

## Ataxi och tremor

Under naturalförloppet för MS är cerebellär ataxi och tremor vanligt, drabbar ca 60-80% av patienterna. Symtomen blir allt vanligare och svårare ju längre tid sjukdomen lider och är ofta kopplade till ökande funktionshinder och stora hjälpbehov. Som debutsymtom är emellertid ataxi och tremor mycket ovanliga. Bland de paroxysmala symtomen vid MS finns även kortvariga stereotypa attacker av dysartri, ibland tillsammans med klumpighet och ostadig gång. Durationen är oftast 5-15 sekunder och kan uppträda periodvis ett flertal gånger i timman. Tidigt uppträdande cerebellär påverkan med ataxi och balansstörning är ett prognostiskt ogynnsamt tecken. I stora databaser utgör cerebellära skov ca 10% av skoven och hjärnstams-/cerebellära skov har ofta sämre återhämtning än andra skov (1). I ca 1/3 av patienterna kan den cerebellära störningen ge upphov till betydande funktionsnedsättningar (2, 3). De vanligaste cerebellära störningarna drabbar koordinationen i övre extremiteterna. Ataxin inverkar också negativt på balansen, där ataxin tillsammans med spasticiteten ingår som viktiga komponenter i den typiska spastiska-ataktiska bredspåriga gången. Symtomen kan även ge upphov till huvud- och bålskakningar samt dysartri. Behandlingen av ataxi och tremor vid MS är långt ifrån tillfredsställande. Tre olika typer av behandling kan användas: fysioterapi/arbetsterapi, oral farmakoterapi och kirurgisk intervention. Behandlingseffekten är dock oftast bristfällig eller övergående och några påtagliga långsiktiga funktionsförbättringar uppnås sällan.

### Statusfynd vid cerebellär ataxi

Patienter med cerebellär ataxi rapporterar att dem är klumpiga, ostadiga, har bristande koordination-fumliga och tappar saker, och har sludrande tal. Sällan är dem medvetna om oscillopsin

- Gångataxi och bristfällig balans i stående, ibland även i sittande
- Blickriktningsnystagmus, ryckiga hypo- och hypermetriska sackader, oscillopsi
- Dysarti, skanderande tal
- Intentionstremor, dysmetri, dysdiachokinesis
- Oscillerande rörelser i extremiteter och bål

### Fysioterapi och arbetsterapi

Kompensatorisk behandling omfattar utbildning, strategier för att optimera rörelser och förflyttningar, samt biofeedbacktekniker. Hjälpmedel kan stabilisera rörelser och träning av basala rörelsemönster kan ge patienten bättre funktionell

kontroll vid mild ataxi [3]. Ataxi i de övre extremiteterna kan reduceras genom att armen fixeras i en position för att äta eller skriva. Att lägga på vikter på en extremitet kan reducera tremor. Besvärande huvudtremor kan reduceras genom avlastning av huvudets muskler t.ex. genom användning av ett mjukt nackskydd. Ataktiskt tal behandlas med talträning. Kyla kan kortvarigt förbättra ataxi.

## Sjukdomsmodifierande behandling

Det saknas studier som visar att sjukdomsmodifierande behandling specifikt minskar ataxi men flera studier har visat att effektiv sjukdomsmodifierande behandling kan förbättra funktionsnivån. Ett exempel utgör den pivotala studien med alemtuzumab vid skovvis förlöpande MS där alemtuzumab behandlade visade en förbättring även av det cerebellära funktionella systemet (4).

## Symtomatisk farmakoterapi

Ataxi och tremor är några av de kliniska manifestationer som svarar sämst på farmakoterapi. I en Cochrane analys fann man inte några läkemedel som hade tillräckligt vetenskapligt stöd för behandling av ataxi (5). Således, trots brist på kontrollerade studier prövas ofta propranolol i doser 160-240 mg/ dag. Isoniazid har i ett par studier reducerat den cerebellära tremorn (6, 7), men för terapeutisk effekt fordras höga doser, 600-1200 mg per dag. Gastrointestinal påverkan och hepatotoxicitet är välkända biverkningar och profylax med pyridoxin är nödvändig för att undvika perifer neuropati. Många olika typer av preparat har prövats, ofta i små serier, vanligtvis med begränsade effekter. Av de som visat viss effekt återfinns karbamazepin, primidon, klonazepam, gabapentin, hydroxyzin, acetazolamid och buspiron. Av dessa föredras klonazepam i dosen 2-5 mg/dag (8, 9). Cannabis behandling av MS patienter har inte visat någon effekt på ataxi och tremor (10). Paroxysmal dysartri och ataxi kan i likhet med andra paroxysmala symtom svara på antiepileptisk behandling såsom karbamazepin, lamotrigin, oxkarbamazepin och levetiracetam.

## Kirurgisk intervention

Talamotomi av nucleus ventralis intermedius (VIM) var tidigare den enda teknik som kunde användas för att behandla tremor refraktär till farmakologisk

behandling. Resultaten vid cerebellär tremor har varit varierande och inte så goda som den som erhållits vid thalamotomi hos patienter med Parkinsons sjukdom eller av patienter med essentiell tremor. Risken för komplikationer har varit relativt hög.

Elektrisk stimulering av VIM har nu ersatt talamotomi för behandling av tremor, främst på grund av färre komplikationer (11). I en stor serie på 117 patienter med tremor hade 11 patienter cerebellär tremor (varav 4 MS patienter). Totalt förbättrades 57% av patienterna och biverkningar var få (12). Två av de fyra MS-patienterna förbättrades. I flera efterföljande studier har resultaten varit lovande även bland behandlade MS patienter (13, 14). Emellertid har dessa studier i samtliga fall endast omfattat ett fåtal fall och uppföljningen har oftast varit begränsad till 1 år eller kortare tid (15). Behandling med bilateral elektrostimulering av nucleus zona incerta (16), gammakniv talamotomi (17) och vagus nerv stimulering (18) har i små okontrollerade studier visat positiva resultat. En mer omfattande utvärdering krävs innan behandlingsmetoderna kan värderas på ett tillfredställande sätt. Den kliniska erfarenheten och de få publicerade fall som följts upp under längre tid (19, 20) talar tyvärr för att effekten av elektrostimulering vid MS tremor är svår att förutse, ofta av övergående natur, eller är funktionellt verkningslös (21). Operationen är dessutom behäftad med inte försumbar morbiditet och höga kostnader (22). Man bör således begränsa den kirurgiska behandlingen av MS tremor till ett fåtal väl selekterade fall. Vid bedömningen av tremor och funktionsgrad bör även allmänna sjukdomsaspekter såsom ålder, sjukdomsduration och progresshastighet vägas in.

## Referenser

1. Wilkins A. Cerebellar Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2017;8:312.
2. Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Arch Neurol.* 1996;53(4):353-8.
3. Alusi SH, Worthington J, Glickman S, Bain PG. A study of tremor in multiple sclerosis. *Brain.* 2001;124(Pt 4):720-30.
4. Fox EJ, Wynn D, Coles AJ, Palmer J, Margolin DH, Investigators C. Alemtuzumab improves neurological functional systems in treatment-naive relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 2016;363:188-94.
5. Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD005029.
6. Duquette P, Pleines J, du Souich P. Isoniazid for tremor in multiple sclerosis: a controlled trial. *Neurology.* 1985;35(12):1772-5.
7. Hallett M. Isoniazid and action tremor in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(9):957.

8. Edwards S. Neurological physiotherapy- a problem solving approach. Singapore: Longman; 1996. p. 80-3.
9. Rudick RA, Goodkin DE, Ransohoff RM. Pharmacotherapy of multiple sclerosis: current status. *Cleve Clin J Med*. 1992;59(3):267-77.
10. Fox P, Bain PG, Glickman S, Carroll C, Zajicek J. The effect of cannabis on tremor in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(7):1105-9.
11. Nguyen JP, Feve A, Keravel Y. Is electrostimulation preferable to surgery for upper limb ataxia? *Curr Opin Neurol*. 1996;9(6):445-50.
12. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg*. 1996;84(2):203-14.
13. Siegfried J, Lippitz B. Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):71-5.
14. Geny C, Nguyen JP, Pollin B, Feve A, Ricolfi F, Cesaro P, et al. Improvement of severe postural cerebellar tremor in multiple sclerosis by chronic thalamic stimulation. *Mov Disord*. 1996;11(5):489-94.
15. Wishart HA, Roberts DW, Roth RM, McDonald BC, Coffey DJ, Mamourian AC, et al. Chronic deep brain stimulation for the treatment of tremor in multiple sclerosis: review and case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(10):1392-7.
16. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med*. 2000;342(7):461-8.
17. Mathieu D, Kondziolka D, Niranjan A, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife thalamotomy for multiple sclerosis tremor. *Surg Neurol*. 2007;68(4):394-9.
18. Marrosu F, Maleci A, Cocco E, Puligheddu M, Barberini L, Marrosu MG. Vagal nerve stimulation improves cerebellar tremor and dysphagia in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(9):1200-2.
19. Hooper J, Taylor R, Pentland B, Whittle IR. A prospective study of thalamic deep brain stimulation for the treatment of movement disorders in multiple sclerosis. *Br J Neurosurg*. 2002;16(2):102-9.
20. Schulder M, Sernas TJ, Karimi R. Thalamic stimulation in patients with multiple sclerosis: long-term follow-up. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;80(1-4):48-55.
21. Hassan A, Ahlskog JE, Rodriguez M, Matsumoto JY. Surgical therapy for multiple sclerosis tremor: a 12-year follow-up study. *Eur J Neurol*. 2012;19(5):764-8.
22. Hooper J, Whittle IR. Costs of thalamic deep brain stimulation for movement disorders in patients with multiple sclerosis. *Br J Neurosurg*. 2003;17(1):40-5.