroid og cytostatika for at undgå et hurtigt recidiv
- IVIG – ikke alle har effekt. Effekten ses efter 1-2 uger

### EATON-LAMBERT SYNDROM

Incidens < 50 tilfælde/år med debut over 40-årsalderen. Ca. ½-delen har cancer som udløsende årsag, hvor 80% har et småcellet anaplastisk lungecarcinom (krydsreagerende stoffer mod lignende komponenter i cancercellemembranerne). Sygdommen er en neuromuskulær transmissionsdefekt, der skyldes antistoffer mod calcium-kanalerne i nerveenderne, såvel i de motoriske som i de autonome nervefibre. Herved frigøres mindre acetylcholin ved en nerveimpuls.

Symptomer:

- Kraftnedsættelsen i UE's muskler, især proksimale grupper
- Sjældne okulofarygeale symptomer
- Karakteristisk bedring af kræfterne efter få kontraktioner, herefter aftagende kræfter ved fortsættelse af kontraktioner
- I modsætning til myasthenia gravis:
  - Afsvækkede senereflekser
  - Tørre slimhinder (tør mund)
  - Smerter og paræstesier i ekstremiteterne

Parakliniske undersøgelser:

- Blodprøve – påvisning af calciumkanalantistoffer
- Neurofysiologisk undersøgelse – repetitiv stimulation af en motorisk nerve med 20-50 Hz viser gradvist øgede potentialer i de afledte muskel

Behandling:

- Udredning og behandling for malignitet (cancer)
- Acetylcholinesterasehæmmer – begrænset virkning
- 3,4-diaminopyridin blokerer  $K^+$ -kanalerne og derved øger acetylcholinfrigørelse
- Immunsuppression – steroid eller cytostatika
- Plasmaudskiftning
- IVIG

---

## MUSKELSYGDOMME

### DYSTROFINOPATIER

Duchenne muskeldystrofi med prævalens ca. 200 og incidens 10 nye tilfælde/år. Nedarves kønsbunden recessivt og rammer ofte mænd, dog kvindelige bærere med lette symptomer.

Dystrofinopater skyldes mutationer (deletioner (60%) eller punktmutationer (40%)) i genet som koder for det cytoskeletale protein dystrofin. Afhængig af mutationens sværhedsgrad skelnes mellem:

- Den mildere Becker muskeldystrofi – senere debuttidspunkt end Duchennes (typisk 5-30-årsalderen)
- Den alvorlig Duchenne muskeldystrofi
- Den alvorlig kardiomyopati uden væsentlig skeletmuskelaftæktion, døden indtræder pga. hjerteinsufficiens

Symptomer ved Duchenne:

- Proksimal kraftnedsættelse – 1-3-årsalderen
- Rejse sig ved at klatre op ad sig selv (Gowers tegn) – 5-10-årsalderen
- Tab af gangfunktion – 10-12-årsalderen
- Kontrakturer samt skoliose – sjældnere ved Becker
- Lægghypertrofi ved fremskreden muskelatrofi
- Behandlingskrævende kardiomyopati ved både Duchenne og Becker

Paraklinisk undersøgelse:

- Blodprøve – ↑ kreatinkinase – ved begge tilstande (Duchenne og Becker)
- Mutationsanalyse af dystrofin-genet på DNA
- Muskelbiopsi – manglende eller ↓ dystrofinfarvning

Behandling:

- Glukokortikoidbehandling 0,35-0,75 mg/kg dgl. – kan udskyde tab af gangfunktion med 1 år
- Symptomatisk behandling af skoliose, kontrakturer, respirationsstøtte og behandling af hjerteinsufficiens

Prognosen: levetiden ved Duchenne ca. 30-40 år. Ved Becker døden 10-20 år senere end Duchenne

### FACIO-SCAPULA-HUMERAL MUSKELDYSTROFI

Prævalens: 500 tilfælde i DK. Hyppig debut mellem 20-30 år

Dominant arvelig med deletion på kromosom 4q35. Genet regulerer andre proteinproducerende gener, dvs. koder ikke selv et protein.

Symptomer:

- Svaghed i muskulaturen i ansigtet, omkring skulderbladet, og på overarmen
- Senere muskelsvaghed i den anteriore crusmuskulatur og den paraspinale muskulatur
- Sjældne symptomer – dysfagi, respirationsinsufficiens og hjerteinvolvering

- Hos mange let hørenedsættelse

Parakliniske undersøgelser:

- EMG og muskelbiopsi – uspecifikke forandringer derfor unødvendige
- Blodprøve – normal og let ↑ kreatinkinase

Behandling:

- Steroid og salbutamol uvirksomme
- Styrke- og dynamisk træning
- Bandagering eller operativ behandling af den løse skulder

Prognosen med langsom progredierende sygdommen med tab af motoriske funktioner. De fleste med debut efter teenage-alderen uden behov for kørestol og normal forventet levetid.

### DYSTROPHIA MYOTONICA

Prævalens: 1500 tilfælde i DK. En dominant nedarvet og skyldes en patologisk ekspansion af CTG repeats i genet på kromosom 19, som koder for en proteinkinase. Genfejlen forårsager forkert RNA splicing, og der ses en forværring af symptomer gennem generationer, anticipation.

Symptomer:

- Myotoni
- Cataract
- ↓ intelligens
- Frontal skaldethed
- Abnorm træthed
- Søvnnapnø
- Endokrine forstyrrelser
- Hjerterytmier – risiko for pludselig død
- ↓ testosteron
- Testesatrofi
- ↓ fertilitet
- Progressiv muskelsvækkelse – rammer først ansigt, halsfleksorer og distale ekstremitetsmuskler (fingerfleksion og dorsalfleksion over anklen)
- Dårlig sygdomserkendelse

Paraklinisk:

- % EMG og muskelbiopsi
- Blodprøve – let ↑ S-Kreatinkinase
- MR-scanning – viser spredte læsioner i den hvide substans
- EKG – ved abnorme fund skal patienten henvise til kardiologisk specialist

Behandling – ingen kausal behandling:

- Mod træthed – modifinil (bruges også til narkolepsi)
- Cataract operation
- Pacemaker
- Dropfodsskinne
- Behandling af endokrine forstyrrelser
- Natlig CPAP
- Udholdenhedstræning

Prognose: ↑ mortalitet, afhængig af sværhedsgrad. Førtidspension ved 40-50-årsalderen

### LIMB-GIRDLE MUSKELDYSTROFI (LGMD)

500 tilfælde i DK. 40% med fukutinrelateret proteindefekt (LGMD2I) af alle LGMD-tilfælde. Der findes 20 veldefinerede grupper med både dominant og recessivt arvelige. Mange af de kendte proteindefekter omfatter det dystrofinassocierede glykoproteinkompleks.

Symptomer:

- Proksimal kraftnedsættelse i ekstremiteterne
- Graden af hjerteinvolvering varierer mellem de recessive former
- Hyperlordoseret holdning
- Gowers tegn
- Ingen affektion af ansigtsmuskulaturen – i modsætning til facio-scapulo-humeral muskeldystrofi og dystrophia myotonica

Undersøgelser:

- Gentest – mutationen 826C>A på mindst en af allellerne
- Muskelbiopsi hvis gentest ikke viser noget
- Blodprøve – 10-40 x ↑ kreatinkinase ved de recessive former, ellers let ↑ ved de dominante former

Behandling:

- Ingen kurativ behandling
- Symptomatisk behandling af hjerteinsufficiens eller overledningsforstyrrelser. Respirationsstøtte



## POLYNEUROPATIER

Polyneuropati er en sygdomstilstand i det perifere nervesystem (PNS), som omfatter kranienerver og spinalnerver med deres perifere forgreninger. Der kan skyldes talrige årsager. Der ses føleforstyrrelser, kraftnedsættelse, atrofi og reflekssvækkelse eller bortfald

Hyppigheden i befolkningen er uvis pga. mange subkliniske tilfælde, men prævalensen anslås til 1000/100.000.

Der er 2 hovedtyper:

- *Aksonal degeneration* – hyppige. Ses ved beskadigelse af:
  - Nervecellelegemet (neuronopati) – ved polio- og herpesvirus, iskæmi eller cirkulerende antistoffer f.eks. paraneoplastiske tilstande
  - Aksonet (aksonal neuropati) – mekanisk traume, som afbryder aksonets kontinuitet (Waller'sk degeneration)

Karakteriseret ved symmetriske og distale forandringer, som typisk starter i fødderne i de længste og største aksoner og gradvist bevæger sig proksimalt

- *Paranodal og segmental demyelinisering* – sjældne og ofte forbundet med betydelig morbiditet. Efter immunologisk aktivering fagocyteres myelinskeden af makrofager. De schwannske celler angribes i et tilfældigt mønster, hvor de kliniske manifestationer er mere spredte. Såfremt aksonet er uskadt, kan funktionen hurtigt genvindes, idet remyelinisering kan indtræde i løbet af få dage, hvis årsagen til sygdomsprocessen elimineres. De immunmedierede demyeliniserende polyneuropatier giver svære pareser og kan behandles med immunmodulerende behandling. Ved sekundær segmental demyelinisering ved aksonopati er ikke tilfældigt fordelt, men lokaliseret distalt ligesom aksonskaden.

Ætiologi:

- Metabolisk – diabetes, lever- og nyresygdom, hypothyreose
- Toxisk – alkohol, medikamina (f.eks. cardarone, visse cytostatika, nitrofurantoin)
- Malnutrition – vit. B12, folinsyre, vit. E)
- Parainfektøs/autoimmun – GBS (AIDP), CIDP
- M-komponent associerede (MGUS eller led i hæmatologisk lidelse)
- Hereditære (CMT, HNPP)
- Paraneoplastiske – f.eks. lungecancer
- Vasculitis – isoleret til PNS eller led i bindevævsygdom f.eks. SLE
- Infektøs – HIV, herpes, borrelia, radiculitis, kranienervepåvirkning

Symptomer ved aksonal polyneuropati:

- De sensoriske forstyrrelser:
  - Sensibilitetstab (alle modaliteter inkl. berøringssans, stiksensibilitet, vibrationssans (kan mangle hos de raske > 70 år), positionssans og termosans
  - Paræstesier i fødder, underben og i svære tilfælde hænder
  - Fornemmelse af at gå på vat

- Prikkende, stikkende og brændende fornemmelse
- Gang ustabil med ataksi, som følge af tab af ledesans
- Muskelsvækkelse – dropfod (kan ikke gå på tæer og hæle; slår fødder mod kantsten og fliser; vanskeligt ved at løbe, danse og gå; hanefjedsgang) og svækkelse af fingerkræfter (besvær med at bruge nøgle, skruetrækker og dåseåbner), oftest symmetrisk
- Muskelatrofi – den intrinsiske fodmuskulatur, forreste muskelogge på crus og af thenar, hypothenar og interosseusmuskler
- Foddeformiteter med hammertæer og hulfod
- Senereflekserne, fortrinsvis de distale, afsvækkes eller svinder, men det bør erindres, at akillesenerreflekser ofte mangler hos de raske > 70 år
- Balancebesvær
- Autonom dysfunktion
  - Seksuel impotens
  - Ændret svedmønster – anhidrose eller hyperhidrose dvs. ↓ eller ↑ svedsekretion
  - Postural hypotension – ortostatisme
  - Ændring af vandladningsmønster med besværet tømning
  - Obstipation, diarre eller ventrikelretention
  - Pupillforandringer med anisokori og langsom lysrefleks

Symptomer ved demyeliniserende polyneuropatier:

- Kraftnedsættelse over knæ og hofte – vanskeligheder ved at stå
- Kraftnedsættelse over skuldre og albuer – vanskeligt ved at tage skjorte på, vaske sig, rede hår
- Påvirket ansigtsmuskulatur – ↓ øjenlukning, savlen, slap dysartrisk tale

De kliniske forløbsformer:

- Akut polyneuropati – Guillain-Barres syndrom, difteri og porfyri
- Subakut polyneuropati – CIDP, medikamentelt induceret polyneuropati, polyneuropati ved kollagenoser og paraneoplastisk polyneuropati
- Kronisk neuropati – areditære og metaboliske neuropatier

Undersøgelser:

- Blodprøver:
  - Rødt og hvidt blodbillede
  - Sænkingsreaktion
  - Fastebloodsukker – glukosebelastning
  - Serum-elektrolytter
  - Nyretal
  - Alaninaminotransferase, gammaglutamyltransferase, laktatdehydrogenase
  - B12, S-Malonat
  - IgG, A og M samt M-komponent
  - Ved mistanke om kollagenose – ANA, anti-DNA, IgM-rheumafaktor

- Ved mistanke om Sjøgrens sygdom – anti-SS-antistoffer, læbebiopsi og Schirmers test
- Ved mistanke om CIDP og MMN – anti-GM1-antistof titre
- Spinalvæske:
  - ↑ Protein – ved alle tilfælde om CIDP og Guillain-Barres syndrom
  - Pleocytose – HIV-infektion og neuroborreliose
- CT-skanning af abdomen og thorax – ved mistanke om paraneoplastiske polyneuropati
- Elektrofysiologiske undersøgelser:
  - Elektromyografi (EMG) – af distale muskler i under- og overekstremiteterne mhp. at diagnosticere neurogene forandringer. Ved meget akutte tilstande vil EMG ikke vise forandringer ud over tab af motoriske enheder, idet patienten ved forsøg på maksimal kontraktion kun kan aktivere det antal motoriske enheder, som fortsat er forsynet af fungerende motoriske aksoner. Så i løbet af dage eller uger er der tegn på denervation i EMG. Efter yderligere flere uger tegn på reinnervation i EMG, idet kollateral udvækst fra endnu funktionelle motoriske aksoner reinnerverer muskelfibre fra denerverede motoriske enheder. Dette betegnes kronisk partiel denervation
  - Nerveledningsundersøgelser – kan påvise aksonalt tab og demyelinisering
  - Evokerede potentialer – giver et globalt overblik over affektion i PNS fra de mest proksimale til de mest distale områder
- Nervebiopsi – biopsi af n. suralis (ren sensorisk). Kan give oplysninger om tilstedeværelse af non-systemisk vasculitis, amyloidose og metakromatisk leukodystrofi samt lepra. Desuden oplysninger om forstyrrelser i myelin, fibertab og typen af fiberdegeneration
- Genetisk undersøgelse

### DIVERSE POLYNEUROPATIER

#### *Charcot-Marie-Tooth sygdom*

Hovedsageligt autosomal dominant arvegang med incidens 30 tilfælde/100.000 svarende til 1500 patienter i Danmark. Debut 10-40-årsalderen med distale pareser, dog nogle tilfælde med debut i 70-80 år.

Symptomer:

- Foddeformiteter med hulfod og hammertæer
- Manglende motorisk udvikling eller klodsethed med fald
- Ascenderende atrofi til knæerne med årene – klassisk beskrivelse af storkeben
- Atrofi og kraftnedsættelse af hænder
- Beskedne sensibilitetsforstyrrelser (vibrationssans, 2-punktsdiskrimination og proprioception, sjældent berøring, og næsten aldrig temperatur- og smertesans)
- Multiple kompressionsneuropatier (karpaltunnelsyndrom, ulnaris kompression ved albuen, peronæus kompression ved capitulum fibulae) ved en variant af CMT, som skyldes deletion af PMP22-genet

Elektrofysiologisk er hypertrof demyeliniserende neuropati karakteriseret ved generelt reducerede motoriske og sensoriske ledningshastigheder til omkring 10-20 m/s og af reducerende amplituder af de motoriske og sensoriske aktionspotentialer pga. ledsagende fibertab.

Behandling:

- Operative ortopædiske indgreb – korrigerer fodabnormaliteten
- Elastisk 8-tals bandage eller letvægtsskinne til dropfod

### *Diabetisk polyneuropati*

Prævalens ved insulin-afhængig diabetes mellitus 60 tilfælde/100.000, og ved ikke-insulin-afhængig diabetes mellitus er 210 tilfælde/100.000. Diabetisk neuropati optræder i 2 former:

- Reversibel mononeuropati – sjælden, kan forekomme på alle tidspunkter i diabetestilstanden
- Kronisk symmetrisk distal polyneuropati med autonom neuropati – tæt associeret til diabetesvarigheden

Flere forskellige mekanismer gør sig gældende, hvor metaboliske forstyrrelser og iskæmi er de væsentligste. ↑ sorbitol- og linolensyreindhold reducerer blodperfusionen evt. via et ↓ indhold af NO, hvilket sammen med en ↑ kapillærmodstand medfører endoneural iskæmi og hypoxi og på længere sig axonal degeneration. En reduceret mængde myoinositol og hypoxi reducerer nervefibrenes indhold af Na/K-ATPase, hvilket resulterer i forstyrrelser i membranpotentialer. Den er langt overvejende af axonal type med tegn på fibertab, som overvejende afficerer store nervefibre, men også kan ramme små og myelinerede fibre.

Symptomer:

- Hyppigst en sensorisk-motorisk polyneuropati
- Ved den akutte neuropati:
  - N. oculomotorius – vekslende parese af m. levator palpebrae og de eksterne øjenmuskler. Fuld remission i løbet af 2-4 måneder
  - N. abducens – parese. Fuld remission i løbet af 2-4 måneder
  - Torako-abdominal radikulopati – parese af bugvæggen, smerter og allodyn, hos ældre diabetikere
  - Diabetisk amyotrofi (aksonal udfald) – smerter, afsvækket patellarrefleks og kraftnedsættelse af m. ileopsoas og m. quadriceps femoris (n. femoralis). Ofte remission, men ikke komplet
- Kronisk symmetriske distal polyneuropati – sensoriske symptomer, forværres gradvist, medfører anæstesi og analgesi af fødder og underben. Hovedårsagen til amputation. Sjældnere sensorisk ataksi. Smertetilstande i lægge og fødder især om natten
- Ved svær sensorisk neuropati – neuropatisk artropati med destruktion af mellemfodens knogler
- Muskelsvækkelse i form af dorsalfleksionsparese over fodled (5%)
- Autonom neuropati – kardiovaskulære rytmeforstyrrelser og ortostatisk blodtryksfald, termoregulatoriske, ventrikeltømning, og urogenitale forstyrrelser (vandladning og impotens), svedforstyrrelser
- Akut/subakut smertefuld sensorisk neuropati ved behandling med insulin og kaldes også insulin neuritis

Undersøgelser – viser en distal aksonal neuropati:

- Nerveledningsundersøgelse i n. peronæus viser stærkt ↓ amplitude af de sensoriske potentialer samt moderat ↓ ledningshastigheder
- De motoriske potentialer viser amplitude indenfor normalområdet, men den motoriske ledningshastighed er let til moderat reduceret
- EMG viser kronisk partiel denervation – viser reduceret amplitude af de sensoriske aktionspotentialer

Behandling:

- Bedre kontrol af blodsukker vha. insulin infusionspumpe eller multiple daglige insulin injektioner
- Regelmæssig fodterapi
- Smertestillende som hypnotikum, gabapentin eller tricyklisk antidepressivum

### *Neuropati ved andre sygdomme*

- Uræmi – med udtalte brændende neuralgiforme smerter.
- Hypothyroidisme
- Leversygdomme – kronisk alkoholisme, porfyri, polyarteriitis nodosa, forgiftninger
- Akromegali
- Critical illness neuropathy – intensive patienter med pneumoni, lungeabsces, sepsis, multiorgansvigt, hypoalbuminæmi og ytrer sig ved svær proksimal og distal kraftnedsættelse og muskelatrofi. Patologisk axonalt tab.
- Lægemidler – disulferam, doxorubicin, phenytoin, isoniazid, chloramfenacol, chloroquin, kolkicin, nitrofurantoin, cisplatin, vincristin
- Metaller – bly, arsenik, kviksølv og thallium
- Avitaminoser – vitamin B mangel, vitamin E mangel, Niacin mangel,

### *Guillain-Barrés syndrom*

Guillain-Barrés syndrom, også kaldet akut inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (AIDP), er en inflammatorisk autoimmun sygdom i perifere nerver og nerverødder og er karakteriseret af lymfocyt- og makrofaginfiltration.

Incidens: 1-2 tilfælde/100.000, forekommer i alle aldre.

I 60% af tilfældene har der 1-2 uger forud for sygdommens debut været en viral eller bakteriel infektion, oftest med catarrhalia (herpesvirus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus) eller gastroenteritis (campylobacter jejuni). Ses også hyppigere hos patienter med lymfom, SLE, HIV og ved heroinmisbrug.

Symptomer og forløb:

- Progredierende (ascenderende) pareser, som i milde tilfælde rammer begge ben og i svære tilfælde fører til paralyse af alle 4 ekstremiteter og truncus
- Pareser eller paralyse af mimisk muskulatur (ansigt- og øjenmuskulatur)
- I svære tilfælde respirationsinsufficiens 40% – OBS vitalkapaciteten. Evt. behov for respirator
- Afsvækkede dybere senereflekser eller arefleksi
- Affektion af stillings- og vibrationssans overvejende lokaliseret perifert på underekstremiteterne
- Smerte- og berøringssans er mindre afficeret, overvejende lokaliseret perifert på underekstremiteterne
- Autonome symptomer som takykardi, svedudbrud, transitorisk arteriel hypertension, urinretention, ophævede pupilreflekser
- Progressionen ophører senest efter 4 uger
- Remissionsfasen indtræder efter 1-3 uger, afhænger af symptomernes sværhedsgrad

- Fuld remission efter 3-6 måneder

*Miller-Fishers syndrom* er en variant af Guillain-Barrés syndrom med ataksi, øjenmuskelparese og dyb arefleksi

Undersøgelser:

- En uge efter protein ↑ uden pleocytose i CSF (< 10 celler/μl)
- Elektrofysiologisk undersøgelse – initialt normal, efter nogle uger demyelinisering med ↓ ledningshastighed, forlænget motorisk latens, forlænget F-wave latens og evt. ledningsblok. Endvidere tegn på aksonalt tab, mere eller mindre udtalt

Differentialdiagnostik:

- Critical illness neuropathy – ved svær septisk systemisk sygdom med multiorgansvigt og behov for respiratorbehandling i mere end 4 uger
- Porfyri – udløst af farmaka f.eks. barbiturater

Behandling – afkorter remissionsfasen og halverer varigheden af respiratorbehandling. Behandlingen er reserveres til patienter med ophævet gangfunktion inden for 2 første uger efter sygdomsdebut:

- IV immunglobulin i høj dosis: 0,4 g/kg legemsvægt dgl i 5 dage) eller
- Plasmaferase
- Mobilisation – for at forebygge ledsmerter og kontrakturer

Respirationen bør følges objektivt, og kardial funktion bør monitoreres. Vitalkapaciteten måles hyppigt, da respirationsinsufficiens optræder pludseligt uden forugående cyanose eller blodgasabnormiteter.

En selvlimiterende sygdom med god remission, men hos nogle varige pareser. Prognosen er dårligst hos ældre. Få % mortaliteten.

### *Kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP)*

Sygdommen rammer mest midalderende mænd (30-50 år). Incidens 0,5-1,0 tilfælde/100.000 indbyggere.

Der er 5 typer:

- Motorisk-sensorisk CIDP (80% af alle tilfælde)
- Ren motorisk CIDP (5%)
- Ren sensorisk CIDP (5%)
- Distal sensorisk-motorisk CIDP (10%)
- CIDP associeret med andre sygdomme

Demyelineringen skyldes makrofagangreb på myelinet. I nogle tilfælde ses hypertrofe forandringer af nervefibrene med onion bulb dannelse, som kan blive så monstrøs, at rødderne i spinalkanalen komprimerer medulla spinalis med tilløb til tværsnitssyndrom eller ved lokalisering lumbosakralt med tegn på cauda equina syndrom.

Symptomer:

- *Motorisk-sensorisk CIDP* – symmetrisk kraftnedsættelse både proksimalt og distalt med progression i mere end 2 måneder. Føleforstyrrelser og afsvækkede dybe reflekser. Uden behandling ofte svært invaliderende med progredierende kraftsvækkelse og tab af gangfunktion
- *Ren sensorisk CIDP* – svær ataksi med svækkelse af gangfunktion og svækket berørings-, vibrations- og stillingssans
- *Distal sensorisk-motorisk CIDP* – sensibilitetstab i fødder og underben samt hænder og underarme. Hyppigt hos mænd > 50 år
- CIDP kan optræde ved DM, HIV, lymfoproliferative sygdomme, monoklonal gammopati af ukendt betydning

Undersøgelser:

- Elektrofysiologiske undersøgelser – demyelinisering i form af ledningsblok i motoriske og evt. sensoriske fibre, opsplittede nervepotentialer og moderat til svær nedsættelse af ledningshastighed (overvejende motoriske forandringer). EMG viser kronisk partiel denervation
- Undersøgelse af CSV – ↑ spinalprotein

Behandling:

- Kortikosteroider
- Iv. immunglobulin
- Plasmaudskiftning
- Azathioprin, cyklofosamid og ciclosporin kan være indiceret ved refraktære tilfælde

*Multifokal motorisk neuropati (MMN)*

En variant af kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati. Tilstanden udvikler sig langsommere end CIDP, typisk over flere år. Lammelser og atrofien er lokaliseret til hænder og underarme, senere reflekserne er bevarede, hvorfor sygdommen kan forveksles med ALS.

Elektrofysiologisk undersøgelse viser persisterende ledningsblok i motoriske fibre. EMG viser kronisk partiel denervation. Der ses ofte fascikulationer, komplekse spontane udladninger og myokymi. Hos ½-del ses anti-GM1-antistof titren i blodet. Spinalprotein normalt.

Behandlingen er iv. immunglobulin. Sjældent remission

## DEMYELINISERENDE SYGDOMME

### MULTIPEL SKLEROSE

En kronisk sygdom, der klinisk er karakteriseret ved episoder, attacker, med fokale neurologiske udfaldssymptomer fra forskellige dele af CNS. Symptomerne forårsages af områder med inflammation, demyelinisering og aksonal skade i hjernen og rygmarven. Sygdomsforløbet er varierende fra lette tilfælde uden invaliditet til hurtigt udviklede svære neurologiske deficit.

Sygdommen manifesterer sig i 20-50-årsalderen, hyppigere hos kvinder og familiemedlemmer til sklerosepatienter med faktor 20-40.

Årsager:

- Miljøfaktorer
  - Virus – EBV – endogene retrovirus – øvre luftvejsinfektioner, gastrointestinale infektioner → ↑ risiko for en ny attack hos patienter med MS (*molecular mimicry* – bakterielle og virale proteiner har korte sekvenser, som er strukturel homologi med autoantigener)
  - Rygning
  - Kostfaktorer
  - Vaccination
  - Hovedtraumer
  - Fødsel
  - Puerperium
  - Operation
  - Anæstesi
  - Emotionelt stress
- Immunitet – autoreaktive T-lymfocytter med specificitet rettet imod myelinbestanddele (myelin basisk protein (MBP)) eller oligodendrocyt-overfladeproteiner → udløsning af den inflammatoriske, demyeliniserende proces samt nedbrydning af blod-hjerne-barrieren. En ↓ funktion af regulatoriske immunceller hos patienter med MS, der ellers holder autoaktive T-celler i skak hos raske personer.
- Genetisk
  - HLA association – DR2/DR15 (DRB1\*1501-DRB5\*0101-DQA1\*0102-DQB1\*0602)
  - Genom (arvemasse) screening – multiple gener (inklusive HLA)

Ved multipel sklerose er der en produktion af immunoglobulin-IgG i CNS (intratekal syntese) → ↑ IgG i CSF  
Elektroforetiske undersøgelser kan påvise 2 eller flere oligoklonale bånd (95%).

Den enkelte læsion kaldes et plaque og varierer i størrelse fra få mm til nogle cm. Prædilektionsstederne er nervi optici, den periventrikulære hvide substans, corpus callosum, hjernestammen og rygmarven. Det typiske plaque omskeder en lille vene eller venole og kan være langstrakt, evt. konfluerende med andre plaques. Makroskopisk er plaques grågule eller lyserøde, devist gennemsigtige, cirkulære eller aflange læsioner. Mikroskopisk ses



nekrose, fagocytose og gliareaktion, infiltration med lymfocytter og makrofager og i myelinfarvet præparat skarpt afgrænsede demyeliniserede områder.

Tegn på remyeliniserede områder ses som abnormt tynde myelinskeder af ensartet tykkelse.

Der er 4 forhold, som bør henlede opmærksomheden på multipel sklerose:

- Et forløb visende sig ved neurologiske symptomer udviklet over dage og med remissionstendens over uger
- Forekomst af tidsmæssigt adskilte neurologiske symptomer
- Forekomst af symptomer og kliniske fund, kan ikke forklares med en enkelt læsion i centralnervesystemet
- Retrobulbær neuritis (opticusneuritis)

> 50% af patienter overgår til den sekundære progressive form. Ved den første kliniske attack, får de fleste påvist plaques på MR-skanning af hjernen, hvilket viser at sygdommen har været til stede længe før, patienten oplevede det første kliniske attack.

Forløbsformer – der er 4 former:

- Attakvis forløb – efterfølgende hel eller delvis remission.
- Sekundær progressive form – attakvise forværringer i sygdommen efter 10-15 år
- Primær progressiv form – 15-20%, der fra starten er gradvist progredierende, oftest i form af fremskridende spastisk paraparese uden klart erkendelige attack. Debut i en senere alder end den attakvise forløbsform uden overrepræsentation af kvinder
- Benign form – efter 15 års sygdom stadig er fuldt arbejdsdygtige med kun moderate gener
- Marburg type – hurtigt progredierende forløb resulterende i død inden for de(t) første år, rammer oftest unge patienter

Symptomer – gentagne attack med symptomer fra forskellige steder i CNS's hvide substans, derfor symptomatologien meget varierende fra patient til patient og fra attack til attack:

- Debut med tegn på medullær affektion, ofte i form af føleforstyrrelser i en arm eller et ben (40%)
- Andre debuterer med mere eller mindre udtalt kraftnedsættelse i benene (30%)
- 20% debut med opticusneuritis, progredierende udtalt unilateralt synstab, evt. blindhed over dage til få uger  
Smerter i eller bag øjet. I de fleste tilfælde normaliseres synet helt eller næsten. Ved synsfeltundersøgelse afsløres oftest et centralt skotom. Frembyder næsten altid en afbleget papil ved oftalmoskopi.
- Anfald af svimmelhed kan – mindre hyppigt første tegn (15%)
- Symptomer fra hjernestammen i form af en internukleær oftalmoplagi – dobbeltsyn (10%)

I det videre forløb:

- Supranukleær parese:
  - I form af mono-, hemi- eller paraparese af forskellige sværhedsgrad. Tidlige symptomer træthed eller let efterslæb af et ben efter gang over længere distancer. Senere svære spastiske pareser med kontrakturer i specielt benene med risiko for immobilitet. N. facialis kan rammes

- Ekstensorspasmer og adduktorspasmer, hvor benene holdes adducerede og udstrakte i spidsfodsstilling i flere minutter ofte om natten og om morgenen. Senere fleksorspasmer (smertefulde) og kan medføre kontrakturer og dermed paraplegi i fleksionsstilling
- Senereflekser hyperaktive med udvidet refleksogen zone. Ankelklonus spontant eller ved gang. Plantarreflekser i form af ekstensive af Babinski-type
- Ophævede abdominalreflekser
- Sensoriske symptomer:
  - Paræstesier i form af prikken eller dødhedsfornemmelse startende fra fod, derefter proksimal spredning
  - Ophævet evne til at skelne mellem spidst og stump
  - Tab af temperatursans
  - Ophævet berøringssans
  - ↓ Stillings- og vibrationssans → sensorisk ataksi f.eks. i hånden → useless hand syndrome
  - Lhermittes tegn – udløses ved foroverbøjning af hovedet og er en følelse af en elektrisk strøm, som løber ned langs columna og i varierende grad ud i ekstremiteterne (menes at opstå ved strækning af medulla spinalis med plaque i den cervikale del af medulla)
- Centrale neurogene smerter – dysæstetiske smerter eller elektriske stød i ekstremiteterne uden relation til bevægelser. Bilateral trigeminusneuralgi (2-3%)
- Visusnedsættelse bl.a. med skotomer (opticusneuritis) evt. medførende til blindhed
- Læsion af det okulomotoriske system. Nystagmus pga. internukleær oftalmoplegi, forstyrrelser i vestibulærfunktionen eller cerebellar læsion
- Dysartri – skanderet tale og sammen med nystagmus og intentionstremor udgør Charcots triade
- Cerebellar ataksi – i kombination med spasticitet og sensorisk ataksi f.eks. gangforstyrrelsen af en blandet spastisk-ataktisk genese. Ataksi af øjenbevægelser som uregelmæssige og opbrudte, sakkarede, følgebevægelser
- Kognitive forstyrrelser:
  - Demens af subkortikal type med sygdomsvarighed > 10 år: svigt af opmærksomhed og koncentration, indlæring og hukommelse
  - Svigt af eksekutive funktioner: problemløsning, planlægning og overblik, mentalt tempo og ordmobilisering
  - Ved frontale læsioner: emotionel affladning og eufori, kendetegnes ved manglende naturlig følelsesmæssig reaktion på en ofte svær fysisk invaliditet og en ubekymret optimistisk adfærd
  - Depression forekommer hyppigere end eufori
  - Personlighedsmæssige ændringer, svigtende adfærdskontrol, manglende sygdomserkendelse (anosognosi)
  - Sjælden afasi og apraksi
- Irritative symptomer fra den grå substans – epilepsi med 10 x hyppighed end i normalbefolkning
- Træthed og energiløshed – ofte arbejdshindrende og invaliderende
- Autonome symptomer
  - Supranukleær blæreforstyrrelser (hyppige og medfører en spastisk blære med urge-inkontinens og hyppige små vandladninger, nykturi samt risiko for UVI)

- Obstipation
- Seksuel dysfunktion – hos mænd med erektil impotens, nært knyttet til blæreforstyrrelser. Hos kvinder ↓ libido og ændret sensibilitet i genitalregionen
- Paroksysiske symptomer:
  - Anfaldsvis dysartri og ataksi
  - Paroksysiske smerter og dysæstesi
  - Toniske anfald – dystone anfald omfattende ansigt, arm og ben på den ene side: armen holdes flekteret i albue, håndled og fingrenes grundled (som ved tetaniske kramper), mens benet er ekstenderet
  - Varmeintolerans – kan forværre bestående symptomer, da en højere legemstemperatur medfører en reversibel nedsættelse af ledningsevnen i demyeliniserende nervetråde
- Epilepsi – partielle anfald, ofte med sekundær generalisering
- Narkolepsi – genetisk betinget (HLA DR2-positiv)
- Vertigo, kvalme og opkastning – ved plaques i hjernestammen

#### Diagnostik:

- MR-skanning – T2-vægtede viser læsionerne beliggende periventrikulært i den hvide substans, subkortikalt, i hjernestammen, i cerebellum og medulla spinalis.
- Lumbalpunktur – normalt eller ↑ proteinindhold samt et normalt eller ↑ lymfocytter.
- Elektroferase af CSV – et eller flere monoklonale bånd i IgG-området (tegn på intrathekal IgG-produktion). Ved kvantitativ bestemmelse af IgG og albumin i spinalvæske og blod kan udregne et såkaldt IgG-indeks: spinalvæske-IgG/plasma-IgG divideret med spinalvæske-albumin/plasma-albumin. Ved at dividere denne ratio med forholdet mellem spinalvæske-albumin og plasma-albumin, fås en korrektion for en eventuel øgning i spinalt IgG som følge af en blod-hjerne barrieredefekt. Formålet med indeks er at påvise produktion af intraspinal IgG.
- Neurofysiologiske undersøgelser (VEP, SSEP, BAEP og MEP) – forlænget latens som tegn på en forsinket nerveledningshastighed i CNS
- CT-skanning – ringe diagnostisk værdi
- Oftalmologisk undersøgelse – et centralt skotom ved perimetri og ved oftalmoskopi papilatrosi
- Neuropsykologisk undersøgelse – mhp. vurdering af erhvervsevne

#### Differentialdiagnostik:

- Lupus erythematosus disseminatus med cerebral vasculitis og sarkoidose
- Meningovaskulær syfilis
- HIV-infektion
- Paraneoplastiske syndromer
- Infarkt
- Tumor
- Somatoforme tilstande (hysteri)

#### MS behandling:

- Binyrebarkhormon (methylprednisolon iv 500-1000 mg dgl. i 3 dage) eller tilsvarende dosis som tabletter i 5 dage, eventuelt med aftrapning – til akutte angreb, og som tillægsbehandling til interferon- $\beta$
- Immunmodulerende behandling – nedsætter angrebshyppigheden og hæmmer sygdomsprogressionen:
  - Interferon- $\beta$  – cytokin, bioteknologisk fremstillet som et rekombinant polypeptid. Hæmmer ekspresjonen af adhæsionsmolekyler på T-lymfocytternes overflade og på endothelceller, og hæmmer metalloproteinaser, der er enzymer involveret i T-cellers passage igennem blod-hjernebarrieren. Hæmmer den inflammatorisk aktivitet i immunsystemet og i CNS  
Gives som im eller sc en til flere gange om ugen.  
Effekt: reduktion af angrebsfrekvensen med ca. 30% og mindsker sygdomsprogressionen  
Bivirkninger: influenzalignende symptomer, reaktion på injektionsstedet i form af rødme og ømhed
  - Glatirameracetat – en syntetisk blanding af småpeptider med en aminosyresammensætning svarende til myelin basisk protein, en bestanddel af myelinskeden, der omgiver axonerne i CNS. Stimulerer antiinflammatoriske T-celler og produktionen af visse vækstfaktorer (brain derived nerve growth factor) som kan stimulere remyelineringsprocessen. Har samme behandlingseffekt som interferon- $\beta$   
Gives dgl. som sc.  
Bivirkninger: ømhed på injektionsstedet og dannelse af hårde, subkutane noduli
  - Mitoxantron (2.valgspræparat) – effektiv til at undertrykke sygdomsaktiviteten.  
Bivirkninger: kardiotoxicitet, anvendes overvejende ved sekundær progressiv multipel sklerose
  - Natalizumab (2. valgspræparat) – et monoklonalt antistof rettet imod adhæsionsmolekylet  $\alpha$ 4-integrin (VLA-4) på overfladen af lymfocytter og monocytter. Ved binding hindrer det betændelsesfremmende celler i at passere blod-hjernebarrieren. Reducerer angrebshyppigheden med ca. 67%.  
Gives som iv. infusion hver 4. uge  
Bivirkning: den alvorligste dødelige sygdom progressiv multifokal leukoencefalopati (virusbetinget infektion forårsaget af JC-virus)
- Andre immunmodulerende behandlinger:
  - Rituximab – monoklonalt antistof rettet imod et overflademolekyle på B-celler
  - Daclizumab – monoklonalt antistof rettet imod IL-2-receptoren
  - Alemtuzumab – et antistof rettet imod et overflademolekyle, der findes på alle mononukleære blodceller
- Immunglobulin IgG – 1 x månedligt
- Immunsuppression med azathioprin, MTX eller cyklofosfamid kan reducere sygdomsaktiviteten i nogle tilfælde men har mange bivirkninger, derfor ikke en standardbehandling
- Nye tabletbehandlinger:
  - Cladribin – syntetisk purin-nukleosidanalogue, der i organismen aktiveres til cladribin-5-trofosfat, som inkorporeres i DNA og fører til DNA-skader og funktionel inaktivering, hvilket resulterer i en selektiv depletering af en række lymfocytundergrupper  
Gives som 5-dages kur med 1 måneders interval og medfører en langvarig reduktion i antallet af CD4 T-celler, CD8 T-celler og B-celler  
Reduktion af angreb 58% og hæmning af progression af sygdom 33%

- *Flingolimod* – en sfingosin-1-fosfat-agonist der medfører internalisering af en receptor på lymfocytter, hvorved de tilbageholdes i lymfeknuderne. Hermed reduceres antallet af cirkulerende lymfocytter  
Tabletter á 0,5 mg tages dgl.  
Reduktion af attak 55% og væsentligt reduktion af progression

- Understøttende og symptomatisk behandling:
  - Spacitetet – baclofen, tizanidin eller diazepam
  - Hyperaktiv blære – parasymptolytika
  - Paroksysiske symptomer – carbamazepin eller oxcarbazepin
  - Smerter – gabapentin, valproat, lamotrigin, pregabalin, karbamazepin, oxcarbazepin
  - Fysioterapi

### DISSEMINERET SKLEROSE

Sygdom med demyelinisering af CNS's ledningsbaner på inflammatorisk basis.

Debut: 20-50 år, dobbelt så hyppigt som kvinder.

Diagnosen hviler primært på klinik og MR af CNS, og i mindre grad på påvisning af antistoffer i spinalvæsken og neurofysiologiske undersøgelser. Fokal demyelinisering kan opstå mange forskellige steder i den hvide substans, deraf symptomer. MR-skanning viser demyelinisering (plaques) i den hvide substans omkring ventriklerne. Patoanatomisk er plaques sæde for fokal demyelinisering med lymfocyt- og makrofaginfiltration. Processen resulterer i axonskade, som kan være reversibel. Man kender ikke årsagen til den inflammatoriske proces, men mener at genetisk disposition spiller en rolle.

Symptomer (mangfoldig):

- Subakut udviklet, ensidigt synsudfald, ofte associeret med smerter bag øret (opticuseuritis)
- Hemisensoriske udfald
- Hemimotoriske udfald
- Balancebesvær
- Svimmelhed
- Hos nogle – hovedbøj udløser et elektriske jag ned langs søjlen (Lhermittes tegn).
- Medullær plaques – sensitivitetsgrænse på truncus, paraparese og sfinkterforstyrrelser
- Abnorm træthed
- Koncentrations- og hukommelsesbesvær

Sygdommen kan variere mellem et enkeltstående anfald eller en letal akut demyelinierende form (sjælden form), hvor patienten dør kort efter sygdomsvarighed. Ca. 80% af patienterne har en attackvis form, hvor symptomer persisterer i uger/måneder afløst af perioder med remission, men efterhånden kan efterlade blivende neurologiske udfald. 1/3 har ingen væsentlige funktionsdeficits og 1/2-delen kan gå med stok efter 15 år. Resten ca. 20% har en mere jævn progression af symptomer uden remissionsperioder og er associeret med en dårligere prognose end den attackvise-remitterende form.

Klinisk:

- Euforisk
- Motorisk udfald: hyperrefleksi, Babinski, spasticitet
- Opticusneuritis: markant nedsat synstyrke
- Internukleær oftalmoplegi: adduktionsparese på læsionssiden
- Bevaret abduktion og nystagmus på den anden side – skyldes læsion på pontine blikcenter
- Balance- og koordinationsproblemer, opbrudte, hakkende øjenbevægelse, skanderet tale – cerebellare plaques

Parakliniske undersøgelser:

- MR-skanning – viser plaques i medullas og hjernes hvide substans
- Analyse af spinalvæsken – let pleocytose (5-10 lymfocytter/ml) og intratekal IgG-syntese (↑ IgG-indeks og oligoklonale bånd)
- Evokerede potentialer – forlængede centrale ledningstider. VEP er den vigtigste

Behandling:

- Akutte episoder: iv. højdosis glukokortikoider i 3 dage
- $\beta$ -interferon som forebyggende – reducerer attaks ved den anfaldsvise form med 30-40%
- Tysabri, nyt middel i fremtiden, bedre og evt. vil afløse  $\beta$ -interferon
- Baclofen til behandling af spasticitet. Ved svær spasticitet → baklofenpumpe med intratekal infusion
- Antikolinergika ved pollakisuri og inkontinens
- Modafinil ved træthed