

Vöðvaspennutruflun

Yfirlitsgrein

Ágrip

Hilmir Ásgeirsson¹

LÆKNANEMI

Sigurlaug
Sveinbjörnsdóttir^{1,2}

SÉRFRÆÐINGUR Í HEILA- OG
TAUGASJÚKDÓMUM

Orðið vöðvaspennutruflun (dystonia) er samheiti yfir truflun á vöðvaspennu af ýmsum orsökum. Einkennin eru fjölpætt og lýsa sér í tímabundnum eða viðvarandi vöðvasamdrætti, sem ýmist veldur síendurteknum hreyfingum eða vindingi á líkamspörtum. Samheitið vísar bæði til flokks taugasjúkdóma og til hreyfitruflunar af ákveðinni gerð. Vöðvaspennutruflanir eru flokkaðar eftir orsök (sjálfspottnar – afleiddar), aldri við upphaf einkenna (snemmbúnar – síðbúnar), umfangi einkenna (staðbundnar – altækar) og erfðagöllum sem í vaxandi mæli hafa fundist meðal sjúklinga með sjálfspottin einkenni. Sem dæmi um vöðvaspennutruflun má nefna hallinsvíra (spasmodic torticollis), skriftarkrampa (writer's cramps), hvarmakrampa (blepharospasms), vöðvaspennutruflun í munni og kjálka (oromandibular dystonia) og altæka vöðvaspennutruflun (generalized dystonia). Fáar faraldsfræðilegar athuganir hafa verið gerðar á þessum sjúkdómum, en heildaralgengi sjálfspottinnar vöðvaspennutruflunar hefur verið lýst á bilinu 6-33 á hverja 100.000 íbúa. Líklegt þykir þó að algengið sé hærra þar sem einkenni eru ekki alltaf greind sem slík. Margt er enn á huldu um orsakir vöðvaspennutruflunar sem kemur í flestum tilfellum án augljósrar ástæðu. Ljóst er þó að sum heilkennin eru arfgeng. Talið er að rekja megi einkennin til afhömlunar á taugafurum vegna ofvirkni í dópamínvirkum taugafurum í djúphnoðum heila (basal ganglia). Meðferð er oftast ófullnægjandi þótt staðbundnar innspýtingar bótúlíneiturs í yfirpennta vöðva hafi bætt ástand sjúklinga með staðbundin einkenni. Meðferð altækra vöðvaspennutruflunar hefur hins vegar ekki verið árangursrík og er nauðsynlegt að þróa ný meðferðarúrræði.

Inngangur

Flestir þeirra sem fengust við rannsóknir á taugasjúkdómum um aldamótin 1900 töldu að vöðvaspennu-heilkenni væru af sálrænum toga. Árið 1911 lýsti Þjóðverjinn Oppenheim sex tilfellum sem hann fyrstur manna taldi eiga sér líffræðilegar orsakir. Í ritgerð sinni notaði hann tvö heiti yfir sjúkdómseinkennin: „Dysbasia lordotica progressiva“ og „Dystonia musculorum deformans“. Orðið dystonia notaði Oppenheim um of mikla og of litla vöðvaspennu á víxl hjá sama einstaklingi (1, 2). Með tímanum hefur

ENGLISH SUMMARY

Ásgeirsson H, Sveinbjörnsdóttir S

Dystonia

Læknablaðið 2003; 89: 943-48

Dystonia is defined as a syndrome of sustained involuntary muscle contractions, frequently causing twisting, repetitive movements and abnormal postures. Categorisation of the dystonia syndromes is variable and depends on etiology, age at onset, distribution of symptoms or genetic causes, reflecting the variability of the clinical spectrum of these diseases and the many underlying causes. The prevalence of the dystonias is largely unknown, as few epidemiological studies have been carried out and many of these have been service based rather than community based. This article reviews the phenomenology, pathophysiology, various etiologies and treatment of the dystonias.

Keywords: dystonia, generalized, focal, spasmodic torticollis, occupational cramps, spasmodic dysphonia, blepharospasms.

Correspondence: Sigurlaug Sveinbjörnsdóttir, sigurls@landspitali.is

merking orðsins breyst. Auk þess að vera samheiti yfir heilkenni lík þeim sem Oppenheim lýsti er heitið jafnframt notað um þær hreyfitruflanir sem fylgja þessum heilkennum. Hreyfitruflanirnar einkennast af viðvarandi vöðvasamdráttum sem valda oft vindingi á líkamshlutum eða síendurteknum hreyfingum. Sami einstaklingur getur haft einkenni um hvort tveggja í senn. Heitið vöðvaspennutruflun vísar því bæði til flokks taugasjúkdóma og ákveðinna óeðlilegra ósjálf-ráðra hreyfinga og líkamsstillinga (2, 3).

Hreyfingar sem vöðvaspennutruflun framkallar eru margvíslegar. Þær geta komið og farið eða verið viðvarandi og vöðvasamdráttur getur verið sársaukafullur. Hreyfingar geta verið reglulegar eða óreglulegar, þótt oftast sé hreyfimyndi að einhverju leyti endurtekið. Hreyfingar eru ýmist hraðar eða hægar, þær geta verið breytilegar með tilliti til vindings, krafts og líkamsdreifingar. Stundum fylgir skjálfti í viðkomandi líkamshluta. Einkennin geta komið í hvaða líkamshluta sem er, í hvíld eða við virkni, en magnast gjarnan upp við sjálfráðar hreyfingar líkamshlutans (1, 2). Þau geta einnig verið verkefnisháð, til

¹Læknadeild Háskóla Íslands
²taugalækningadeild
Landspítala

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Sigurlaug Sveinbjörnsdóttir,
deild C12 Landspítala
Fossvogi, 108 Reykjavík, sími:
543-5711, bréfsími: 543-2339,
sigurls@landspitali.is

Lykilord: vöðvaspennutruflun,
staðbundin, altæk, hallinsvíri,
athafnakrampar, raddbanda-
krampar, hvarmakrampar.

dæmis getur sjúklingur fengið einkenni þegar hann gengur áfram en ekki þegar hann gengur afturábak (3). Á vöðvariti sjást merki um stöðugan samdrátt sem kemur samtímis fram í samverkandi og gagnverkandi vöðvahópum (2, 4).

Einkenni vöðvaspennutrufunar versna oft við álag og streitu, en slökun og ákveðin sjálfsskynörvun (sensory tricks/geste antagonistique) sem sjúklingarnir temja sér og er einstaklingsbundin getur í sumum tilvikum dregið úr þeim. Sem dæmi um skynörvun má nefna að snerta á sér hökuna eða afturhluta höfuðs. Þetta getur leitt til þess að einkennin séu ranglega talin vera af sálrænum toga (1-3). Oftast eru einkennin viðvarandi yfir daginn en hverfa í svefni (2, 5). Almennt er tilhneiging til þess að þau ágerist með tímanum sem leiðir oft til varanlegrar aflögunar á líkamsstöðu (2). Frekari lýsingar á einkennum einstakra heilkenna er að finna hér á eftir.

Faraldsfræði vöðvaspennutrufana

Sjálfsprottin vöðvaspennuheilkenni eru tiltölulega sjaldgæf. Fáar vel unnar faraldsfræðilegar rannsóknir hafa verið gerðar og sýna flestar að heildaralgengi allra sjálfsprottinna sjúkdómsmynda sé á bilinu 6-33 af hverjum 100.000 (6-12). Algengið er líklega vanmetið vegna fjölda vangreindra tilfella. Í nýlegri óbirtir heilþjóðarrannsókn á Íslandi reyndist algengi sjálfsprottinnar vöðvaspennutrufunar vera hærra en áður hefur fundist (13). Staðbundin vöðvaspennutrufun er talin vera að minnsta kosti tífalt algengari en altæk. Fleiri konur en karlar þjást af þessum sjúkdómum og almennt aukast líkurnar á því að fá staðbundna vöðvaspennutrufun með aldri (6, 12, 14-16). Lýst hefur verið mismun á aldri við upphaf einkenna í hinum ýmsu heilkennum sem einnig er háður kyni, og undirstrikar það að afbrigðin eru líklega ekki einn og sami sjúkdómur og mismunandi lífeðlismeinafræði getur búið að baki (15, 16).

Flokkun vöðvaspennutrufana

Birtingarmynd vöðvaspennuheilkenna er breytileg og lítið er vitað um undirliggjandi orsakir. Hefur það leitt til þess að mörg flokkunarkerfi eru í notkun. Helstu flokkarnir hafa miðast við orsök, aldur við upphaf einkenna og dreifingu einkenna. Á síðustu árum hafa fundist erfðagallar í sumum fjölskyldum sem hefur leitt til enn nýrrar flokkunar (17-19). Það gefur auga leið að talsverð skörun er á milli flokkunarkerfa og er líklegt að framtíðarþekking muni leiða til grundvallarendurskoðunar á þeim.

Eftirfarandi eru dæmi um flokkarnir sem tíðkast að nota:

Sjálfsprottin eða afleidd vöðvaspennutrufun

Vöðvaspennutrufun má skipta í: a) sjálfsprottina og

b) afleidda (2). Til sjálfsprottinna heilkenna teljast þau sem engin ástæða finnst fyrir auk ættlægrar vöðvaspennutrufunar. Afleidd vöðvaspennutrufun getur komið eftir áverka á taugakerfið, svo sem eftir heila-blóðfall, höfuðmeiðslu eða útlímameiðslu, verið fylgifyskur heilaæxlisvaxtar, súrefnisskorts í fæðingu eða lyfja- og eiturlyfjanotkunar (2, 5, 20, 21). Algengust viðvarandi afleiddrar vöðvaspennutrufunar í fullorðnum er síðkomin (tardive) vöðvaspennutrufun sem orsakast af langtímanotkun sefandi lyfja (neuroleptics/antipsychotics) (12, 22, 23). Einkenni eru einkum ósjálfráðar hreyfingar á kjálka og í munni (4). Önnur þekkt aukaverkun sefandi lyfja er augnvöðvaspennutrufun (oculogyric crisis) en útlíma- og hálsvöðvaspennutrufun getur einnig komið fram. Þessi einkenni eru oftast tímabundin en viðvarandi.

Áðrar gerðir vöðvaspennutrufana eru ýmist taldar með afleiddri vöðvaspennutrufun eða sem sér-flokkar. Er þar um að ræða vöðvaspennutrufun ásamt öðrum taugaeinkennum, svo sem Parkinson-einkennum eða vöðvayrkkjum (myoclonus). Í arfgengum taugahrönnunarsjúkdómum kemur vöðvaspennutrufunin samhliða stigversnandi taugahrönnunarsjúkdómi, svo sem Wilsons sjúkdómi eða Huntingtonsjúkdómi (2). Í Parkinsonveiki er sársaukafull vöðvaspennutrufun algeng. Einkennin koma og fara og eru háð dópamínlyfjainntöku. Sársaukafull vöðvaspennutrufun getur einnig þróast í kjölfar áverka á útlím eða taugakerfi (reflex sympaticus dystropia with dystonia/complex regional pain syndrome) (24). Vöðvaspennutrufun af sálrænum toga er mjög sjaldgæf (2, 3, 25).

Flokkun byggð á aldri við upphaf einkenna

Stundum eru mörk sett við 20 ára aldur og sagt að þeir sem byrji með einkennum fyrir þann aldur hafi snemmbúna vöðvaspennutrufun en hinir sagðir hafa síðbúna vöðvaspennutrufun (3, 26). Hjá sjúklingum með sjálfsprottin einkenni er aldur við upphaf einkenna mikilvægasti þátturinn sem spáir fyrir um horfur sjúklinga. Því fyrir sem einkennin koma fram, þeim mun líklegri er að þau verði alvarleg og breiðist til annarra líkamshluta (2). Þessi flokkun er að öllum líkindum úrelt í ljósi vaxandi þekkingar á eðli og orsökum sjúkdómanna.

Flokkun eftir líkamsdreifingu einkenna

Eftir líkamsdreifingu einkenna er sjúkdómsmyndum skipt í a) staðbundna, b) geiraskipta, c) fjölhreiddra, d) helftarvöðvaspennutrufun og e) altæka vöðvaspennutrufun. Sjálfsprottin heilkenni lýsa sér einkum með staðbundnum einkennum sem oftast eru bundin við einn líkamshluta. Stundum byrja einkennin staðbundið, en dreifast til aðlægra líkamshluta. Þróun í altæka vöðvaspennutrufun er sjaldgæf (2, 27). Einkennin geta lagst á næstum hvaða líkamshluta sem er. Algengasta form staðbundinnar vöðvaspennu-

truflunar er hálsvöðvaspennutruflun, einnig nefnd hallinsvíri. Um er að ræða vöðvaspasma í háls- og höfuðvöðvum sem geta verið sársaukafullir og leiða til þess að hálsinn snýst í ýmsar óeðlilegar stöður með eða án höfuðskjálfta (2, 25, 28). Hvarmakrampar lýsa sér með ósjálfráðum samdrætti ytri augnvöðva. Einkennin eru allt frá aukinni blikktíðni upp í sársaukafulla lokun augnloka sem leiðir til þess að viðkomandi verður starfrænt nær blindur (2). Raddbandakrampar valda vöðvasamdrætti í barkakýlisvöðvum svo að sjúklingurinn getur illa beitt rödd sinni sem verður lág og höktandi. Vöðvaspennutruflun í munni og kjálka lýsir sér með vöðvasamdráttum í tungu og neðanverðu andliti og ósjálfráðum hreyfingum sem meðal annars geta truflað tal (2). Skrifarkrampi og tónlistarmannakrampi eru loks dæmi um ósjálfráða vöðvasamdrætti í útlimavöðvum allt frá einum fingri til alls griplimsins og koma yfirleitt einvörðungu fram við ákveðnar athafnir, svo sem að skrifa eða spila á hljóðfæri. Skrifar- og tónlistarmannakrampar framkalla almennt ekki verki, til aðgreiningar frá áreynslubundinni þreytu (2, 26). Vöðvaspennutruflanir í útlimum, einkum staðbundin einkenni sem byrja í fótleggjum, eru líklegri til þess að dreifast og verða altæk (5).

Þegar vöðvaspennutruflun kemur fram í tveimur aðlægum líkamshlutum er talað um geiraskipt einkenni. Dæmi um þetta eru hvarmakrampar ásamt vöðvaspennutruflun í munni og kjálka sem einnig er nefnd Meiges heilkenni. Komi einkenni fram í tveimur líkamshlutum sem ekki eru aðlægir nefnist það fjölhreiðra vöðvaspennutruflun. Dæmi um þetta er sambland af hvarmakrömpum og skrifarkrömpum. Helftarvöðvaspennutruflun vísar til þess að einkennin séu eingöngu bundin við annan líkamshelming og orsakast nær alltaf af heila- eða mænuáverka (2, 5, 26).

Altæk vöðvaspennutruflun kemur fram í báðum líkamshelmingum, til dæmis í öðrum fótleggjum og bol, eða báðum fótleggjum og einhverjum öðrum líkamshluta. Altæk vöðvaspennutruflun getur valdið verulegri fötlun (2, 5). Þekktasta heilkennið er sjálfsprottin altæk vindingsvöðvaspennutruflun (Primary idiopathic generalized torsion dystonia) sem er ættlæg. Hún kemur oftast fram í börnum. Altæk vöðvaspennutruflun finnst einnig meðal eiturlyfjaneytenda (21).

Flokkun vöðvaspennutruflana byggð á erfðagöllum – DYT 1-14

Lengi hefur verið vitað að sumar sjálfsprottinnar vöðvaspennutruflanir eru ættlægar. Á síðari árum hafa sameindaerfðarannsóknir staðfest erfðaorsakir fyrir ýmsum heilkennum innan þessa sjúkdómaflokks. Hefur færst mjög í vöxt að flokkunin byggist á þekktum genagöllum (3, 5). Erfðarannsóknir hafa staðsett litningagalla í fáeinum heilkennum og hugsanleg

erfðasæti fyrir slíka galla í öðrum. Nú er vitað að erfðagallar valda að minnsta kosti 14 mismunandi gerðum sjálfsprottinna vöðvaspennutruflana. Auk hefðbundinna heita eru þau nefnd DYT (dystonia type) 1 til 14 (29, 45). Fyrsti erfðagallinn sem fannst orsakar sjálfsprottina vindingsvöðvaspennutruflun sem nefnist eftir þessu flokkunarkerfi DYT 1 (5). Þessi gerð er algengust altækra heilkenna og sjúkdómurinn erfist ríkjandi. Erfðagallinn er þriggja basa brottfall (GAG = aminósýran glútamat) úr DYT 1 geninu (9q34) sem einnig nefnist TOR1A og tjáir próteinið torsin A en hlutverk þess er ekki vel þekkt. Rannsóknir hafa sýnt að mRNA torsin A próteinsins er tjáð í mestum mæli í dópamínargum taugafrumum heilans, einna helst í þetta hluta sortukjarnans (*pars compacta substantia nigra*) (5, 29-31). DYT 1 stökkbreytingin er talin vera til staðar í einum af hverjum 160.000 og er algengust meðal Ashkenazigyðinga (22). Sjúkdómsmyndin er mjög mismunandi milli einstaklinga, allt frá mjög litlum einkennum upp í verulega fötlun (3, 16, 32). Lítil hluti sjúklinga með dæmigerð einkenni sjálfsprottinnar vindingsvöðvaspennutruflunar hefur engin merki um stökkbreytingu í TOR1A geninu sem bendir til þess að aðrir óþekktir litningagallar geti valdið svipuðum einkennum. DYT 2 er víkjandi erfðasjúkdómur sem lýst hefur verið í spænskum sígaunum en litningagalli ekki verið staðsettur. DYT 3 eða vöðvaspennutruflun samhliða Parkinsonheilkenni (Lubag sjúkdómur) er kynbundinn erfðasjúkdómur og hefur litningagalli verið staðsettur á litningi Xq13.1 (33). DYT 4 er arfgeng ríkjandi vöðvaspennutruflun sem veldur raddeinkennum og hefur verið lýst í ástralskri fjölskyldu (34). DYT 5 er sjúkdómur sem svarar lágskammta levodopa meðferð og hefur bæði ríkjandi og víkjandi erfðamynstri verið lýst. Sjúkdómurinn kemur fram snemma á ævinni og er algengari meðal stúlkna. Fundist hefur erfðagalli á litningi 14q22.1 sem stjórnar framleiðslu á GTP cyclohydrolasa I (35, 36). DYT 6 er ríkjandi sjúkdómur sem aðeins hefur verið lýst í einni fjölskyldu og kemur fram í margvíslegri klínískri mynd. Erfðagalli hefur verið staðsettur á litningi 8p21-q22 (37). DYT 7 er erfðaríkjandi síðbúin hálsvöðvaspennutruflun í þýskum fjölskyldum. Erfðagalli hefur verið staðsettur á litningi 18p (38). DYT 8 eru erfðaríkjandi fettu-brettueinkenni (choreoathetosis) sem ekki eru áreynslutengd og koma einungis af og til. Erfðagalli hefur verið staðsettur á litningi 2q (39). DYT 9 er erfðaríkjandi fettu-brettueinkenni samhliða stjarfaeinkennum (choreoathetosis/spasticity, CSE) sem tengjast erfðagalla á litningi 1p (40). DYT 10 er hreyfingartengd vöðvaspennutruflun sem kemur af og til og tengist litningagalla á litningi 16p11 (paroxysmal kinesigenic dystonia, PKD) (41). DYT 11 er erfðaríkjandi vöðvaspennutruflun með vöðvayökkjum sem byrjar í æsku og virðist lagast við inntöku áfengis. Litningagalla hefur verið lýst á 7q21 og er um að ræða gen sem stjórnar

e–sarcoglycani (42). DYT 12 er blanda af vöðvaspennutruflun og Parkinsonheilkenndi sem erfið ríkjandi (Rapid onset dystonia parkinsonism, RDP) og hefur erfðagalli verið staðsettur á litningi 19q (43). DYT 13 er vöðvaspennutruflun í fullorðnum sem aðallega veldur einkennum í hálsi og handleggjum. Erfðagalli er staðsettur á litningi 1p36 (44). DYT 14 er önnur gerð vöðvaspennutruflunar sem svarar levodópameðferð og hefur litningagalli verið staðsettur á litningi 14q13 (45).

Alengast er að staðbundin vöðvaspennutruflun komi fram á fullorðinsárum og hefur meirihluti sjúklinga sjálfsprottin einkenni. Til eru rannsóknir sem sýna að allt að fjórðungur sjúklinga eigi ættingja með svipuð einkenni sem bendir til þess að hugsanlega megi rekja orsakir staðbundinna vöðvaspennutruflana til erfðagalla í ríkari mæli en áður var talið (3, 5, 27).

Lífedlismeinafræði vöðvaspennutruflunar

Lítið er þekkt um þá taugastjórnunartruflun sem liggur að baki vöðvaspennuheilkennum þó ýmislegt hafi komið í ljós á síðustu árum. Mörg svæði heilans virðast koma við sögu í sjálfsprottum heilkennum en flest bendir til þess að truflun í djúphnoðum sé meginorsökin. Líklegast er um að ræða ofvirkni í dópamínvirkum taugafrumum sem leiðir til afhömlunar á hemjandi boðum frá heilastúku til heilabarkar (46, 47). Samanlagt hefur þetta áhrif á svæði heilans sem stjórna undirbúningi og framkvæmd hreyfinga. Rannsóknir hafa einnig sýnt fram á minnkaða hömlun á ýmsum svæðum hreyfistjórnunarkerfisins, til dæmis í mænu, heilastofni, djúphnoðum og hreyfimbarkarsvæðunum, og virðist stjórnun á hamlandi millitaugafrumum fara úr skorðum (46-48). Þessi hömlunarskerðing leiðir til óeðlilega öflugs vöðvasamdráttar og minnkaðrar vöðvasamhæfingar (48). Rannsóknir á sviði taugaboðefna sýna að asetýlkóflín, dópamín og GABA (gamma amino butyric acid) virðast öll koma við sögu enda geta lyf sem hafa áhrif á þessi kerfi, bætt einkennin að nokkru leyti (25). Afleidd vöðvaspennutruflun virðist oftast orsakast af skemmdum eða starfstruflun í djúphnoðum, sérstaklega í rákakjarna (corpus striatum), og/eða heilastúku (thalamus) (49).

Sýnt hefur verið fram á að sjúklingar með vöðvaspennutruflanir eigi erfiðara en aðrir með að greina á milli skynáreita í tíma og rúmi. Þessi skyntruflun virðist vera í réttu hlutfalli við alvarleika einkenna (26). Skyntruflanir í líkamsparti geta jafnframt verið undanfari vöðvaspennutruflunar (24, 25, 50). Nýlegar rannsóknir benda einmitt til þess að staðbundin vöðvaspennutruflun geti stafað af röskun á afturvirkum skynáreitum og að breyting á hreyfiundirbúningi geti leitt af sér brenglaðar hreyfingar. Á hinn bóginn gæti breyttur hreyfiundirbúningur einn-

ig verið afleiðing af truflunum í hreyfikerfinu (25, 26, 48). Einnig eru uppi hugmyndir um að tilfærsla á niðurröðun skynjunar í heilaberki gæti valdið því að röng svæði séu virkjuð til hreyfinga (26). Áhrif sjálfsskynörvunar sem sjúklingar beita til þess að bæla einkennin, styðja það að skynhrif geti haft áhrif á hreyfikerfið (48). Vöðvaspennutruflun er því líklega ekki einvörðungu truflun í framkvæmd og undirbúningi hreyfinga heldur einnig truflun á skynhrifum.

Meðferð

Lengi vel voru engin viðunandi meðferðarúræði við vöðvaspennutruflunum. Í nær öllum tilvikum er verið að meðhöndla einkennin en ekki orsökina (undan-tekningar eru þó sumar gerðir afleiddrar vöðvaspennutruflunar, til dæmis í Wilsons sjúkdómi). Meðferðin er einstaklingbundin og miðar fyrst og fremst að því að auka starfsgetu og draga úr verkjum auk sálræns stuðnings sem er nauðsynlegur (4, 28, 46, 50).

Hefðbundin lyfjameðferð byggist á andkólínvirkum lyfjum (trihexyphenidyl, biperidine), dópamínvirkum lyfjum (levodopa), dópamín-hömlurum (phenothiazines, haloperidol, tetrabenazine) og GABA-víðtækja samherjalyfjum (clonazepam, baclofen) ásamt ýmsum fleiri lyfjum sem hafa verið prófuð í vissum tilvikum (4, 46, 47). Háskammtameðferð er árangursríkari og fullorðnir þola slíka meðferð mun síður en börn. Lyfjameðferðinni fylgja miklar aukaverkanir sem gjarnan leiða til þess henni er hætt (3, 26).

Aðalmeðferðarúræðið við staðbundnum einkennum eru innspýtingar af bótúlíneitri í ofvirka vöðva* (Botox®, Dysport®). Þetta er fyrsta meðferð við hálsvöðvaspennutruflun, hvarma-, skriftar- og raddbandakrömpum (3, 47). Efninu er sprautað á tveggja til þriggja mánaða fresti í vöðvana í fyrirfram ákveðnum skömmtum. Þetta dregur talsvert úr einkennum hjá yfir 80% sjúklinga (52). Bótúlíneitrið hamlar losun asetýlkólíns úr taugaendanum á tauga/vöðvamótum, hindrar vöðvasamdrátt og dregur þannig úr vöðvastyrk. Þetta veldur einnig efnafraðilegri aftaugun og vöðvaþræðirnir rýrna að einhverju leyti (26, 47, 51). Komið hafa fram vísbendingar um það að meðferðin valdi breytingum í djúphnoðum, heilastúku og heilaberki og hugsanlega á fleiri stöðum í taugakerfinu en þetta þarfnast frekari rannsókna (52). Skammtastærð þarf að vera nákvæm því rétt magn af efninu veldur því að vöðvinn missir styrk en lamast ekki (26, 47, 51). Hjá sjúklingum með fjölhreiðra eða altæka truflun eru einkennin oft of útbreidd til þess að hægt sé beita þessari meðferð. Í þeim tilfellum má þó nota eitrið á einstaka líkamshluta samtímis hefðbundinni lyfjameðferð (3). Auka-

* Bótúlíneitur er framleitt af bakteríunni *Clostridium botulinum*. Eitrið sem veldur bótúlisma og er stundum tengt við niðursuðuvörur er hið öflugasta sem vitað er um (51).

verkanir bóttúlínmeðferðar eru fáar, en mótefnamyndun kemur fyrir sem gerir meðferðina áhrifa-lausa. Mótefnamyndun virðist vera háð skammtastærð og því er reynt að notast við eins lága skammta af efninu og kostur er. Til eru nokkrar gerðir bóttúlín-eiturs og hægt að skipta um tegund hverfi áhrifin af völdum mótefnamyndunar (47, 51).

Áður fyrr var skurðmeðferð beitt þegar önnur meðferð gagnaðist ekki. Aðallega var um að ræða aftaugun úttauga, vöðvafestuskurði (myectomy), eða brennsluadgerðir á heilastúku (thalamotomy) eða bleikhnetti (pallidotomy) (3). Tæplega helmingur sjúklinga með sjálfsprottin einkenni fékk nokkurn eða verulegan, tímabundinn bata af þessum skurðaðgerðum (46). Á síðari árum hafa raförvunaraðgerðir á djúpheilakjörnum (deep brain stimulation) rutt sér til rúms sem meðferð. Raförvun á bleikhnetti (globus pallidus) hefur gefið góða raun hjá sjúklingum með DYT1 sem svara ekki annarri meðferð. Í framtíðinni gætu slíkar aðgerðir hugsanlega gagnast sjúklingum með aðrar gerðir vöðvaspennutruflana (3, 53).

Nokkrar framtíðarvönir eru bundnar við utan-kúpusegulörvun (repeated transcranial magnetic stimulation) sem miðar að því að draga úr virkni óhamlaðra hreyfitaugabrauta með því að örva heilavæði sem eru virkjuð af skynkerfinu. Enn sem komið er er þessi meðferð á tilraunastigi en virðist lofa góðu (54).

Niðurlag

Í þessari yfirlitgrein höfum við leitast við að lýsa ýmsum gerðum vöðvaspennutruflunar og heilkennum þeim tengdum, flokkun sjúkdómanna, faraldsfræði þeirra og helstu meðferðarræðum. Þótt rannsóknir á síðustu öld, einkum þó á síðastliðnum áratug, hafi stórbætt þekkingu okkar á þessum sjúkdómum, er enn langt í land. Aukin þekking á starfsemi taugafrumna og hinna ýmsu stjórnunarkerfa miðtaugakerfisins mun án efa leiða í ljós hverjar frumorsakir sjúkdóma eins og vöðvaspennutruflana eru. Flokkun þessara sjúkdóma er ófullnægjandi, lítið vit að um faraldsfræði þeirra og lyfjameðferð er ófullnægjandi. Framfarir hafa orðið í meðferð sjúklinga með staðbundin einkenni og árangur raförvunaraðgerða á bleikhnetti lofar góðu í völdum tilvikum. Margvísleg einkenni þessara sjúkdóma benda til þess að orsakir þeirra séu mjög margar. Með aukinni þekkingu á lífeðlismeinafræði þeirra má gera ráð fyrir því að ný og hnitmiðaðri meðferðarræði muni finnast.

Þakkir

Vísindasjóður Landspítala styrkti heilþjóðarrannsókn á algengi sjálfsprottinnar vöðvaspennutruflunar á Íslandi sem varð tilefni þessarar greinar.

Heimildir

- Bordas LI B. Aspectos históricos de la distonía muscular generalizada. *Neurología* 2002; 17: 97-100.
- Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1-8.
- Friedman J, Standaert DG. Dystonia and its disorders. *Neurol Clin* 2001; 19: 681-705.
- Goetz CG, Horn SS. Treatment of tremor and dystonia. *Neurol Clin* 2001; 19: 129-44.
- Németh AH. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain* 2002; 125: 695-721.
- Nutt JG, Muentner MD, Melton III LJ, Aronson A, Kurland LT. Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. *Adv Neurol* 1988; 50: 361-5.
- Kandil MR, Tohamy SA, Fattah MA, Ahmed HN, Farwiz HM. Prevalence of chorea, dystonia and athetosis in Assiut, Egypt: a clinical and epidemiological study. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 202-10.
- Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, Takahashi K. Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori Prefecture in Japan. *Mov Disord* 1995; 10: 440-3.
- Duffey PO, Butler AG, Hawthorne MR, Barnes MP. The epidemiology of the primary dystonias in the north of England. *Adv Neurol* 1998; 78: 121-5.
- Duarte J, Mendoza A, Garcia MT. Epidemiología de la distonía primaria. *Rev Neurol* 1999; 29: 884-6.
- Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787-92.
- Castelon Konkiewitz E, Trender-Gerhard I, Kamm C, Warner T, Ben-Shlomo Y, Gasser T, et al. Service-based survey of dystonia in Munich. *Neuroepidemiology* 2002; 21: 202-6.
- Ásgeirsson H, Jakobsson F, Hjaltason H, Sveinbjörnsóttir S. Epidemiological study of idiopathic dystonia in Iceland: a total population survey. Grein send til birtingar í *Mov Disord*.
- Defazio G, Livrera P. Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord* 2002; 17: 7-12.
- Soland VL, Bhatia KP, Marsden CD. Sex prevalence of focal dystonias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 204-5.
- Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. *Neurology* 1999; 53: 1871-3.
- Bressman SB. Dystonia update. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23: 239-51.
- Thyagarajan D. Genetics of Movement Disorders: An Abbreviated Overview. *Stereotac Funct Neurosurg* 2001; 77: 48-60.
- Gasser T, Bressman S, Durr A, Higgins J, Klockgether T, Myers RH. Molecular Diagnosis of Inherited Movement Disorders. Movement Disorder Society Task Force on Molecular Diagnosis. *Mov Disord* 2003; 18: 3-18.
- LeDoux MS, Brady KA. Secondary Cervical Dystonia Associated with Structural Lesions of the Central Nervous System. *Mov Disord* 2003; 18: 60-9.
- Demetropoulos S, Schauben JL. Acute Dystonic Reactions from "Street Valium". *J Emergency Med* 1987; 5: 293-7.
- Chiu HFK, Lee S. Tardive Dystonia (review). *Australian and New Zealand J Psychiat* 1989; 23: 566-70.
- Ballerini M, Bellini S, Nicolai C, Pieroni V, Ferrara M. Neuroleptic-induced dystonia: incidence and risk factors. *Eur Psychiat* 2002; 17: 366-8.
- Hallett M. Physiology of dystonia, in: Fahn S, Marsden CD, De Longs (eds): *Dystonia 3, Advances in Neurology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998; 78: 11-8.
- Stacy M. Idiopathic cervical dystonia: an overview. *Neurology* 2000; 55 (Suppl 5): S2-S8.
- Lim VK, Altenmüller E, Bradshaw JL. Focal dystonia: current theories. *Hum Mov Sci* 2001; 20: 875-914.
- Müller U, Steinberger D, Németh AH. Clinical and molecular genetics of primary dystonias. *Neurogenetics* 1998; 1: 165-77.
- Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T. ESDE collaborative group. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiat* 2002; 72: 608-14.
- Hewett J, Gonzales-Agosti C, Slater D, Ziefer P, Li S, Bergeron D, et al. Mutant torsinA, responsible for early-onset torsion dystonia, forms membrane inclusions in cultured neural cells. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1403-13.
- Augood SJ, Penney JB Jr, Friberg IK, Breakefield XO, Young AB, Ozelius LJ, et al. Expression of the early-onset torsion dystonia gene (DYT1) in human brain. *Ann Neurol* 1998; 43: 669-73.
- Risch N, de Leon D, Ozelius L, Kramer P, Almasy L, Singer B, et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 1995; 9: 152-9.

32. Edwards M, Wood N, Bhatia K. Unusual Phenotypes in DYT1 Dystonia: A Report of Five Cases and a Review of the Literature. *Mov Disord* 2003; 18: 706-11.
33. Graeber MB, Kupke KG, Müller U. Delineation of the dystonia-parkinsonism syndrome locus in Xq13. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8245-824.
34. Ahmad F, Davis MB, Waddy HM, Oley CA, Marsden CD, Harding AE. Evidence for locus heterogeneity in autosomal dominant torsion dystonia. *Genomics* 1992; 15: 9-12.
35. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuations caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994; 8: 236-42.
36. Knappskog P, Flatmark T, Mallet J, Ludecke B, Bartholome K. Recessively inherited L-DOPA-responsive dystonia caused by a point mutation (Q381K) in the tyrosine hydroxylase gene. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1209-12.
37. Almasy L, Bressman SB, Raymond D, Kramer PL, Greene PE, Heiman GA, et al. Idiopathic torsion dystonia linked to chromosome 8 in two Mennonite families. *Ann Neurol* 1997; 42: 670-3.
38. Leube B, Rudnicki D, Ratzlaff T, Kessler KR, Benecke R, Auburger G. Idiopathic torsion dystonia: assignment of a gene to chromosome 18p in a German family with adult onset, autosomal dominant inheritance and purely focal distribution. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1673-7.
39. Fouad GT, Servidei S, Simon D, Bertini E, Ptacek LJ. A gene for familial paroxysmal dyskinesia (FDP1) maps to chromosome 2q. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 135-9.
40. Auburger G, Ratzlaff T, Lunkes A, Nelles HW, Leube B, Binkfoski F, et al. A gene for autosomal dominant paroxysmal choreoathetosis/spasticity (CSE) maps to the vicinity of potassium channel gene cluster on chromosome 1p, probably within 2 cM between D1S443 and D1S197. *Genomics* 1996; 31: 90-4.
41. Tomita H, Nagamitsu S, Wakui K, Fukushima Y, Yamada K, Sadamatsu M, et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis locus maps to chromosome 16p11,2-q12.1. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1688-97.
42. Zimprich A, Grabowski M, Asmus F, Naumann M, Berg D, Bertram M, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 66-9.
43. Kramer PL, Mineta M, Klein C, Schilling K, de Leon D, Farrow MR, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism: linkage to chromosome 19q13. *Ann Neurol* 1999; 46: 176-82.
44. Valente EM, Bentivoglio AR, Cassetta E, Dixon PH, Davis MB, Ferraris A, et al. Dyt13, a novel primary torsion dystonia locus, maps to chromosome 1p36.13-36.32 in an Italian family with cranial-cervical or upper limb onset. *Ann Neurol* 2001; 49: 362-6.
45. Grötzsch H, Pizzolato GP, Ghika J, Schorderet D, Vingerhoets FJ, Landis T, et al. Neuropathology of a case of dopa-responsive dystonia associated with a new genetic locus, DYT14. *Neurology* 2002; 58: 1839-42.
46. Richter A, Löscher W. Pathophysiology of idiopathic dystonia: findings from genetic animal models. *Prog Neurobiol* 1999; 54: 633-77.
47. Berardelli A, Curra A. Pathophysiology and treatment of cranial dystonia. *Mov Disord* 2002; 17: 70-4.
48. Hallett M. Disorder of movement preparation in dystonia. *Brain* 2000; 122: 1765-6.
49. Hummel SM, Lücking CH. Die posttraumatische Dystonie. Ein Überblick und gutachterliche Aspekte. *Nervenarzt* 2001; 72: 93-9.
50. Velickovic M, Benabou R, Brin MF. Cervical dystonia pathophysiology and treatment options. *Drugs* 2001; 61: 1921-43.
51. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 249-59.
52. Jankovic J, Tintner R. Botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1985-94.
53. Vesper J, Klostermann F, Funk T, Bock M. [Chronic high frequency deep brain stimulation of the globus pallidus internus for torsion dystonia]. *Zentralbl Neurochir* 2002; 63: 18-22.
54. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1093-102.