



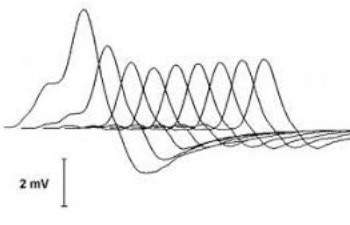
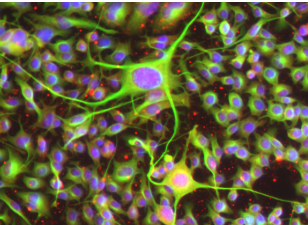
**AKADEMISKA
SJUKHUSET**

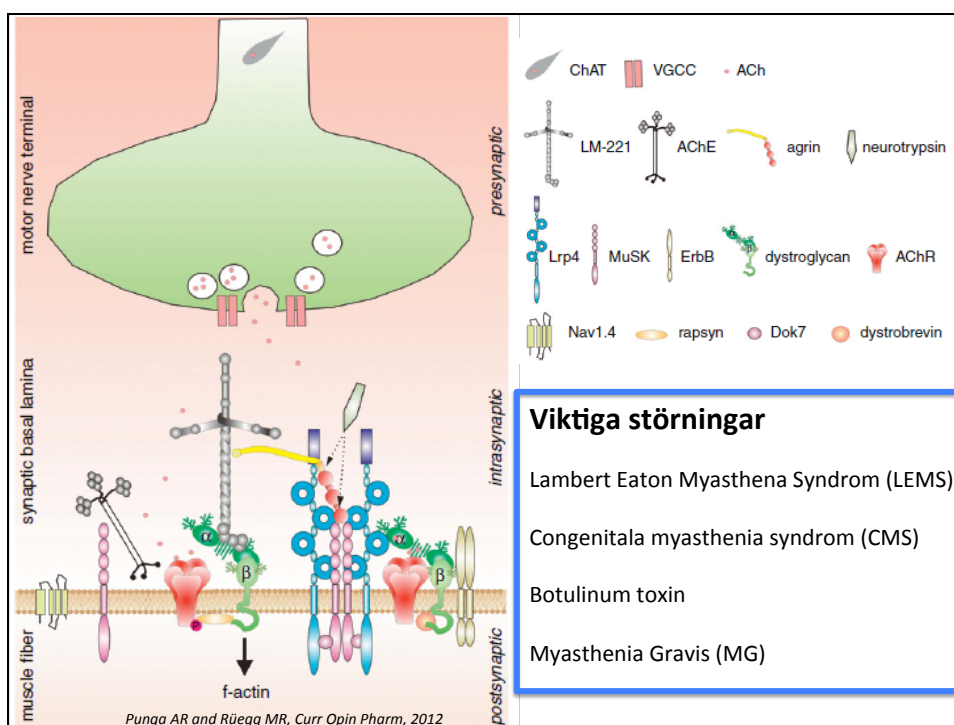


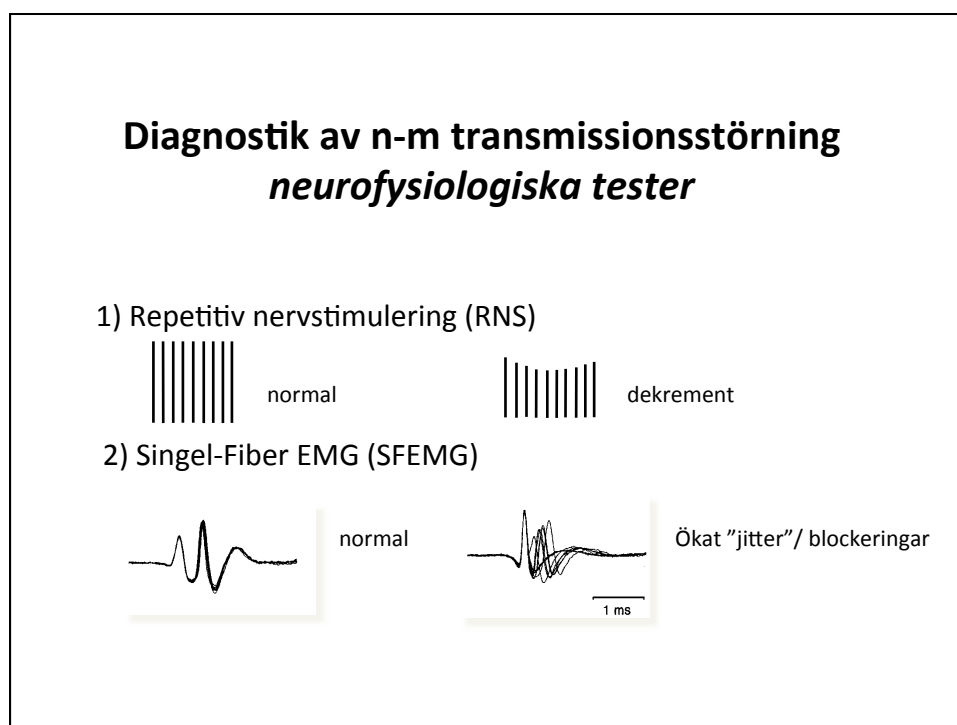
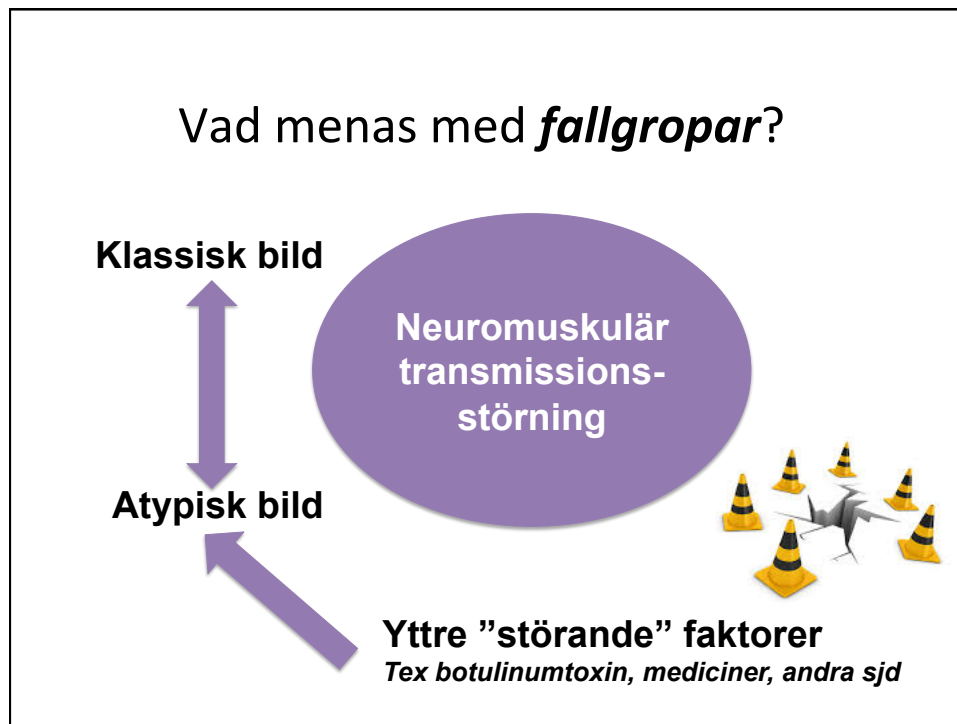
UPPSALA
UNIVERSITET

Neurofysiologisk diagnostik av neuromuskulära transmissionsrubbningar: **fallgropar**

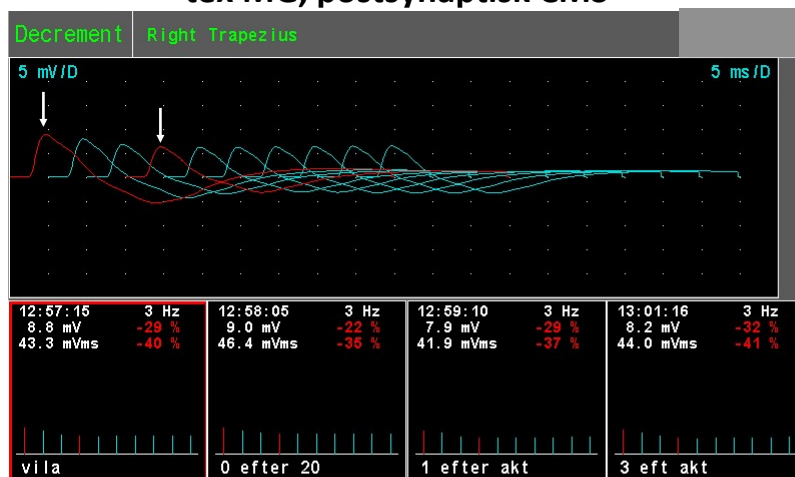
Anna Rostedt Punga
Docent, Specialistläkare
Klinisk Neurofysiologi, Akademiska sjukhuset Uppsala





Repetitiv nervsstimulering: postsynaptisk störning, tex MG, postsynaptisk CMS



Nedgång i amplitud mellan 1a och 4e CMAP-svaret = dekrement; indikerar störd neuromuskulär signalering

Diagnostic Utility of Repetitive Nerve Stimulation in a Large Cohort of Patients With Myasthenia Gravis

Åsa Amandusson, Kristin Elf, Margareta E. Grindlund, and Anna R. Punga

Department of Neuroscience, Clinical Neurophysiology, Uppsala University Hospital and Uppsala University, Uppsala, Sweden.

Purpose: Optimizing the diagnostic utility of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis (MG) may include tailoring the examination to clinical phenotype. Therefore, we analyzed all available repetitive nerve stimulation parameters in a large cohort of patients with confirmed MG diagnosis.

Methods: All repetitive nerve stimulation examinations at the Uppsala University Hospital rendering an MG diagnosis during 1996 to 2014 were analyzed. The deltoid, trapezius, anconeus, nasalis, abductor digiti quinti, and frontalis muscles were examined.

Results: Two hundred one patients with MG were diagnosed. Abnormal amplitude decrement was found in 54% of patients with ocular MG, 77% of patients with predominantly bulbar

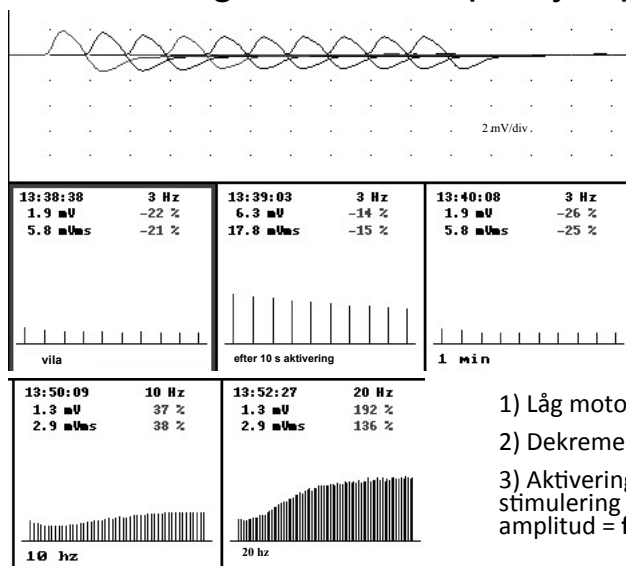
fatigue, and in 83% of patients with predominantly limb fatigue. The deltoid muscle had the highest sensitivity in all MG subtypes, with a mean of 77% sensitivity in all clinical subtypes, and the most pronounced decrement for amplitude ($P = 0.0002$) and area ($P < 0.0001$). Technical issues were rare.

Conclusions: These data contribute to further optimization of repetitive nerve stimulation strategies regarding muscle selection and technical performance in the electrodiagnostic workup of MG.

Key Words: Repetitive nerve stimulation, Myasthenia gravis, Deltoid muscle, Decrement.

(J Clin Neurophysiol 2017;34: 400–407)

Klassisk neurofysiologi vid presynaptisk störning, tex LEMS, presynaptisk CMS

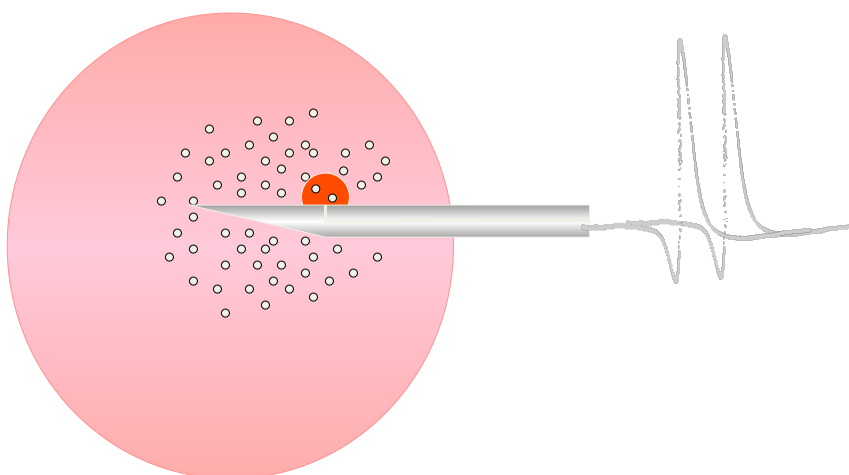


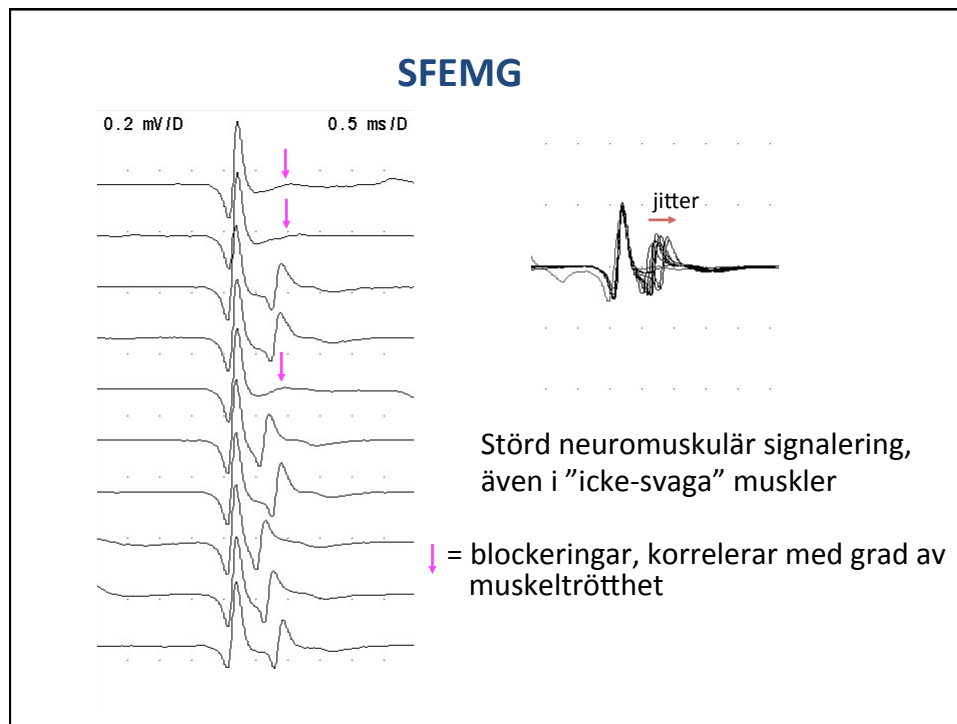
- 1) Låg motorisk amplitud i vila
- 2) Dekrement i vila
- 3) Aktivering eller högfrekvent stimulering resulterar i ökad amplitud = **facilitering**

Singel Fiber EMG (SFEMG)

= signal från ≥ 2 muskel fibrer

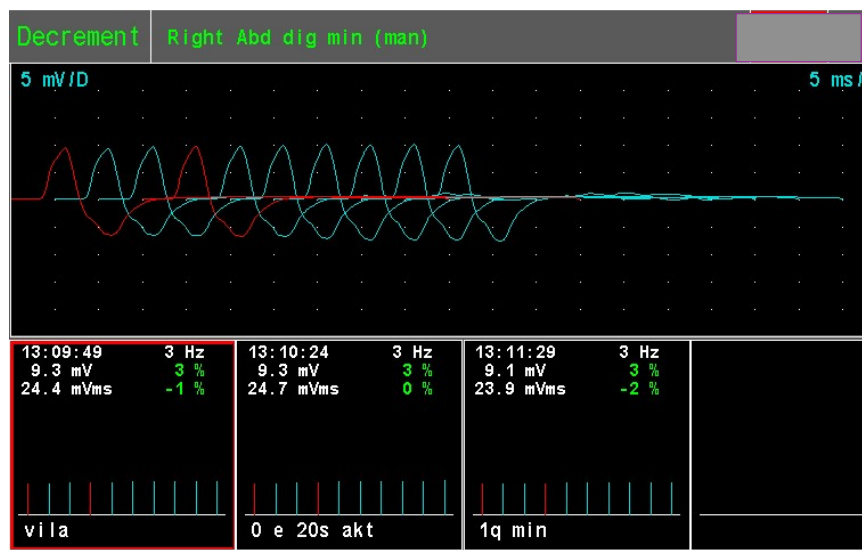
Den mest sensitiva undersökningen för att kvantifiera neuromuskulär transmission



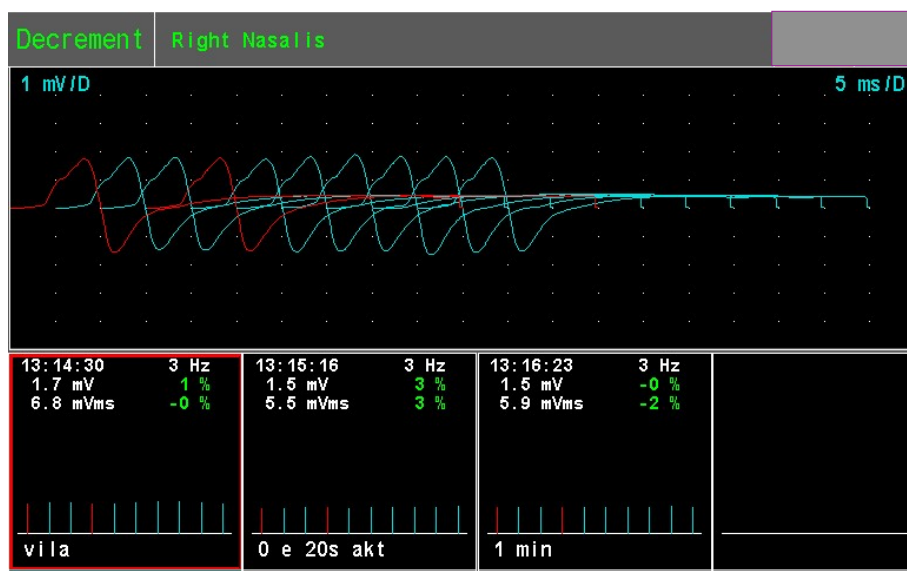


65-årig kvinna: MG?

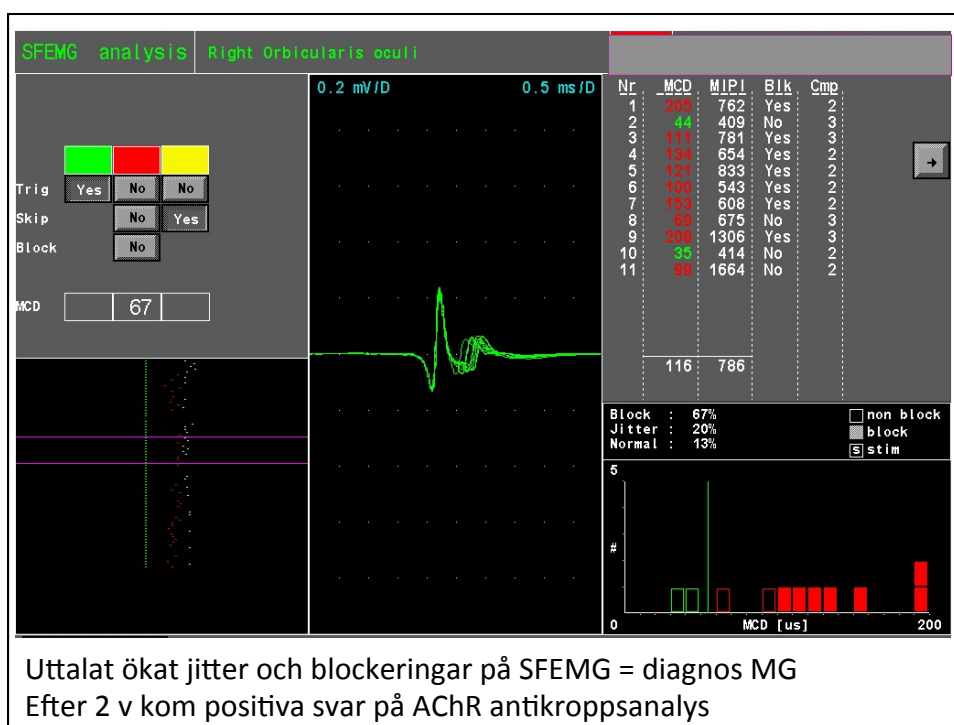
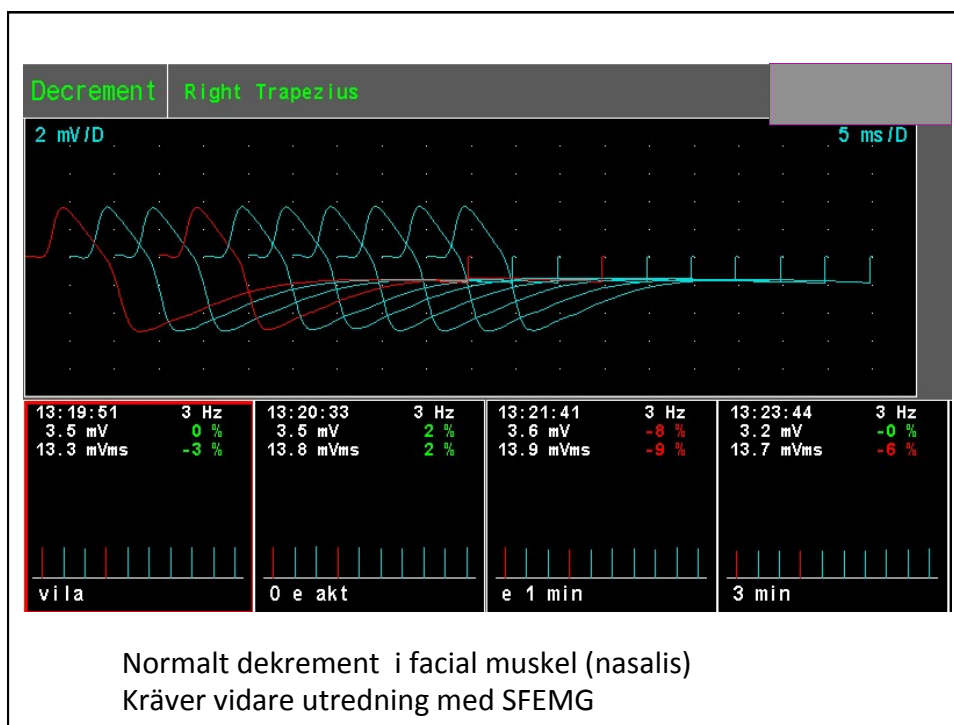
- Diabetes, hypertoni och hereditet för stroke
- Tvåfasinsjuknande under 3 dagar med diplopi, dysarti och dysfagi
- Abducens pares och fluktuerande ptos höger
- Sond pga uttalad dysfagi; MGFA klass IVB
- MRT hjärna: kronisk ischemi



Normalt dekrement i distal muskel (ADM)



Normalt dekrement i facial muskel (nasalis)



Fallgrop 1:**Normalt dekrement i akutskedet av MG (< 4v) utesluter INTE MG**

Clinical Neurophysiology 127 (2016) 3480–3484



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph**Repetitive nerve stimulation often fails to detect abnormal decrement in acute severe generalized Myasthenia Gravis**Maarika Liik^a, Anna Rostedt Punga^{b,*}^a Department of Neurology, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia^b Department of Neuroscience, Clinical Neurophysiology, Uppsala University and Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden

ARTICLE INFO

Article history:

Accepted 8 September 2016

Available online 3 October 2016

Keywords:

Myasthenia gravis

Decrement

Repetitive nerve stimulation

HIGHLIGHTS

- Patients with acute onset severe generalized MG often have normal findings on RNS.
- Concentric electrode jitter analysis is abnormal in acute onset generalized MG and thus required for rapid diagnosis.
- Abnormal decrement tends to develop over several weeks and is not dependent on AChR antibody titer.

Det finns en tidsgradient i utvecklingen av dekrement på RNS även vid uttalad svaghet

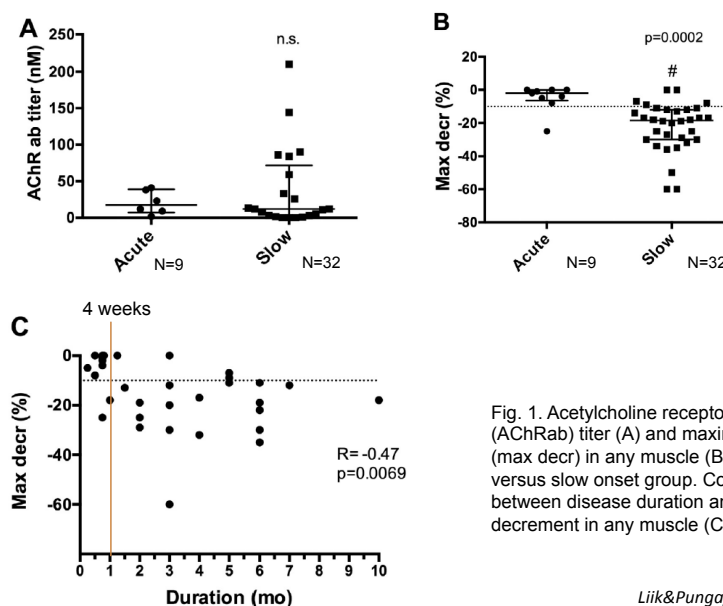
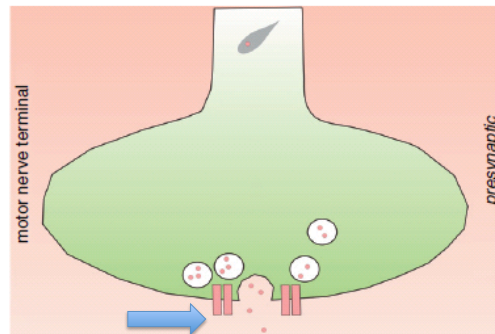


Fig. 1. Acetylcholine receptor antibody (AChRab) titer (A) and maximal decrement (max decr) in any muscle (B) in the acute versus slow onset group. Correlation between disease duration and maximal decrement in any muscle (C).

Liik&Punga, Clin Neurophys, 2016

Lambert Eaton myasthenia syndrom (LEMS):

Paraneoplastisk form av MG:
 ≈ 60% småcellig lungcancer



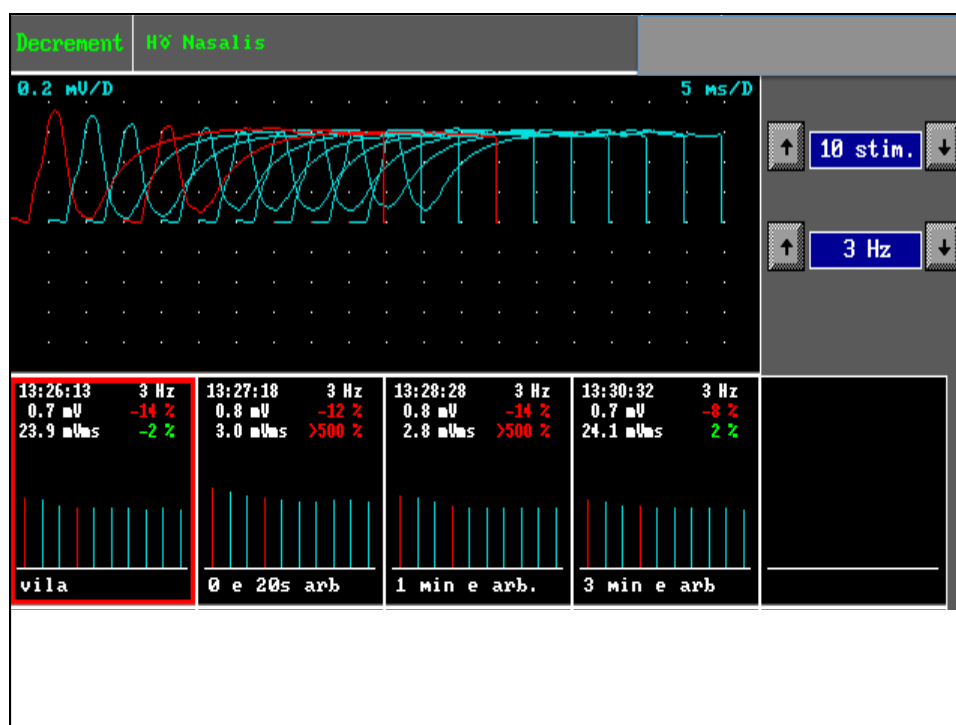
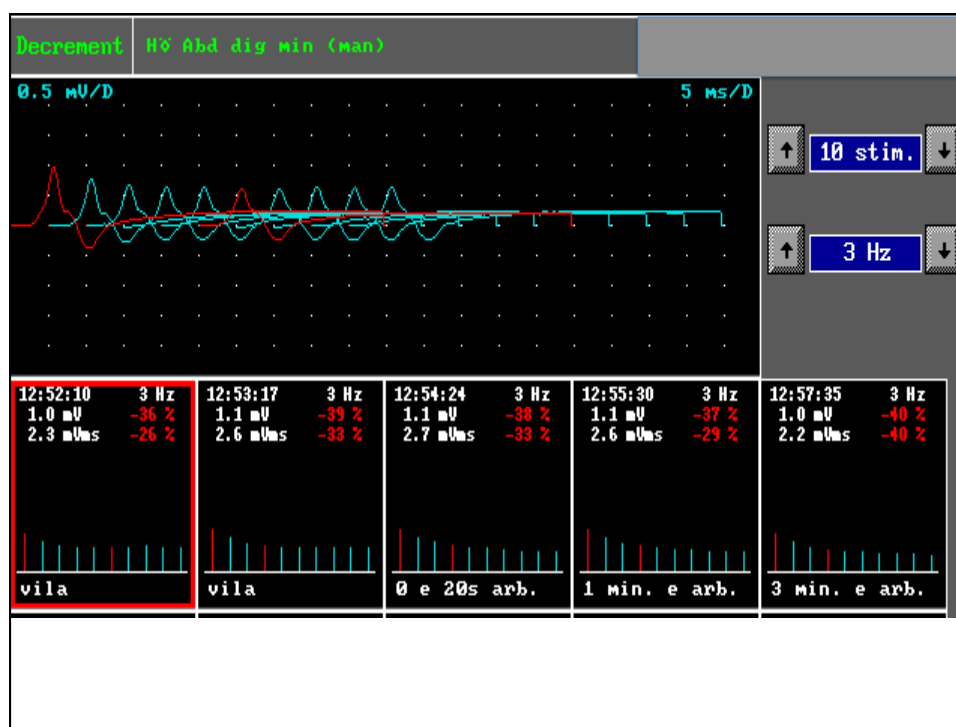
Antikroppar mot spänningskänsliga calciumkanaler (hos 90%) leder till minskat calciumflöde presynaptiskt och därigenom minskad frisättning av acetylcholin

47-årig kvinna

- Tidigare frisk kvinna med generell kroppslig uttröttbarhet sedan 3 månader
- Progressivt förlopp, orkar knappt gå 200 m, sämre på höger sida
- Hesare och sätter ofta i halsen
- Neurologstatus: uttröttbarhet i nackmuskulerna

MOTOR.NERVE:	Lat [ms]	SD	Amp [mV]	SD	CV [m/s]	SD	Amp% [%]	SD	F-M [ms]	SD
Hö Medianus									---	
Wrist - APB	3.6	0.6	1.0	-2.7						
Ab Elb - Wrist	7.0		0.9		54.4	-1.1	-6	-0.2		
Hö Ulnaris									---	
Wrist - ADM	2.8	-0.3	1.2	-2.7						
Be Elb - Wrist	5.4		1.1		78.8	3.3	-4	0.5		
Ab Elb - Be Elb	7.0		1.0		59.4	0.6	-8	-0.7		
VÄ Tibialis									---	
Ankle - AHB	5.4	1.1	0.7	-7.0						
Knee - Ankle	12.4		0.5		52.9	1.3	-28	-0.2		
Hö Tibialis									58.3	5.7
Ankle - AHB	5.6	1.4	0.4	-8.4						
Knee - Ankle	13.2		0.3		51.3	0.9	-25	-0.0		
VÄ Peroneus									---	
Ankle - EDB	6.9	3.2	0.2	-2.4						
Be knee - Ankle	12.1		0.3		50.0	0.3	100	11		
Ab knee - Be knee	14.0		0.3		52.6		-13			

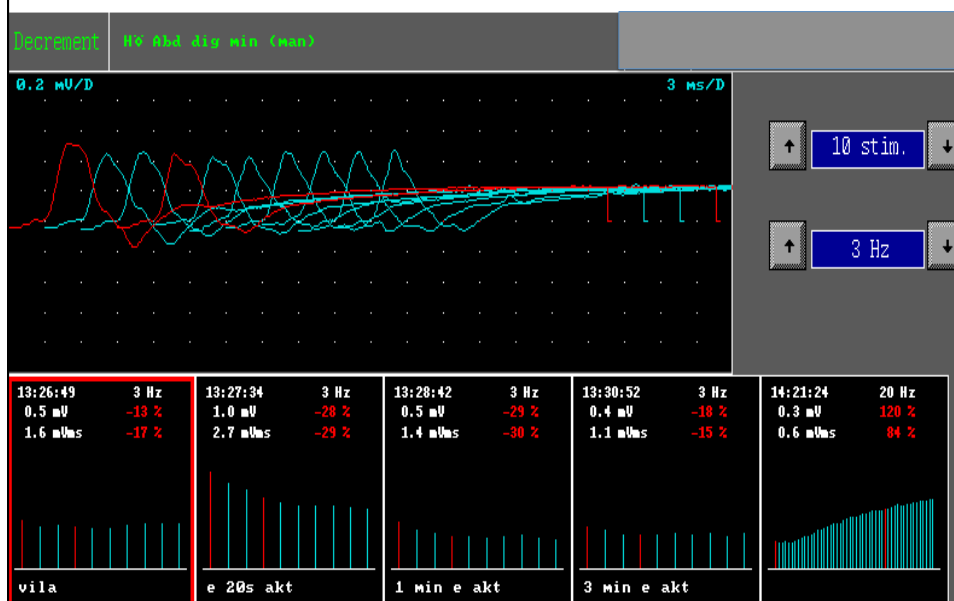
SENS. NERVE :	Lat [ms]	SD	Amp [uV]	SD	CV [m/s]	SD	Amp% [%]	SD
Hö Medianus								
Palm - Wrist	1.88		53	-1.4	53.4	-1.3		
Dig I - Wrist	2.6		9.6	-1.2	55.3	-0.6		
Dig II - Wrist	3.2		2.7	-2.8	54.0	-0.8		
Dig III - Wrist	2.9		8.8	-1.1	59.1	0.2		
Dig IV - Wrist	2.9		3.1	-2.9	47.9	-1.8		
Hö Ulnaris								
Palm - Wrist	1.71		24	-0.6	69.4	0.1		
Dig IV - Wrist	2.5		5.7	-0.7	61.9	0.2		
Dig V - Wrist	2.5		5.7	-1.1	61.9	0.4		
VÄ Peroneus superfi								
Foreleg - Ankle	2.3		4.4	-0.8	54.6	0.7		
Hö Peroneus superfic								
Foreleg - Ankle	2.2		1.1	-3.3	59.9	1.7		
VÄ Suralis								
Foreleg - Ankle	3.0		5.6	-1.4	58.3	0.8		
Hö Suralis								
Foreleg - Ankle	2.5		19	0.7	65.0	1.9		

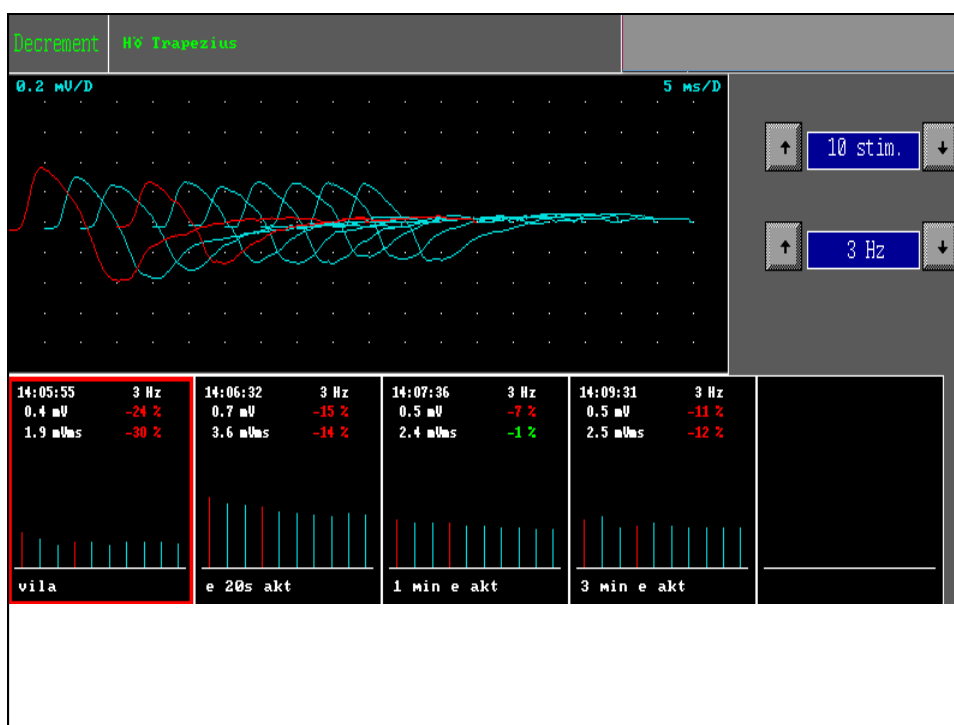
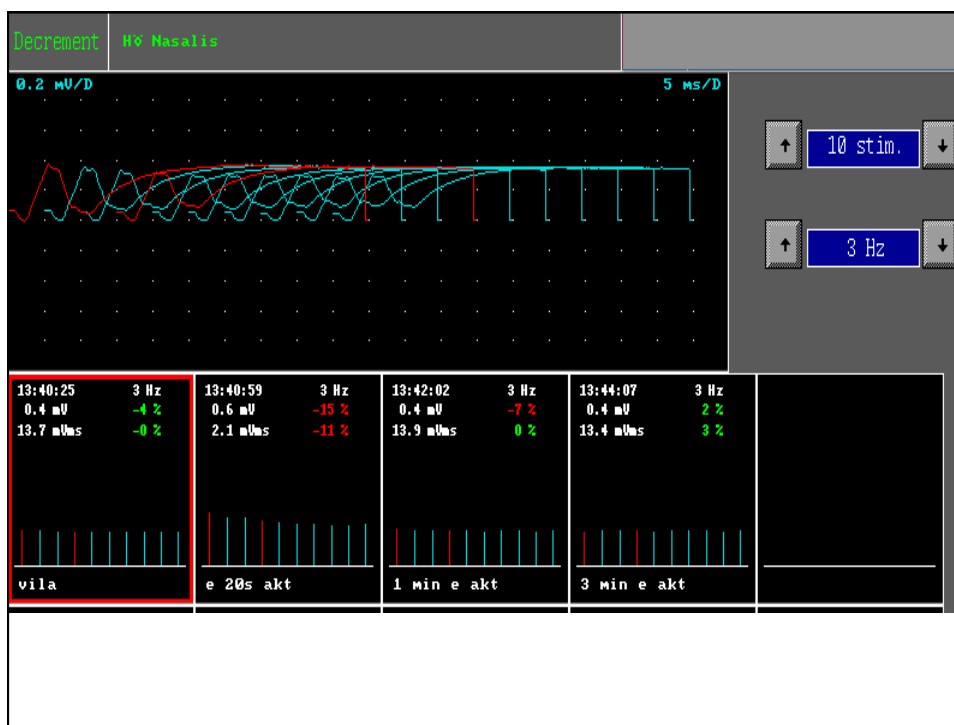


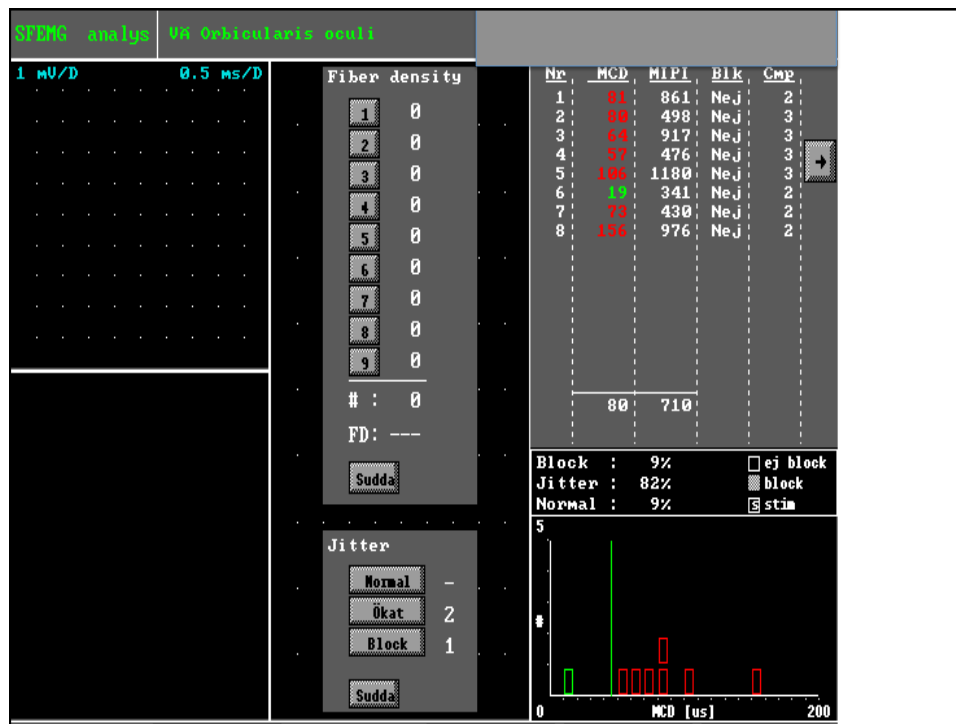
Ytterligare utredning talar för LEMS

- CT thorax ua
- Seropositiv för **VGCC antikroppar**
- Patienten vägrar medicinsk behandling, erbjuds 3, 4 DAP

Uppföljning > 6 månader visar dock antydd facilitering: amplitudökning

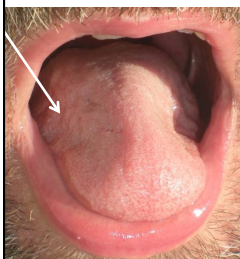






MuSK+ MG

- Fokal trötthet/svaghet i muskler i ansiktet, svalget, nacken eller i andningsmusklerna
- Fokalt störd n-m transmission!!
- Muskelatrofi följer ofta pga fördröjd diagnos
- Oftast ses ingen förbättring av acetylkolinesterashämmare (Mestinon®) (Punga et al, 2006), kan snarare leda till försämring

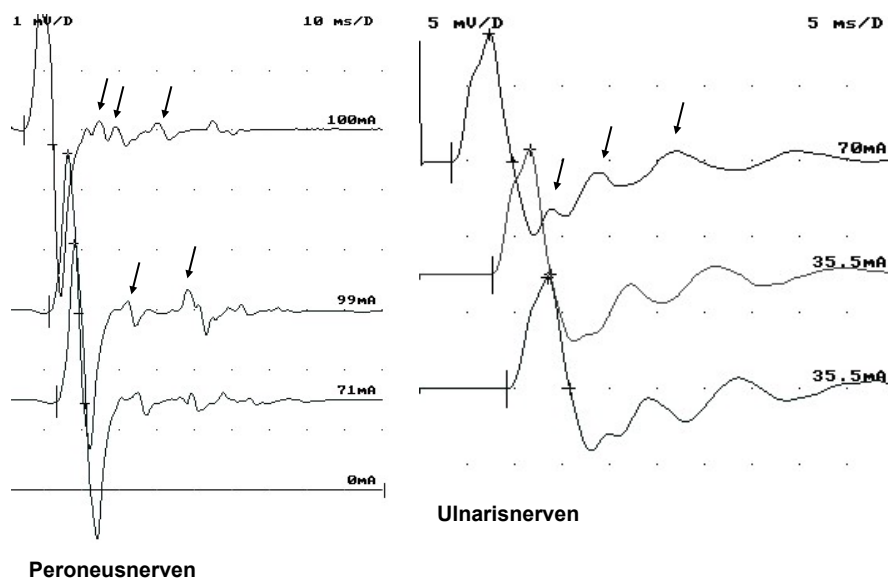


Fynd på neurografi efter kolinerg överdosering (MuSK+ patient)

- Mestinon 60 mg 2x3 per dygn
- Extra repetitiva urladdningar sågs efter CMAP-svaret vid låg-frekvens stimulering
- Efter injektion av 10 mg edrofonium i.v., kom s k repetitiva urladdningar efter CMAP-svaret och samtidig klinisk försämring (ökad svaghet i nack-musklerna)

Punga AR et al, Muscle & Nerve, 2006

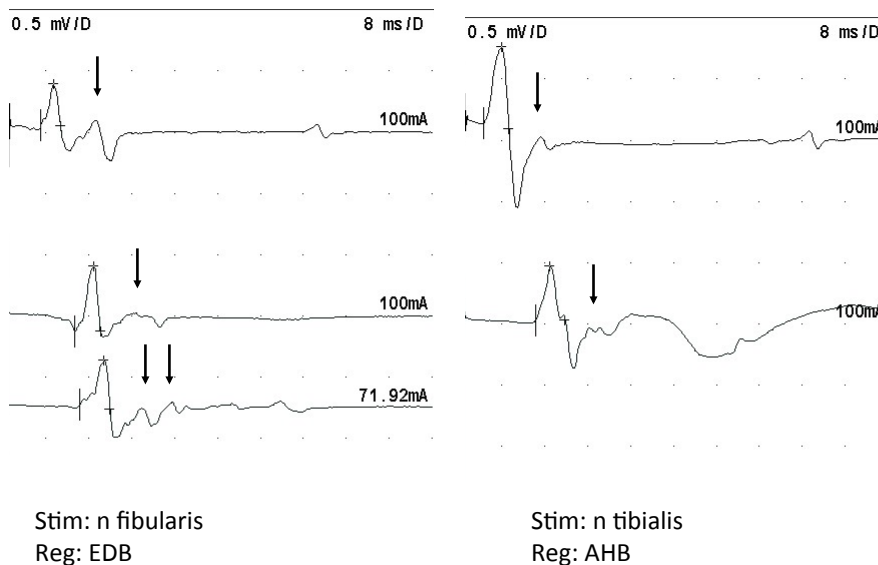
Överdoser av mestinon: "extra urladdningar"



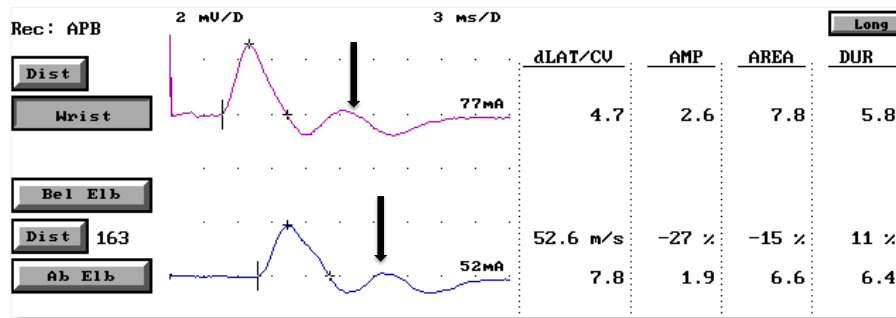
86 årig kvinna med MG: försämring??

- MG diagnos sedan 3 år tillbaka
- Debutsymptom: bulbära (dysartri, dysfagi)
- Seropositiv för AChR antikroppar
- Mestinon 60 mg 2 x 6 (720 mg/d)
- Inlagd på neurologavd, Akademiska sjukhuset pga försämrad gång och styrka (främst bensvaghet)
- Andra symptom: frekvent diarré
- Frågeställning: försämring pga MG?

**"Extra urladdningar" = nikotinerg överdosering av mestinon
och INTE försämring av MG**
OBS! Drabbar ffa distala muskler



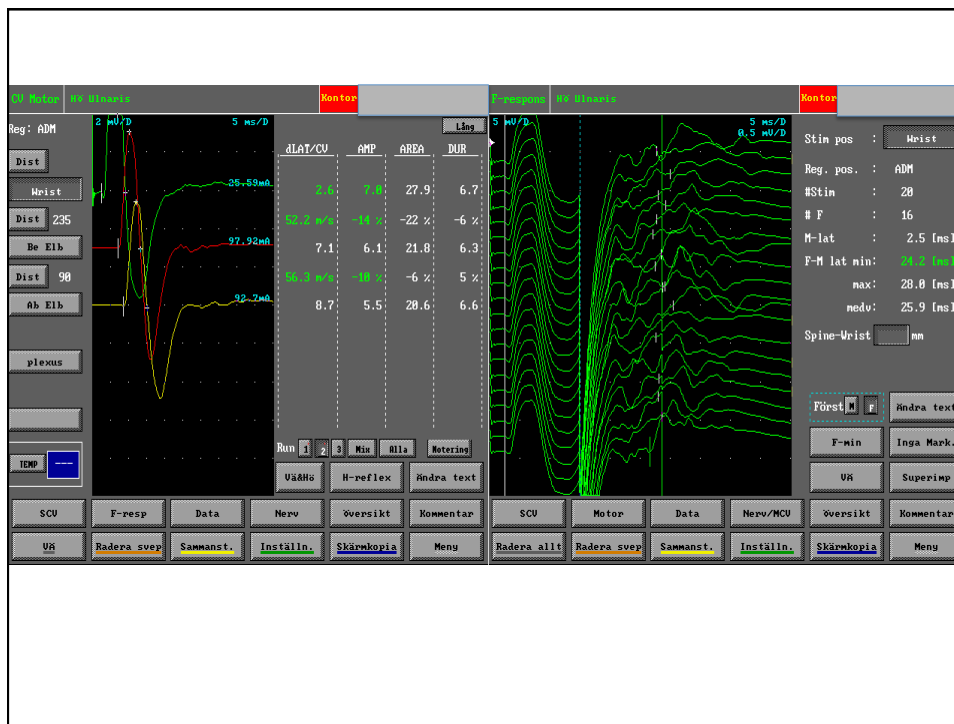
Postsynaptiskt CMS ("slow channel")

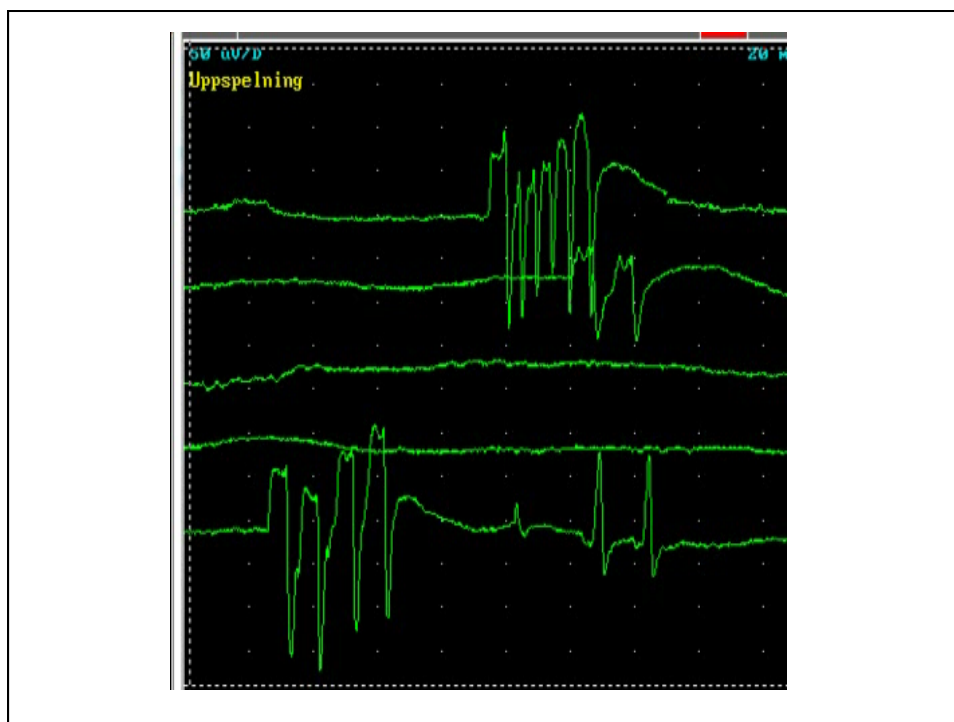


- Mutation i någon AChR subunit, vanligast i CHRNA1
- "Gain of function": förlängd AChR öppning
- Extra urladdningar

53-årig kvinna

- Tidigare frisk kvinna
- Sedan 2,5 månader sömnsvärigheter och kallsvettningar som övergått i extremitetssvaghet
- Muskelsvaghet och skakningar vid minsta aktivitet.
- Dålig aptit, viktnedgång ca 15 kg på 2 månader.
- Neurologstatus: Mycket trött, ögonmotorik och synfält ua. Kranialnerver ua. Ingen ataxi. Muskelsvaghet i armar och ben. Synhallucinationer.





Antikroppsanalys:

Seropositiv för antikroppar mot:

- ❖ Contactin-associated protein (CASPR)
- ❖ Acetylcholinreceptorn (AChR)
- ❖ Titin
- ❖ Voltage gated calciumkanaler (VGCC)
- ❖ LG1

Diagnos:

Morvan's syndrom

Malignt thymom

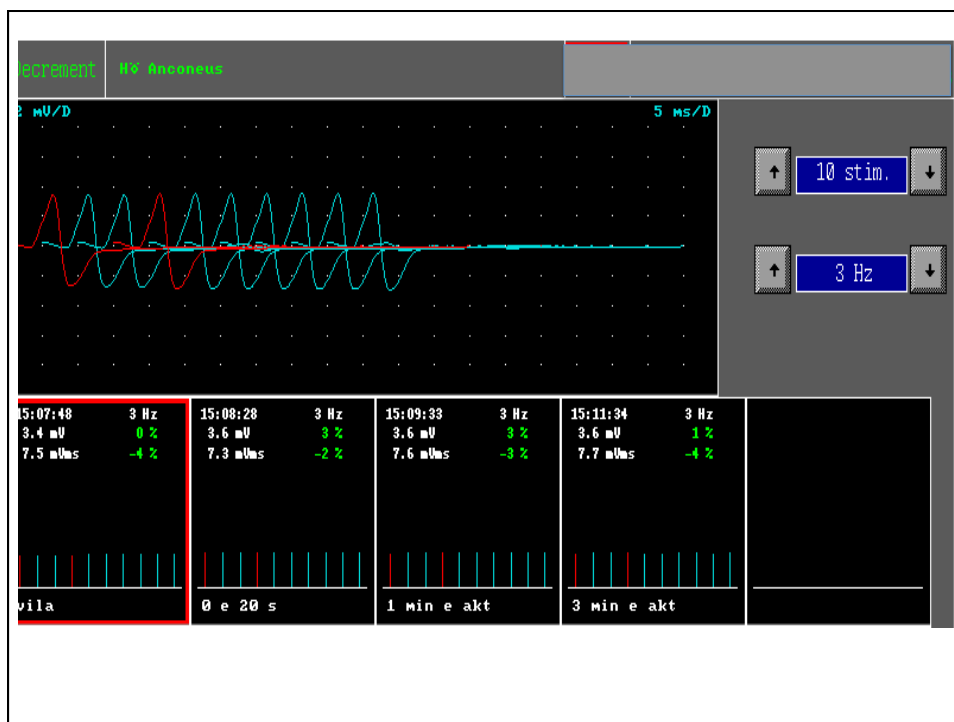
Perifer nervhyperexcitabilitet, kolinerg hyperaktivitet

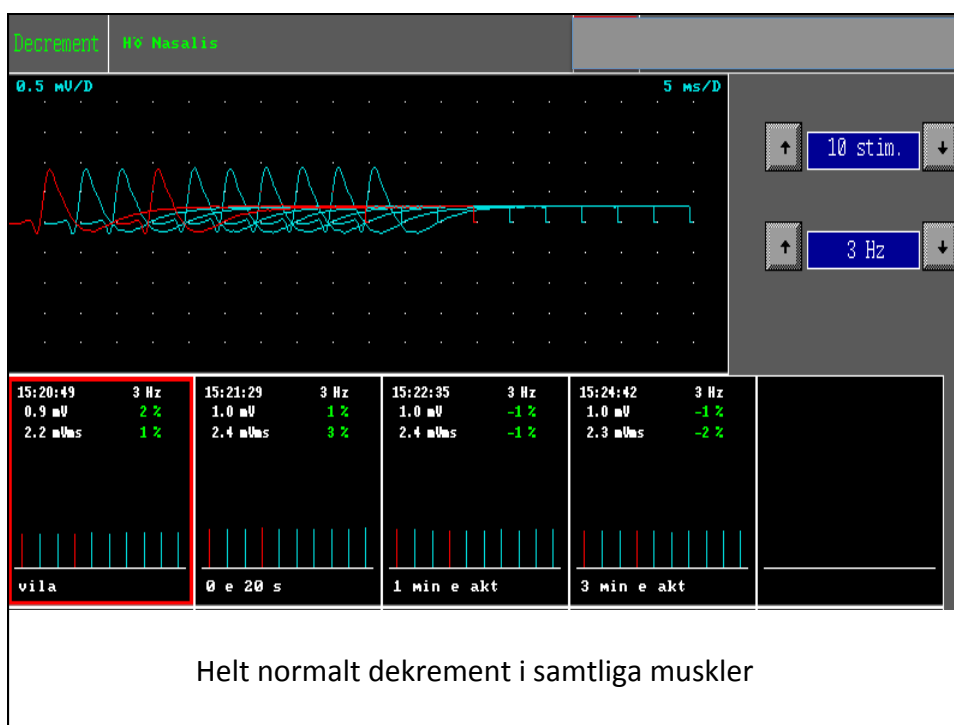
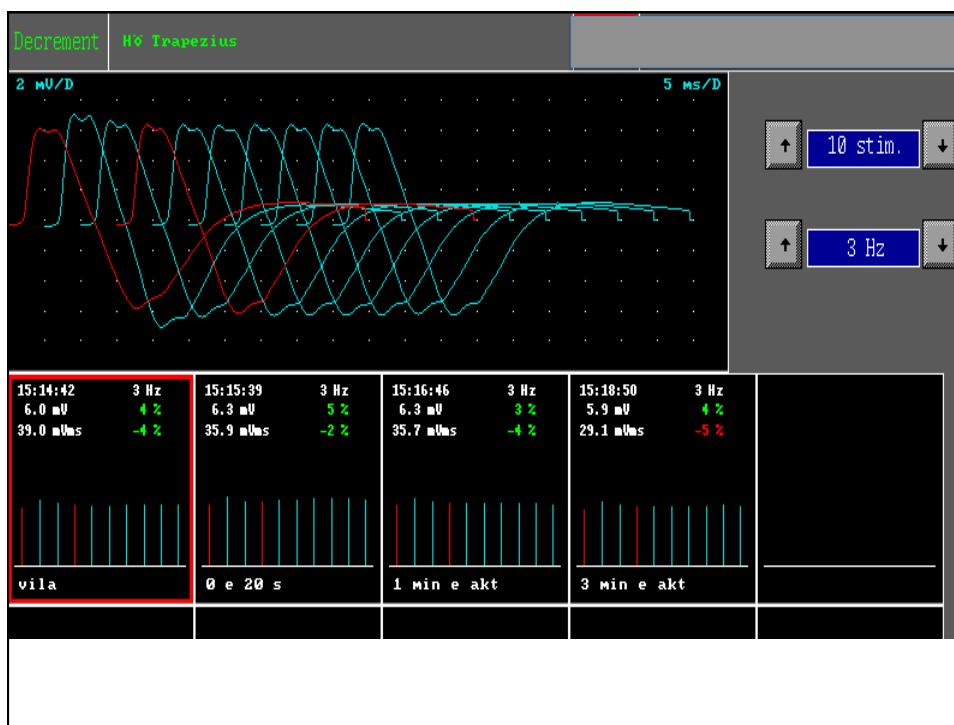
Behandling: Thymektomi och IvIG

Frågeställning: MG eller motorneuronsjukdom?

Juli 2017

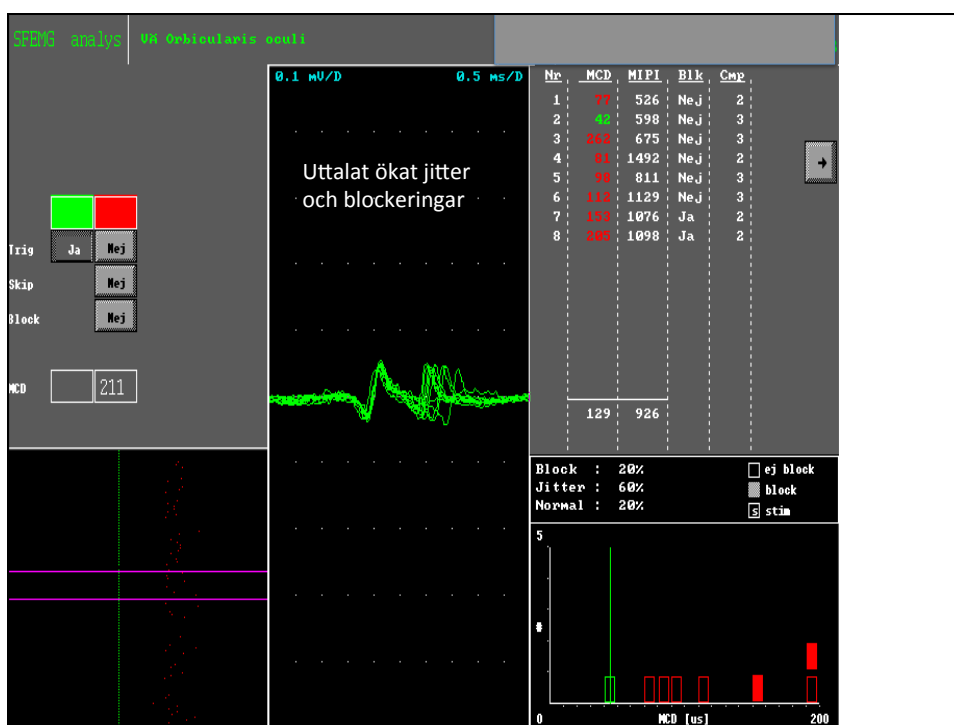
- 56-årig kvinna, tidigare whiplash, skötare på psyk.
- 10 dagar i januari svårigheter att svälja i samband med förkylning. Sedan slutet av april återigen sväljningssvårigheter, gått ned 8 kg. Någon vecka senare förändrades rösten och svaghet vid nackflexion. Sväljningsbesvären är värst i slutet av måltid, ingen dygnsvariation.
- Negativa antikroppar mot AChR och MuSK





Undersökta muskler	
► HÖ Deltoides post	: Normal
HÖ Inteross dors I	: Normal
HÖ Vastus lateralis	: Normal
HÖ Tibialis anterior	: Normal
VÄ Frontalis	: Acute part den
VÄ Orbicularis oculi	: Acute part den
VÄ Splenius capitis	: Acute part den
VÄ Paravert T10	: Normal
VÄ Obturatorius extern	: Normal

Tecken till denervation (positive sharp waves, fibrillationer) ansikts- och nackmuskler!!
MEN inga hållpunkter för motorneuronsjukdom



Men det som inte framkom av remissen var...

- Inga övriga MG-symptom (ej ptos, dubbelseende etc)
- Svårare att svälja fast föda än dricka
- Ingen egentlig dygnsvariation i symptomen
- Fick Botox kring orbicularis oculi på ett "hemmaparty" i april 2017 och regelbundet erhållit Botox av privatläkare ca 2ggr/år i områdena kring orbicularis oculi och glabella under 3 års tid



Uppföljande undersökning 2 månader senare: förbättring

SFEMG

Orbicularis oculi: medel MCD: 60 μ s = förbättring
deltoideus: medel MCD 25 μ s = normalt

EMG: lätt subakut neurogen påverkan i vänster frontalis, lätta tecken till denervation och pågående reinnervation

SLUTSATS:

Patienten har inte MG eller motorneuronsjukdom (!!!)

FALLGROP 3: Den lätt störda neuromuskulära transmissionen och subakuta neurogena påverkan som kvarstår i ögonmuskler härleds till tidigare Botox-injektioner

(Alimohammadi & Punga, Toxins, 2017)

RÅD: Inga fler botoxinjektioner!!

Acta Derm Venereol 2015; 95: 948–951

INVESTIGATIVE REPORT

Regional Diffusion of Botulinum Toxin in Facial Muscles: A Randomised Double-blind Study and a Consideration for Clinical Studies with Split-face Design

Anna Rostedt PUNGA¹, Annika ERIKSSON¹ and Mohammad ALIMOHAMMADI^{2,3}

¹Institute of Neuroscience, Department of Clinical Neurophysiology, Uppsala University, ²Department of Medical Sciences, Uppsala University, and ³Department of Dermatology and Venereology, Uppsala University Hospital, Uppsala, Sweden



Fig. 1. Ipsilateral facial nerve palsy caused by treatment with 4 U of a botulinum toxin (Dysport®) in the left orbicularis oculi muscle against left-sided blepharospasm. Note hemifacial asymmetry caused by the reduced tension in the facial muscles on the left side due to ipsilateral facial nerve paralysis. A written permission from the patient is given to publish this photo.

Sammanfattning av fallgropar

- 1. Akut insjuknande i MG** (inom 4 v) kan ha helt normalt dekrement trots mycket svår muskeltrötthet: det tar tid att utveckla dekrement (och även facilitering vid LEMS)

Lösning: Gör SFEMG eller antikroppsanalys

2. Extra urladdningar indikerar kolinerg hyperaktivitet men kan ses vid flera olika tillstånd:

- Överdoserings av mestinon vid MG (ffa äldre)
- Morvans syndrom/paramalignitet
- CMS ffa med AChR mutation

Lösning: Tänk brett och kombinera olika us.

3. Botulinumtoxininjektioner (inom 6 månader) kan uppvisa störd neuromuskulär transmission (jitter)främst i ansiktsmuskler och ge en felaktig diagnos av MG

Lösning: Aktivt efterfråga tidigare Botox; nu fler indikationer (rynkor, huvudvärk mm mm)

Tack för uppmärksamheten!

