Diagnosticul și tratamentul distoniei primare (idiopatice)

A. Albanese,[1,2] F. Asmus,[3] A. Berardelli,[4] K. Bhatia,[5] A. E. Elia,[1] B. Elibol,[6] G. Filippini,[1] T. Gasser,[2] J. K. Krauss,[7] N. Nardocci,[1] A. Newton,[8] J. Valls-Solé,[9] M. Vidailhet[10]

[1]Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; [2]Università Cattolica del Sacro Cuore, Milan, Italy; [3]Hertie-Institute for Clinical Brain Research, University of Tubingen, Germany; [4]Università degli Studi La Sapienza, Rome, Italy; [5]Institute of Neurology, University College London, Queen Square, London, UK; [6]Hacettepe University Hospitals, Ankara, Turkey; [7]Medical School Hannover, MHH, Germany; [8]European Dystonia Federation, Brussels, Belgium; [9]Hospital Clínic, Barcelona, Spain; [10]Pô1e des Maladies du Système Nerveux, Fédération de Neurologie, Paris, France

Obiective

Obiectivul grupului de lucru a fost de a oferi o versiune actualizată a ghidului anterior pentru diagnosticul și tratamentul distoniei primare și distoniei–plus și de a elabora recomandări bazate pe dovezi pentru diagnostic și tratament.

Context

Distonia se caracterizează prin contracții musculare susținute, ce cauzează frecvent mișcări de torsiune repetitive sau posturi anormale [1,2]. Deși este considerată o afecțiune rară, distonia poate fi mai frecventă decât este evidențiată în mod curent, din cauza subdiagnosticării sau diagnosticării greșite. Distonia primară cu debut la adult se poate manifesta în special prin tremor, care ar putea fi greșit etichetat ca boală Parkinson [3]. În aceste cazuri, rezultatele examenului DAT scan pot ajuta la diagnosticul diferențial.

Distoniile primare sunt afecțiuni în care distonia este unica sau principala manifestare clinică. Distoniile primare cuprind distonia simplă, distonia–plus și distoniile paroxistice (tabelul 12.1). Domeniile de interes particular includ diagnosticul clinic, diagnosticul diferențial cu alte tulburări motorii, etiologia, consilierea genetică, tratamentul medicamentos, intervențiile chirurgicale și reabilitarea.

Strategia de căutare

S-a efectuat o cercetare computerizată a bazelor de date MEDLINE și EMBASE (2005 - iulie 2009), utilizând o combinație a următoarelor cuvinte și termeni de indexare a articolelor („MeSH” și „EMTREE”): „distonie”, „blefarospasm”, „torticolis”, „crampa scriitorului”, „sindrom Meige”, „disfonie” și „sensibilitate și specificitate” sau „diagnostic”, și „studiu clinic” sau „alocare randomizată” sau „utilizare terapeutică”, limitată la studiile la om. S-au căutat referințe bibliografice relevante în Librăria Cochrane și în bibliografiile tuturor articolelor primare și articolelor de revizuire. Nu s-au aplicat restricții legate de limba în care au fost scrise studiile. Studiile de diagnostic, testele diagnostice și diferitele tratamente pentru pacienții cu distonie au fost evaluate și clasificate pe niveluri A-C, în conformitate cu

recomandările pentru grupurile științifice de lucru EFNS [4]. Acolo unde au fost disponibile doar dovezi de clasă IV dar s-a putut ajunge la un consens, am propus Recomandări de Bună Practică Medicală *(RBP)*.

Metoda de atingere a consensului

Rezultatele cercetării în literatură au fost trimise membrilor grupului de lucru prin poșta electronică, pentru comentarii. Președintele grupului de lucru a redactat o primă variantă a manuscrisului pe baza rezultatelor revizuirii literaturii, sintezei datelor și comentariilor membrilor grupului de lucru. Această primă variantă și recomandările au fost discutate de către membrii grupului de lucru până la atingerea unui consens, în cadrul unei conferințe ce a avut loc la Florența, pe data de 12 septembrie 2009.

Rezultate

În plus față de cercetarea literaturii publicată anterior [5], am găsit 299 de lucrări, dintre care 191 au fost studii primare de diagnostic și 108 au fost studii de eficacitate.

Trăsăturile clinice ale distoniei

În urma cercetării în literatură în legătură cu trăsăturile clinice ale distoniei s-au identificat: un raport al unui grup de lucru multidisciplinar [6], un raport al unui seminar [7], 64 de studii primare referitoare la diagnosticul clinic și 125 de studii primare referitoare la acuratețea diagnostică a diferitelor teste de laborator. Dintre studiile clinice primare, 4 au fost de cohortă, 15 caz-control, 12 transversale și 33 au fost serii de cazuri clinice.

Manifestările clinice ale distoniei au fost rezumate în ediția anterioară a ghidului [5]. Reviziile mai recente și studiile primare noi s-au concentrat pe trăsăturile specifice de diagnostic; o revizie recentă a grupat trăsăturile distoniei într-o diagramă de diagnostic [8].

Distonia este o condiție clinică dinamică ce variază ca severitate în funcție de postura asumată și de activitatea voluntară a segmentului de corp implicat. Caracterul schimbător al distoniei face ca elaborarea unor scale de evaluare cu proprietăți clinimetrice acceptabile să fie problematică.

Sunt disponibile trei scale clinice pentru distonia generalizată: Scala de evaluare Fahn – Marsden [9], Scala Unificată de Evaluare a Distoniei și Scala de evaluare globală a distoniei [10]. Scorurile totale ale acestor trei scale se corelează bine, au o compatibilitate internă excelentă și o corelație bună–excelentă între evaluatori [10]. O revizuire bazată pe dovezi a identificat peste 10 scale de evaluare pentru distonia cervicală [11]. Totuși, cel mai frecvent utilizate sunt Scala de Evaluare Toronto Western Spasmodic Torticollis [12], Scala Tsui [13] și Scala de Evaluare a Severității Distoniei Cervicale [14].

Distonia influențează diferite aspecte ale calității vieții, în special cele legate de activitatea fizică și socială. Predictorii calității vieții la pacienții cu distonie au fost evaluați în studii de clasă IV [11,15]. Dizabilitatea funcțională, conceptul asupra corpului și depresia au fost predictori importanți ai calității vieții la pacienții cu distonie.

Tabelul 12.1 Clasificarea distoniei pe baza celor trei axe

După cauză (etiologie)

- **Distonia primară pură:** distonia este singurul semn clinic (în afară de tremor) şi nu există o cauză exogenă sau altă boală moştenită sau degenerativă identificabilă. Exemple sunt distoniile DYT1 şi DYT6
- **Distonia – plus primară:** distonia este un semn predominant, dar este asociată cu ale tulburări ale mişcărilor, spre exemplu mioclonii sau parkinsonism. Nu există dovezi de neurodegenerare. De exemplu, distonia DOPA – responsivă (DYT5) şi distonia mioclonică (DYT11) aparţin acestei categorii.
- **Primară Paroxistică:** distonia apare în episoade scurte, între care totul este normal. Aceste afecţiuni sunt clasificate ca idiopatice (frecvent familiale, dar pot să apară şi cazuri sporadice) sau simptomatice, determinate de o varietate de cauze. Se cunosc trei forme principale, clasificate în funcţie de factorul declanşator. În dischinezia paroxistică kinesigenă (DPK, DYT9) atacurile sunt induse de o mişcare bruscă; în distonia paroxistică indusă de efort (DPE) atacurile sunt induse de exerciţii ca mersul sau înotul, iar în forma non-kinesigenă (DPNK, DYT8) atacurile sunt induse de alcool, cafea, ceai, etc. A fost descrisă şi formă familială complexă cu DPNK şi spasticitate (DYT10).
- **Heredodegenativă:** distonia este o manifestare a unei boli heredodegenerative (de exemplu boala Wilson), alături de alte semne neurologice.
- **Secundară:** distonia este un simptom al unei afecţiuni neurologice identificate, cum ar fi leziunile cerebrale focale, expunerea la medicamente sau chimicale. Exemplele includ distonia datorată unei tumori cerebrale sau distonia perioadei off din boala Parkinson

După vârsta de debut

- **Debut precoce:** (definit variabil ca ≤ 20 - 30 ani): de obicei debutează la un membru inferior sau superior şi frecvent progresează implicând şi celelalte membre şi trunchiul.
- **Debut tardiv:** de obicei debutează la nivelul gâtului (incluzând laringele), la muşchii cranieni sau la un membru superior. Tinde să rămână localizată cu progresie restrânsă către muşchii adiacenţi.

După distribuţie

- **Focală:** o singură regiune a corpului (ex. crampa scriitorului, blefarospasmul)
- **Segmentară:** regiuni anatomice contigue (ex. cranian şi cervical, cervical şi membrul superior)
- **Multifocală:** regiuni anatomice non – contigue (ex. membrul superior şi membrul inferior, cranian şi membrul superior)
- **Generalizată:** ambele membre inferioare şi cel puţin încă o altă regiune a corpului (de obicei unul sau ambele membre superioare)
- **Hemidistonia:** jumătate de corp (de obicei secundară unei leziuni structurale în ganglionii bazali contralaterali)

Clasificare

Clasificarea distoniei se bazează pe 3 axe: (a) etiologie; (b) vârsta la debutul simptomelor; (c) distribuţia regiunilor corporale afectate (tabelul 12.1). Axa etiologică defineşte distonia primară (idiopatică) ca distonia fără o cauză exogenă sau dovezi de neurodegenerare (fără pierdere progresivă a celulelor neurale) identificabile. În forma pură, distonia este singurul semn clinic (în afară de tremorul distonic). Sugerăm ca această formă să fie denumită "distonie primară pură" (DPP). În distonia–plus, există de obicei şi alte tulburări motorii adiţionale (ex. mioclonii sau parkinsonism). În forma paroxistică, simptomele sunt intermitente şi sunt provocate de factori declanşatori identificabili (ex. kinesigenă datorată mişcărilor bruşte, indusă de efort sau non-kinesigenă). Distonia non–primară se datorează bolilor heredodegenerative sau este secundară (simptomatică) unor

cauze cunoscute; aceste forme sunt caracterizate prin prezența unor simptome și semne adiționale, în afară de tulburările motorii. Atât pentru formele primare, cât și pentru celelalte forme a fost identificat un număr de gene și loci ai acestora.

Recomandări și Indicații de Bună Practică Medicală

(1) Diagnosticul distoniei este unul clinic, esențiale fiind posturile anormale (cu sau fără tremor) și recunoașterea trăsăturilor specifice, de exemplu gesturile antagoniste, fenomenul de „overflow", mișcările în oglindă [5] *(RBP)*.

(2) Clasificarea distoniei este importantă pentru a putea oferi management, informații prognostice, consiliere genetică și tratament adecvate *(RBP)*.

(3) Din cauza lipsei testelor diagnostice specifice este recomandată opinia unui expert în domeniu. Utilizarea unei diagrame structurate [8] poate crește acuratețea diagnosticului *(RBP)*.

(4) Sunt necesare investigații adecvate dacă debutul sau evoluția sugerează o distonie heredodegenerativă sau secundară (simptomatică) *(RBP)*.

(5) Pentru evaluarea distoniei ar trebui utilizată o scală de evaluare validată *(RBP)*.

Utilizarea testelor genetice pentru diagnostic și consiliere

Au fost identificate două gene pentru distonia primară pură (DPP): DYT1 și DYT6 [16,17]. Au fost descriși alți trei loci genetici pentru DPP autozomal–dominantă (DYT4, DYT7, DYT13) și alte două forme de DPP autozomal–recesivă (DYT2, DYT17), cu fenotipuri ce variază între distonie craniană și distonie generalizată; totuși, anomalia genetică specifică nu a fost încă identificată [18].

Cu excepția unei mutații localizate la nivelul exonului 3 al genei TorsinA, toate celelalte mutații cunoscute sunt localizate la nivelul exonului 5 al genei DTY1 [19]. Căutarea deleției GAG la poziția 302/303 este suficientă pentru testarea clinică (Clasă II) [20]. S-au descris doar două cazuri de pacienți cu mutații cu sens greșit *(missense)* la nivelul exonului 3 (p.F205I) și exonului 5 (p.R288Q), iar patogenitatea acestei variante nu a fost dovedită întrucât nu s-a demonstrat o cosegregare familială [19,21].

Distonia DYT1 cu debut precoce debutează tipic în copilărie și afectează inițial un membru, progresând treptat, și în cazul multor pacienți rapid, către o formă generalizată (Clasă II) [20]. Au fost raportate multe excepții de la acest tablou tipic de debut, în special la purtătorii de mutații ce provin din familii DYT1 cu distonie focală sau segmentară cu debut la vârstă adultă (Clasă IV) [22,23]. Studiul familiilor a arătat că penetranța distoniei DYT1 este de aproximativ 30%.

La nivel mondial, mutațiile DYT1 sunt cea mai importantă cauză genetică a DPP cu debut precoce. Au fost studiate corelațiile fenotip–genotip la diferite populații cu distonie DYT1 (Clasă II și III) [20,24]. La populația de evrei Ashkenazi, testarea DYT1 este pozitivă la aproape 100% dintre pacienții cu distonie cu debut la nivelul unui membru înainte de vârsta de 26 de ani. Recomandarea 1 de mai jos se bazează pe astfel de dovezi [20,25]. La populația din Europa de Vest, proporția distoniei fără mutație DYT1 este considerată a fi mai mare decât cea din America de Nord [24]. Pacienții cu DPP cu debut precoce, necauzată de mutația genei DYT1 tind să aibă un debut la o vârstă mai înaintată cu

o implicare inițială mai rară a membrelor, o afectare mai frecventă a regiunii cervicale și o progresie mai lentă, față de cazurile cu DPP DYT1 (Clasă IV) [26]. La pacienții cu distonie generalizată cu debut cranio- cervical, ar trebui luate în considerare mutațiile genei DYT6 [27]. S-a demonstrat că proteina THAP1 *(„thanatos associated protein")* cauzează la familiile Amish-Mennonite distonia autozomal–dominantă DYT6 de tip mixt, cu debut cranian sau la nivelul membrelor, la vârstă tânără (între 5 și 48 de ani) [17,28]. Mutațiile DYT6 au fost descrise, în procent mic, și la alte populații, cu un tablou clinic ce variază de la distonie focală la generalizată. În particular, PPD generalizată cu debut precoce și disfonie spasmodică este un fenotip caracteristic cauzat de mutațiile DYT6 (Clasă IV) [27].

Patru sindroame distonie-plus au fost caracterizate din punct de vedere genetic: distonia dopa-responsivă (DDR, DYT5), distonia mioclonică (D-M, DYT11), distonia cu parkinsonism cu debut rapid (DPR, DYT12) și distonia cu parkinsonism cu transmitere autozomal–recesivă (DYT16).

Cea mai comună formă este distonia dopa–responsivă legată de gena GCH1 (GTP ciclohidrolază 1). Ar trebui făcute eforturi deosebite pentru stabilirea unui diagnostic corect, întrucât această afecțiune este tratabilă și frecvent greșit diagnosticată. Fenotipul clasic constă într-un debut cu tulburări de mers, înainte de vârsta de 20 de ani și progresie către o distonie segmentară sau generalizată, uneori un parkinsonism adițional, simptomele având un răspuns susținut la levodopa [29,30]. Sunt recunoscute trei categorii adiționale de DDR, cu evoluție diferită: (1) cazuri cu debut la tineri (< 20 de ani) cu distonie episodică, mers pe vârfuri sau scolioză progresivă de-a lungul vieții; (2) purtători ai mutației compuse heterozigote GCH1, care dezvoltă DDR severă, cu debut la vârstă tânără, cu hipotonie inițială similară DDR, cu transmitere autozomal recesivă, cauzată de mutațiile tirozin–hidroxilazei; (3) pacienți cu DDR cu debut la adult, la care primele simptome apar la vârsta de peste 30 ani și constau în distonie ușoară sau tremor de repaus sau parkinsonism fără tremor [30,31]. Până la acest moment au fost detectate numeroase mutații GCH1, dar fără nicio corelație fenotip – genotip și mutațiile heterozigote specifice GCH1 (vezi baza de date tratată de N. Blau și B. Thoeny: www.biopku.org/dbsearches/BIOMDB_Start.asp).

Includerea screeningului pentru alterări ale dozajului genic al GCH1 [32,33] alături de secvențierea directă a crescut rata de mutații detectate la peste 80% [34,35].

Dacă testarea genetică pentru GCH1 este negativă, ar trebui luate în considerare alte gene ale căilor sintezei tetrahihdrobiopterinei și dopaminei, cum ar fi tirozin-hidroxilaza (TH) și sepiapterin-reductaza (SPR), în special dacă forma de moștenire este recesivă și sunt prezente manifestări atipice, cum ar fi retardul mental sau crizele oculogire (Clasă IV) [35,36]. Rar se pune problema unui diagnostic diferențial cu mutațiile în gena Parkin iar acesta poate fi realizat prin studii imagistice cu transportori de dopamină (Clasă IV) [37]. Pentru gena TH, se recomandă secvențierea secvenței promoter 3' pentru a crește gradul de detecție a mutației (Clasă IV) [38].

S-a propus efectuarea unui test terapeutic la levodopa în scop diagnostic (Clasă IV) [39]. Ca alternativă, s-au propus ca metode complementare de diagnostic dozarea pterinei sau a metaboliților dopaminei din lichidul cefalorahidian sau testul de încărcare cu fenilalanină [40-42], însă nu există dovezi clare referitoare la acuratețea lor diagnostică și ambele pot fi realizate numai în centre specializate. Prin urmare, se păstrează

recomandarea ca la toți pacienții cu distonie cu debut precoce fără un diagnostic alternativ să se efectueze un test la levodopa. Distonia mioclonică (D–M) debutează în marea majoritate a cazurilor în copilărie; simptomele inițiale constau de obicei în contracții bruște fulgerătoare și distonie ce afectează în principal gâtul și membrele superioare, cu o implicare predominantă a segmentelor proximale și progresie lentă [43]. La un subgrup de pacienți, D–M debutează la nivelul membrelor inferioare, cu tulburare de mers și evoluează ulterior către tabloul clinic tipic până în adolescență [44] [45]. La mulți pacienți, dar nu la toți, miocloniile și distonia sunt impresionant ameliorate de ingestia de alcool [46]. Totuși, un răspuns la alcool nu este specific pentru DYT11 (Clasă IV) [47,49]. La mai mult de 50% din pacienții cu un fenotip tipic pentru D–M, la care simptomatologia a debutat în general sub 20 de ani, se detectează mutații în gena epsilon–sarcoglican (DYT11) [50,53]. Similar DDR, rata de detecție a mutațiilor SGCE poate fi îmbunătățită prin cercetarea delețiilor exonilor sau genelor (dozajul genic) [49,54-56]. Fenotipurile complexe cu manifestări adiționale se pot datora delețiilor cromozomiale și reorganizărilor regiunii 7q21 [49,56-58].

În DYT12, distonia cu parkinsonism cu debut rapid (DPR), mutația apare la nivelul genei ATP1A3. DPR este o afecțiune extrem de rară, cu debut în copilărie sau la adultul tânăr, în care pacienții dezvoltă distonie, bradikinezie, instabilitate posturală, dizartrie sau disfagie într-o perioadă cuprinsă între câteva ore și câteva săptămâni, fiind recunoscuți și factori declanșatori [59]. Pe lângă debutul rapid, alte trăsături ce sugerează o mutație ATP1A3 sunt: simptomele predominant bulbare și un gradient al severității distoniei, regiunea craniană fiind mai sever afectată în comparație cu membrele superioare și inferioare. Tremorul la debut și predominanța durerii nu s-au întâlnit la pacienții cu mutații ATP1A3 [60].

PRKRA *(protein-kinase RNA-dependent activator)* a fost identificată drept gena DYT16 de pe cromozomul 2q31.2. Mutațiile sale cauzează o nouă formă de distonie, non-degenerativă, autozomal recesivă, cu debut precoce și parkinsonism [61]. Spectrul fenotipic al DYT16 nu a fost încă identificat.

Până la acest moment, sunt definite din punct de vedere genetic patru forme de distonie paroxistică. Pentru două dintre ele nu a fost identificat decât locus–ul: coreoatetoza distonică paroxistică cu ataxie episodică și spasticitate (DYT9) și diskinezia kinesigenă familială paroxistică (DYT10). La toți membrii familiilor cu fenotip tipic pentru distonia paroxistică non kinesigenă (DPNK, DYT8), aceasta este cauzată de mutațiile genei regulatorului 1 al miofibrilogenezei (MR-1) [62-64]. Această afecțiune se caracterizează prin episoade de coreodistonie ce debutează în prima sau a doua copilărie. Atacurile durează în mod tipic între 10 minute și o oră și sunt induse de cafeină sau alcool [65].

Diskinezia paroxistică indusă de efort (DPE) este cauzată de mutațiile genei transportorului 1 al glucozei (SLC2A1, DYT18). Pe lângă DPE, pacienții ce au mutații ale genei DYT18 pot avea: epilepsie (absențe sau crize tonico-clonice generalizate), migrenă, deficite cognitive, anemie hemolitică sau întârzieri de dezvoltare. O trăsătură diagnostică este raportul glicorahie/glicemie < 0,5 (Clasă III) [66,67].

Recomandări și Indicații de Bună Practică Medicală

(1) Testarea genetică ar trebui efectuată după stabilirea diagnosticului clinic. Testarea genetică nu este suficientă pentru a formula un diagnostic de distonie, în absența manifestărilor clinice caracteristice distoniei [25,68,69] (Nivel B). Este recomandată consilierea genetică.

(2) Se recomandă testare pentru DYT1 la pacienții cu distonie primară, cu debut la nivelul membrelor înainte de vârsta de 30 de ani [69] (Nivel B) și la pacienții cu debut după vârsta de 30 de ani, care au o rudă cu distonie cu debut precoce [25,69] (Nivel B).

(3) Nu este recomandată testarea pentru DYT1 la membrii asimptomatici ai familiilor cu distonie *(RBP).*

(4) Se recomandă testare pentru DYT6 în distonia cu debut precoce sau distonia familială cu afectare predominant cranio-cervicală [27,28] sau după excluderea DYT1 *(RBP).*

(5) Se recomandă un test diagnostic la levodopa la orice pacient cu distonie cu debut precoce fără un diagnostic alternativ [39] *(RBP).*

(6) Pacienții cu mioclonii cu debut precoce, ce afectează membrele superioare sau gâtul, ar trebui testați pentru mutația genei DYT11, mai ales dacă transmiterea este autozomal dominantă și miocloniile sunt induse de un factor declanșator [50] (RBP). Este necesară dozarea genică pentru a îmbunătăți detecția mutațiilor (Nivel C).

(7) Se recomandă testarea diagnostică pentru gena DPNK (DYT8) la pacienții simptomatici cu DPNK *(RBP).*

(8) Se recomandă testarea genetică pentru mutația genei GLUT1 la pacienții cu dischinezii paroxistice induse de efort, în special dacă implicarea GLUT1 este sugerată de un raport scăzut glicorahie/glicemie sau de prezența crizelor epileptice sau anemiei hemolitice *(RBP).*

Utilizarea neurofiziologiei în diagnosticul și clasificarea distoniei

Testele neurofiziologice sunt utile pentru caracterizarea anomaliilor funcționale la pacienții cu distonie. Toate studiile referitoare la neurofiziologie sunt însă de clasă IV și nu oferă rezultate bazate pe dovezi. Într-o revizie recentă a fost subliniată necesitatea studiilor și metodelor cu design standardizat care să investigheze sensibilitatea și specificitatea testelor neurofiziologice în distonie [70]. Un număr de studii a fost revizuit anterior [5] și nu vor fi discutate în acest document. Afectarea funcțiilor cerebeloase sugerează rolul cerebelului în fiziopatologia distoniei [71,72]. Excitabilitatea corticală este intensificată anormal la purtătorii simptomatici și asimptomatici ai mutației DYT1, pe când la pacienții cu sindrom D–M DYT11 nu s-a constatat această modificare [73]. S-a constatat că modificările plastice induse la nivelul cortexului motor prin stimulare magnetică transcraniană repetitivă (SMTr) cu frecvențe de descărcări theta sunt excesive la pacienții cu distonie (fie genetică, fie sporadică) și anormal reduse la purtătorii asimptomatici DYT1 [74]. Este posibil ca aceste reduceri constatate la purtătorii asimptomatici de gene să indice o formă de protecție, în contrast cu predispoziția sau susceptibilitatea pacienților DYT1 de a suferi modificări plastice care ar putea eventual să ducă la manifestările clinice ale distoniei.

În ultimii ani, afectarea procesării senzitive a fost recunoscută a fi unul dintre principalii agenți fiziopatologici ai distoniei [75,76]. Recent, mulți autori au contribuit la confirmarea acestor constatări și la extinderea implicațiilor unei procesări senzitive alterate în dezorganizarea controlului motor: percepția senzitivă anormală a fost raportată în

studii de rotație mentală și discriminare senzitivă între două puncte [77]. Mai multe rapoarte au demonstrat augmentarea anormală a potențialelor evocate senzitive la pacienții cu distonie [78]. Este de remarcat însă că singurul studiu în care evaluarea a fost făcută printr-un protocol orb a demonstrat că dimensiunile potențialelor evocate senzitive nu au fost semnificativ diferite la pacienți față de persoanele control sau la aceeași pacienți înainte și după tratament cu toxină botulinică [79]. La SMT, stimulii somatosenzitivi produc efecte inhibitorii anormal reduse asupra potențialelor evocate motorii, indiferent dacă stimulul este aplicat pe nervii periferici homotopi sau heterotopi [80]. Un studiu recent indică faptul că modificările pragului de discriminare temporală somatosenzitivă constituie o trăsătură generalizată a pacienților cu distonii focale primare și un instrument valid pentru aprecierea modificărilor senzitive subclinice [81]. Utilizând modelul stimulării asociative în pereche ("paired associative stimulation", PAS), adică aplicarea unui stimul senzitiv urmată 15-20 de ms mai târziu de un singur puls de SMT, Tamura și colab. [78] au raportat o augmentare temporară a excitabilității corticale, manifestată prin creșterea amplitudinii răspunsului P27 al potențialelor evocate somatosenzitive, testate la 15 minute după PAS. S-a raportat că aceeași procedură cauzează o augmentare anormală a potențialelor evocate motorii, modificare ce nu este limitată la teritoriul deservit de nervul stimulat ci include și alți mușchi [82].

În cele mai multe cazuri, modificările neurofiziologice nu sunt specifice ci, mai degrabă, oferă o orientare asupra defectelor funcționale ce ar putea sau nu să devină clinic relevante. Această situație se întâlnește la rudele neafectate ale pacienților cu distonie [77] sau în regiunile neafectate ale pacienților cu distonie focală. Au fost găsite modificări ale excitabilității corticale și la pacienții cu forme de distonie atribuite unor tulburări psihogene [83,84].

Recomandări și Indicații de Bună Practică Medicală

(1) *Testele neurofiziologice* nu sunt recomandate de rutină pentru diagnosticul și clasificarea distoniei; totuși, constatarea unor modificări tipice pentru distonie reprezintă un instrument adițional de diagnostic în cazul în care manifestările clinice sunt considerate insuficiente pentru diagnostic [70,85,86] *(RBP).*

Utilizarea imagisticii cerebrale pentru diagnosticul pozitiv de distonie

Studiile imagistice convenționale sau structurale prin rezonanță magnetică (IRM) sunt normale în distonia primară și de obicei aspectul IRM normal constituie o condiție pentru a putea afirma că distonia este primară. Studii recente de clasă III [87] și IV [88-90] de imagistică prin rezonanță magnetică bazată pe difuzie au depistat anomalii de semnal în diverse arii cerebrale (incluzând corpul calos, ganglionii bazali, regiunea pontină a trunchiului cerebral și ariile corticale prefrontale) în distonia cervicală, crampa scriitorului și distonia generalizată, dar nu și în blefarospasm.

Studii cu IRM funcțional au oferit perspective interesante pentru înțelegerea mecanismelor fiziopatologice ale distoniei primare și secundare. Studii de clasă IV efectuate la serii de pacienți cu blefarospasm [91], crampa scriitorului [92-94] sau alte distonii focale ale membrului superior [95] au demonstrat că diverse structuri profunde și arii

corticale pot fi activate în distonia primară, în funcție de diferitele metode de examinare. Un studiu de clasă II cu pacienți cu blefarospasm și distonie cervicală a demonstrat o activare crescută a ganglionilor bazali atunci când se efectuează o activitate care nu implică în principal musculatura distonică [96].

Studii recente de clasă II [97] și IV [98-101] cu morfometrie bazată pe voxeli au demonstrat o creștere a densității sau volumulului substanței cenușii la nivelul mai multor arii, cum ar fi cerebelul, ganglionii bazali și cortexul somato-senzitiv primar. Această creștere ar putea reprezenta modificări de neuroplasticitate secundare suprasolicitării, dar au fost luate în considerare și alte interpretări. Un alt studiu de clasă IV a descoperit că pacienții cu distonie non-DYT1 cu debut la vârstă adultă și purtătorii DYT1 asimptomatici au ganglioni bazali semnificativ mai mari în comparație cu putătorii simptomatici ai mutației DYT1, cu o corelație negativă semnificativă între severitatea distoniei și dimensiunea ganglionilor bazali la pacienții cu mutații DYT1 [102].

Studiile imagistice cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu diferiți trasori au furnizat informații referitoare la ariile cu metabolism anormal în diferite tipuri de distonie și în diferite circumstanțe (de ex. în timpul mișcărilor active involuntare sau în timpul somnului), informații ce ajută la elucidarea rolului cerebelului și al structurilor subcorticale în comparație cu rolul ariilor corticale în fiziopatologia distoniei (toate studiile de clasă IV) [103,104]. Într-un studiu de clasă III s-a evidențiat o reducere semnificativă a disponibilității receptorului D2 de la nivelul caudatului și putamenului și o reducere a captării raclopridei [^{11}C] la nivelul talamusului ventrolateral, la pacienții cu distonie DYT6 și DYT1 [105]. Modificările au fost mai importante la purtătorii DYT6 decât DYT1, fără o diferență între purtătorii simptomatici și cei asimptomatici ai fiecărui genotip.

O strategie practică pentru a diferenția pacienții cu sindroame tip distonie-plus de cei cu parkinsonism și distonie secundară constă în efectuarea unui studiu de imagistică prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) cu liganzi pentru transportorul dopaminei; această metodă este larg disponibilă și este mai ieftină decât studiile PET. Pacienții cu distonie dopa-responsivă au studii SPECT de aspect normal, în timp ce la pacienții cu boală Parkinson cu debut precoce se constată o captare redusă a ligandului la nivelul corpului striat (Clasă IV) [106]. S-a sugerat că pacienții cu tremor asemănător tremorului parkinsonian, cu aspect normal al studiilor DAT scan, ar putea avea distonie [3].

Recomandări și Indicații de Bună Practică Medicală

(1) Neuroimagistica structurală nu este necesară de rutină, atunci când este cert diagnosticul de distonie primară la pacienții adulți, deoarece în distonia primară aceste studii sunt normale [107] *(RBP).*

(2) Neuroimagistica structurală (IRM) este necesară pentru investigarea distoniilor secundare [108] *(RBP)*. Poate fi necesar un examen CT pentru a diferenția acumularea de calciu de cea de fier.

(3) Studiile ce apreciază activitatea dopaminergică presinaptică (DAT sau 18F–DOPA) sunt utile pentru a diferenția distonia dopa-responsivă de boala Parkinson juvenilă care se prezintă cu distonie *(RBP).* Poate fi deasemenea utilă pentru a diferenția tremorul distonic de cel parkinsonian *(RBP).*

Tratamente medicale

Toxina botulinică

Tratamentul cu toxină botulinică continuă să fie tratamentul de primă alegere pentru majoritatea tipurilor de distonie focală. Tratamentele farmacologice și neurochirurgicale au deasemenea un rol în algoritmul terapeutic.

Este deja stabilit că neurotoxinele botulinice (NTBo), în doze stabilite adecvat, sunt eficiente și sigure pentru tratamentul distoniei craniene (cu excepția celei oromandibulare) și cervicale [5]. În ultimii ani, au devenit disponibile studii pe termen lung referitoare la eficacitatea și siguranța NTBo/A, a fost lansată o nouă formulă de NTBo/A și s-au efectuat noi studii cu NTBo/B. În plus față de reviziile sistematice deja prezentate în versiunea anterioară a acestui ghid, o nouă sinteză sistematică bazată pe dovezi elaborată de Academia Americană de Neurologie [109] prevede că injecțiile cu NTBo ar trebui recomandate ca opțiune terapeutică pentru distonia cervicală (cu eficiență stabilită) și ar putea fi recomandate pentru blefarospasm, distonia focală a membrului superior și distonia adductorului laringian (probabil eficientă). Un nivel inferior de dovezi este disponibil în privința distoniei focale a membrului inferior (posibil eficientă).

Eficacitatea și profilul de siguranță al tratamentului cu NTBo a fost evaluat în studii observaționale pe termen lung. La pacienții cu diferite forme de distonie urmăriți pe o perioadă >12 ani nu s-a remarcat nici un declin al eficacității iar principalul efect advers a fost slăbiciunea musculară la nivelul sau în jurul regiunii injectate [110]. De asemenea, s-a constatat că imunogenicitatea NTBo/A administrată pe termen lung a fost scăzută, dar ar putea fi mai ridicată pentru NTBo/B (Clasă III, [111]). Au fost identificate patru studii noi de clasă I [112-115], două de clasă II [116, 117], două de clasă III [79, 118] și 29 de clasă IV referitoare la NTBo. Aceste rapoarte au confirmat siguranța pe termen lung a preparatelor ce conțin NTBo, pentru distonie și alte afecțiuni. O metaanaliză referitoare la copiii cu paralizie cerebrală a arătat că evenimentele adverse sunt mai frecvente la copiii cu paralizie cerebrală decât la pacienți cu alte afecțiuni [119]. Apariția ocazională a simptomelor asemănătoare botulismului a fost raportată la copii și adulți tratați cu preparate ce conțin NTBo; de aceea Agenția „Food and Drug Administration" din Statele Unite ale Americii a impus producătorilor să adauge în prospectul fiecărui produs o casetă de avertizare privind potențialul de evenimente adverse severe la distanță de locul injectării [120]. Agenția Europeană a Medicamentului nu a recurs la o inițiativă similară. Mai mult, recent s-a sugerat posibila apariție a unui efect central după administrarea NTBo datorat migrării axonale și transcitozei neuronale [121], însă această ipoteză nu a fost demonstrată fără echivoc.

Trei studii recente au comparat diferite produse ce conțin NTBo/A și trei au comparat serotipurile A și B. Două studii de clasă II au raportat că Xeomin este la fel de eficient și sigur ca Botox pentru tratamentul distoniei cervicale [116] și blefarospasmului [122]. Un studiu de clasă IV a constatat că în distonia cervicală și blefarospasm, Botox este mai eficient ca Dysport și are o durată mai lungă a efectului [123]. Un studiu de clasă IV cu perioadă mai lungă de urmărire a raportat că în blefarospasm durata medie a ameliorării a fost mai mare pentru Dysport în comparație cu Botox [124]. Două studii de clasă I au

constatat că gradul de ameliorare a distoniei cervicale a fost similar după tratamentul cu NTBo/A sau NTBo/B, dar uscăciunea gurii și disfagia au fost mai frecvente în cazul NTBo/B [113,115]. Un studiu de clasă II a raportat că la pacienții tratați cu NTBo/B secreția salivară este mai redusă și constipația este mai severă în comparație cu cei tratați cu NTBo/A [117].

Un studiu de clasă IV a raportat că utilizarea ghidajului EMG poate îmbunătăți prognosticul pacienților cu distonie cervicală [125]. Un studiu de clasă III a apreciat că asocierea unui program de reabilitare *ad hoc* cu injecțiile cu NTBo, la pacienții cu distonie cervicală, a dus la o ameliorare mai pronunțată și la o durată mai lungă a efectului în comparație cu monoterapia cu NTBo [118].

Recomandări și Indicații de Bună Practică Medicală

(1) NTBo/A (sau serotipul B dacă pacientul are rezistență la serotipul A) poate fi privită ca prima linie de tratament pentru distonia craniană (cu excepția celei oromandibulare) sau pentru distonia cervicală [126,127] (Nivel A).

(2) NTBo/A este eficientă în crampa scriitorului [114] (Nivel A) și este posibil eficientă în alte tipuri de distonie ale membrului superior, dar sunt necesare ajustări adecvate ale dozelor din cauza apariției frecvente a slăbiciunii musculare *(RBP).*

(3) NTBo/A este probabil eficientă în distonia laringiană de tip adductor, dar nu există dovezi suficiente pentru a susține eficacitatea în distonia laringiană de tip abductor și în disfonia prin tensiune musculară *(RBP).*

(4) NTBo este sigură și eficientă când este administrată în mod repetat pe o perioadă de ani *(RBP)* dar medicii și pacienții trebuie să fie conștienți că dozele cumulate excesive ar putea fi periculoase, în special la copii *(RBP).*

(5) Injecțiile cu NTBo pot fi administrate prin inspecție directă; ghidajul EMG sau prin ultrasonografie poate îmbunătăți rezultatele clinice *(RBP).*

(6) NTBo nu ar trebui utilizată la pacienții cu afecțiuni ale transmiterii neuromusculare sau în prezența infecțiilor locale la locul injectării. Nu trebuie depășită doza recomandată *(RBP).*

Alte tratamente medicale

Nu sunt disponibile noi date de nivel A sau B pentru medicația orală. De aceea se mențin recomandările și Indicațiile de Bună Practică Medicală formulate anterior [5].

Proceduri neurochirurgicale

Stimularea cerebrală profundă

Stimularea electrică pe termen lung a globus pallidus intern (GPi) este acum recunoscută ca tratament eficient pentru diferite forme de distonie [128]. În prezent, stimularea cerebrală profundă (DBS) se adresează în particular formelor primare generalizate sau segmentare, distoniei cervicale complexe și distoniei tardive la pacienții la care nu se obține o ameliorare satisfăcătoare prin metode conservative [129]. Este încă în curs de cercetare beneficiul în alte forme precum statusul distonic, distonia indusă de o activitate specifică, camptocormia

și distoniile secundare inclusiv în hemidistonie, PKAN, Lesch-Nyhan și distonia-coreoatetoza secundară paraliziei cerebrale. Stimularea cerebrală profundă (DBS) pentru distonie este larg disponibilă în țările europene vestice și Japonia. După ce a primit în SUA aprobabrea FDA, sub formă de „humanitarian device exemption", și în Europa certificarea CE, este uniform rambursată de către serviciile de asigurări de sănătate.

În august 2006, National Institute for Clinical Excellence (NICE) din Marea Britanie a publicat un ghid pentru tratamentul tremorului și distoniei prin DBS [130], care s-a bazat pe datele dintr-o revizie sistematică și pe două studii primare. Conform acestor dovezi, stimularea cerebrală profundă în GPi a dus la un beneficiu important, cu o îmbunătățire a scorurilor motorii în distonie între 34% și 88% și a scorurilor de dizabilitate între 40% și 50%. O metaanaliză care a utilizat o metodă analitică de tip regresie, publicată în 2006, a subliniat faptul că durata prelungită a distoniei se corelează negativ cu prognosticul după procedura neurochirurgicală [131]. Grupul *German DBS Working Group* a publicat recent recomandări pentru câteva aspecte practice [132].

Un studiu de clasă I, randomizat, cu martor-fantomă, cu design de tip încrucișat la 3 luni, a arătat că la pacienții cu distonie primară generalizată și segmentară modificarea mediei scorului motor în distonie, față de valoarea inițială, a fost semnificativ mai mare în grupul la care s-a practicat neurostimulare (-15.8±14.1 puncte) față de cel în care s-a practicat o falsă-neurostimulare (-1.4±3.8 puncte) [133]. În plus, pacienții din grupul în care s-a practicat o falsă-stimulare au avut un beneficiu similar când au fost trecuți în grupul cu tratament activ, în faza deschisă a studiului. Pe o perioadă de urmărire de 6 luni, s-au înregistrat în total 22 evenimente adverse, la 19 pacienți (cel mai frecvent efect advers a fost dizartria).

Există mai multe studii cu o formă oarecare de evaluare „oarbă", fie evaluare video simplu-orb sau evaluare dublu-orb randomizată în „off" sau „on" la DBS [134-137] care furnizează dovezi de clasă II-III și susțin eficacitatea și siguranța DBS în GPi la anumiți pacienți cu distonie primară generalizată sau segmentară [134,135], distonie primară cervicală [136], sau distonie tardivă [137].

În ultimii ani au fost publicate numeroase studii de clasă IV cu un design fie prospectiv, fie retrospectiv. Eficacitatea DBS în GPi a fost legată de durata bolii într-un singur studiu [138]. Calitatea vieții s-a ameliorat atât la pacienții cu distonie primară generalizată, cât și la cei cu distonie segmentară [139-142]. Cel mai bun efect s-a obținut după stimularea prin contacte amplasate direct în porțiunea posteroventrală a GPi [143]. Deși stimularea cu frecvență înaltă, de 130 Hz sau mai mult, a fost utilizată în majoritatea studiilor, stimularea cu frecvențe <100Hz s-a dovedit a fi o posibilă alternativă la anumiți pacienți cu distonie [144,145].

Este clar că ameliorarea distoniei după DBS se produce într-o manieră particulară, elementele fazice, mioclonice și tremorul ameliorându-se înaintea elementelor tonice, pentru care îmbunătățirea apare frecvent cu o întârziere de săptămâni sau luni [146-148]. Recent, s-a demonstrat că reapariția distoniei după întreruperea DBS se produce tot într-o manieră particulară, elementele fazice manifestându-se din nou în decurs de minute, iar cele tonice în decurs de ore [149]. În majoritatea studiilor cu stimulare cronică ținta utilizată a fost GPi, experiența cu alte ținte [129] precum talamusul [150], STN [151] și cortexul [152] fiind limitată.

În ansamblu, cele mai multe rezultate benefice ale DBS în GPi au fost raportate la copiii cu distonie generalizată primară. S-a raportat că ameliorarea în distonia DYT1 variază între 40 și 90% [153-155] iar un beneficiu similar poate fi obținut și în cazul adulților cu distonie primară generalizată non-DYT1 [146,147,156]. Studiul *French Spidy Study*, care a inclus pacienți cu distonie primară generalizată, a raportat o medie a îmbunătățirii motorii de 54% și o medie a ameliorării dizabilității de 44%, după o perioadă de urmărire de 1 an [134].

S-a raportat că eficacitatea pe termen lung a fost constantă după mai mult de 5 ani de urmărire [157-160]. Stimularea palidală bilaterală nu a afectat în mod negativ performanțele cognitive [161].

La pacienții cu distonie cervicală, DBS în GPi a fost utilizată în primul rând la cei care nu au fost considerați candidați ideali pentru denervare periferică, cum ar fi pacienții cu tremor al capului și mioclonii, sau cu mișcări fazice distonice marcate [148,162,163]. Totuși, în ultimi ani, spectrul indicațiilor s-a lărgit. Într-un studiu recent de clasă II, scorul de severitate al distoniei pe scala *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)* s-a ameliorat de la o medie de 14.7±4.2 preoperator, la 8.4±4.4 la 12 luni postoperator [136]. Scorurile de dizabilitate și de durere au înregistrat îmbunătățiri similare.

Pacienții cu distonie craniofacială primară pot obține beneficii similare cu cele ale pacienților cu alte distonii segmentare, în ceea ce privește scorul de severitate. Într-un studiu pe 6 pacienți cu sindrom Meige, s-a înregistrat o îmbunătățire medie de 72% a scorului motor în distonie, la 6 luni postoperator [164]. Impactul GPi asupra distoniei secundare este de obicei mult mai puțin pronunțat. Pacienții cu distonie și coreoatetoză secundare paraliziei cerebrale pot obține un beneficiu limitat, cu o îmbunătățire a scorului motor între 10 și 40%, dar care duce la un grad acceptabil de satisfacție la unii pacienți [165]. Distonia tardivă, spre deosebire de alte distonii, pare să fie de asemenea o bună indicație pentru DBS în GPi, cu beneficii similare celor înregistrate în distonia primară [137].

Aspectele referitoare la siguranță ce trebuie luate în considerare includ: complicații legate de procedura chirurgicală, efecte adverse legate de stimulare și probleme legate de elementele mecanice. Recent, s-a observat că la pacienții cu distonie segmentară, stimularea cronică DBS în GPi, cu volataj înalt, poate induce un mers parkinsonian sau bradikinezie la nivelul extremităților neafectate de distonie [164,166].

Stimularea cronică în distonie utilizează o durată și un voltaj mai mari ale impulsului electric decât în boala Parkinson (BP), ceea ce duce la epuizarea mai rapidă a bateriei; înlocuirea acesteia poate fi necesară la fiecare 2 ani sau chiar mai repede. Epuizarea bruscă a bateriei poate induce recurență acută a distoniei, uneori devenind o urgență medicală. Până acum, nici un studiu nu a evaluat dacă generatorii de puls reîncărcabili sunt mai utili decât cei non-reîncărcabili pentru pacienții cu distonie.

Recomandări și Indicații de Bună Practică Medicală

(1) DBS palidală este considerată o opțiune bună, în special pentru distonia primară generalizată sau distonia segmentară, după ce medicația sau NTBo au eșuat să ofere o ameliorare adecvată [133] (Nivel A).

(2) DBS palidală poate fi considerată o opțiune bună pentru distonia cervicală, după ce medicația sau NTBo au eșuat să ofere o ameliorare adecvată [136] (Nivel B).

(3) DBS palidală este în general mai puțin eficientă în distonia secundară, cu excepția distoniei tardive [165,167] (Nivel C).

(4) Această procedură necesită o expertiză specializată și o echipă multidisciplinară și nu este lipsită de reacții adverse *(RBP).*

(5) DBS palidală nu ar trebui utilizată la pacienții cu demență sau la pacienții cu dizabilități datorate unor deformări musculo-scheletale secundare permanente *(RBP).*

Alte proceduri chirurgicale

În ultimii cinci ani, nu au fost publicate noi studii care să furnizeze dovezi de clasă I sau II referitoare la denervarea selectivă periferică, miectomie și miotomie, administrarea de baclofen intratecal sau ablația prin radiofrecvență. De aceea, se mențin recomandările și Indicațiile de Bună Practică formulate anterior [5].

Terapia fizică și reabilitarea

Recent, a apărut un număr mare de publicații care arată că terapia fizică și reabilitarea au un rol important în îngrijirea pacienților cu distonie [168,169]. Un număr de studii a raportat o ameliorare motorie la pacienții cu crampa scriitorului și alte forme de distonie focală după terapia fizică și procedurile de reeducare senzitivă și motorie [170-172].

Un studiu de clasă II a arătat că stimularea electrică nervoasă transcutanată duce la un efect benefic semnificativ la pacienții cu crampa scriitorului [173]. Un alt studiu de clasă IV pe pacienți cu tremor primar în timpul scrisului a demonstrat efectul favorabil asupra scrisului după reeducare funcțională cu ajutorul unui dispozitiv care susține mâna și fixează instrumentul de scris [174]. Aceste dovezi se adaugă unui studiu de clasă III [118] deja publicat, în care terapia fizică a fost combinată cu injecțiile cu NTBo/A la pacienți cu distonie cervicală.

Muzicienii cu distonie pot avea un beneficiu deosebit în urma procedurilor de reeducare motorie. Un studiu de clasă IV a raportat rezultatele pe termen lung, apreciate în mod subiectiv, la o serie mare de muzicieni cu distonie focală, după tratament cu diferite metode medicale și fizice: 54% din pacienți au raportat o ameliorare a simptomelor, 33% au avut o ameliorare după administrarea de trihexifenidil, 49% după administrarea NTBo, 50% după procedurile pedagogice de reeducare funcțională, 56% după exerciții tehnice nemonitorizate și 63% după modificări ergonomice [168].

Recomandări și Indicații de Bună Practică Medicală

(1) Stimularea electrică nervoasă transcutanată la nivelul mușchilor flexori ai antebrațului este probabil eficientă la pacienții cu crampa scriitorului [173] (Nivel B).

(2) Încurajăm efectuarea de noi studii randomizate, controlate referitoare la aceste intervenții potențial utile, în special pentru pacienții cu distonie a membrului superior *(RBP).*

Conflicte de interese

F. Asmus a primit onorarii pentru prezentări și grant-uri de la Allergan, Merz Pharmaceuticals și Ipsen Pharma.

K. Bhatia a oferit servicii de consultanță și a primit onorarii pentru prezentări și suport financiar pentru a participa la întruniri de la GSK, Boehringer-Ingelheim, Ipsen, Merz și Orion Pharma. A primit grant-uri de la Dystonia Society UK și Halley Stewart Trust.

T. Gasser a oferit servicii de consultanță pentru Cefalon Pharma și Merck-Serono. A primit onorarii pentru prezentări de la Novartis, Merck-Serono, Schwarz Pharma, Boehringer Ingelheim și Valeant Pharma, și grant-uri de la Novartis Pharma, German Research Ministry și Helmholtz Association: Helmholtz Alliance for Health in an Ageing Society (HELMA).

J.K. Krauss este consultantul Medtronic și a primit onorarii pentru prezentări.

Ceilalti autori nu au raportat conflicte de interese.

Bibliografie

1. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S (eds) Movement Disorders 2. London: Butterworths, 1987; pp. 332-58.
2. Fahn S, Bressman S, Marsden CD. Classification of dystonia. Adv Neurol 1998;78:1-10.
3. Schneider SA, Edwards MI, Mir P, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). Mov Disord 2007;22:2210-5.
4. Brainin M, Barnes M, Baron JC, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces - revised recommendations 2004. Eur J Neurol 2004;11:577-81.
5. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006;13: 433-44.
6. Ludlow CL, Adler CH, Berke GS, et al. Research priorities in spasmodic dysphonia. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;139:495-505.
7. Hallett M, Evinger C, lankovic J, Stacy M. Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. Neurology 2008;71:1275-82.
8. Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? Mov Disord 2009;24:1725-31.
9. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman I. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. Neurology 1985;35:73-7.
10. Cornelia CL, Leurgans S, Wuu J, Stebbins GT, Chmura T. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. Mov Disord 2003;18:303-12.
11. Cano SI, Hobart IC, Fitzpatrick R, Bhatia K, Thompson Al, Warner TT. Patient-based outcomes of cervical dystonia: a review of rating scales. Mov Disord 2004;19:1054-9.
12. Consky ES, Lang AE. Clinical assessments of patients with cervical dystonia. In: Jankovic J, Hallett M (eds) Therapy with Botulinum Toxin. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; pp. 211-37.

13. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. Lancet 1986;2:245-7.
14. O'Brien C, Brashear A, Cullis P, et al. Cervical dystonia severity scale reliability study. Mov Disord 2001;16: 1086-90.
15. Lim VK. Health related quality of life in patients with dystonia and their caregivers in New Zealand and Australia. Mov Disord 2007;22:998-1003.
16. Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. Nat Genet 1997;17:40-8.
17. Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R, et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. Nat Genet 2009;41:286-8.
18. Muller U. The monogenic primary dystonias. Brain 2009;132(Pt 8):2005-25.
19. Calakos N, Patel V, Gottron M, et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia. / Med Genet2009 Dec 2. [Epub ahead of print].
20. Bressman SB, Raymond D, Wendt K, et al. Diagnostic criteria for dystonia in DYT1 families. Neurology 2002;59: 1780-2.
21. Zirn B, Grundmann K, Huppke P, et al. Novel TORI A mutation p.Arg288Gln in early-onset dystonia (DYT1). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:1327-30.
22. 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.
23. Gambarin M, Valente EM, Liberini P, et al. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1 -primary torsion dystonia. Mov Disord 2006;21: 1782-4.
24. Valente EM, Warner TT, larman PR, et al. The role of DYT1 in primary torsion dystonia in Europe. Brain 1998;121:2335-9.
25. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. Neurology 2000;54:1746-52.
26. Fasano A, Nardocci N, Elia AE, Zorzi G, Bentivoglio AR, Albanese A. Non-DYTl early-onset primary torsion dystonia: comparison with DYT1 phenotype and review of the literature. Mov Disord 2006;21:1411-8.
27. Djarmati A, Schneider SA, Lohmann K, et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. Lancet Neurol 2009;8:447-52.
28. Bressman SB, Raymond D, Fuchs T, Heiman GA, Ozelius LJ, Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. Lancet Neurol 2009;8:441-6.
29. Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. Adv Neurol 1976;14:215-33.
30. Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:839-45.
31. Bandmann O, Wood NW. Dopa-responsive dystonia. The story so far. Neuropediatrics 2002;33:1-5.
32. Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K, et al. High mutation rate in dopa-responsive dystonia: detection with comprehensive GCHI screening. Neurology 2005;64: 908-11.
33. Steinberger D, Trubenbach J, Zirn B, Leube B, Wildhardt G, Muller U. Utility of MLPA in deletion analysis of GCHI in dopa-responsive dystonia. Neurogenetics 2007;8:51-5.
34. Zirn B, Steinberger D, Troidl C, et al. Frequency of GCHI deletions in Dopa-responsive dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:183-6.
35. Clot F, Grabli D, Cazeneuve C, et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with Dopa-responsive dystonia. Brain 2009;132:1753-63.
36. Tassin J, Durr A, Bonnet AM, et al. Levodopa-responsive dystonia. GTP cyclohydrolase I or parkin mutations? Brain 2000;123:1112-21.
37. Jeon BS, Jeong JM, Park SS, et al. Dopamine transporter density measured by [123I] beta-CIT single-photon emission computed tomography is normal in dopa-responsive dystonia. Ann Neurol 1998;43:792-800.

38. Verbeek MM, Steenbergen-Spanjers GC, Willemsen MA, et al. Mutations in the cyclic adenosine monophosphate response element of the tyrosine hydroxylase gene. Ann Neurol 2007;62:422-6.
39. Robinson R, McCarthy GT, Bandmann O, Dobbie M, Surtees R, Wood NW. GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:86-9.
40. Bandmann O, Goertz M, Zschocke J, et al. The phenylalanine loading test in the differential diagnosis of dystonia. Neurology 2003;60:700-2.
41. Hyland K, Fryburg JS, Wilson WG, et al. Oral phenylalanine loading in dopa-responsive dystonia: a possible diagnostic test. Neurology 1997;48:1290-7.
42. Hyland K, Nygaard TG, Trugman JM, Swoboda KJ, Arnold LA, Sparagana SP. Oral phenylalanine loading profiles in symptomatic and asymptomatic gene carriers with dopa-responsive dystonia due to dominantly inherited GTP cyclohydrolase deficiency. J Inherit Metab Dis 1999;22:213-5.
43. Asmus F, Gasser T. Inherited myoclonus-dystonia. Adv Neurol 2004;94:113-9.
44. Foncke EM, Gerrits MC, van RF, et al. Distal myoclonus and late onset in a large Dutch family with myoclonus-dystonia. Neurology 2006;67:1677-80.
45. Asmus F, Langseth A, Doherty et al. 'Jerky' dystonia in children: spectrum of phenotypes and genetic testing. Mov Disord 2009;24:702-9.
46. Vidailhet M, Tassin J, Durif F, et al. A major locus for several phenotypes of myoclonus-dystonia on chromosome 7q. Neurology 2001;56:1213-6.
47. Tezenas du Montcel S, Clot F, Vidailhet M, et al. Epsilon sarcoglycan mutations and phenotype in French patients with myoclonic syndromes. J Med Genet 2006;43:394-400.
48. Ritz K, Gerrits MC, Foncke EM, et al. Myoclonus-dystonia: clinical and genetic evaluation of a large cohort. / Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:653-8.
49. Grunewald A, Djarmati A, Lohmann-Hedrich K, et al. Myoclonus-dystonia: significance of large SGCE deletions. Hum Mutat 2008;29:331-2.
50. Valente EM, Edwards MJ, Mir P, et al. The epsilon-sarcoglycan gene in myoclonic syndromes. Neurology 2005;64:737-9.
51. Klein C, Schilling K, Saunders-Pullman RJ, et al. A major locus for myoclonus-dystonia maps to chromosome 7q in eight families. Am J Hum Genet 2000;67:1314-9.
52. Leung JC, Klein C, Friedman J, et al. Novel mutation in the TOR1A (DYT1) gene in atypical early onset dystonia and polymorphisms in dystonia and early onset parkinsonism. Neurogenetics 2001;3:133-43.
53. Asmus F, Zimprich A, Tezenas du MS, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. Ann Neurol 2002;52:489-92.
54. Asmus F, Salih F, Hjermind LE, et al. Myoclonus-dystonia due to genomic deletions in the epsilon-sarcoglycan gene. Ann Neurol 2005;58:792-7.
55. Han F, Racacho L, Yang H, et al. Large deletions account for an increasing number of mutations in SGCE. Mov Disord 2008;23:456-60.
56. Asmus F, Hjermind LE, Dupont E, et al. Genomic deletion size at the epsilon-sarcoglycan locus determines the clinical phenotype. Brain 2007;130:2736-45.
57. Bonnet C, Gregoire MJ, Vibert M, Raffo E, Leheup B, Jonveaux P. Cryptic 7q21 and 9p23 deletions in a patient with apparently balanced de novo reciprocal translocation t(7;9)(q21;p23) associated with a dystonia-plus syndrome: paternal deletion of the epsilon-sarcoglycan (SGCE) gene. J Hum Genet 2008;53:876-85.
58. Guettard E, Portnoi MF, Lohmann-Hedrich K, et al. Myoclonus-dystonia due to maternal uniparental disomy. Arch Neurol 2008;65:1380-5.
59. Dobyns WB, Ozelius LJ, Kramer PL, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism. Neurology 1993;43:2596-602.
60. Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. Brain 2007;130:828-35.
61. Camargos S, Scholz S, Simon-Sanchez J, et al. DYT16, a novel young-onset dystonia-parkinsonism disorder: identification of a segregating mutation in the stress-response protein PRKRA. Lancet Neurol 2008;7:207-15.

62. Rainier S, Thomas D, Tokarz D, et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. Arch Neurol 2004;61:1025-9.
63. Lee HY, Xu Y, Huang Y, et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. Hum Mol Genet 2004;13:3161-70.
64. Chen DH, Matsushita M, Rainier S, et al. Presence of alanine-to-valine substitutions in myofibrillogenesis regulator 1 in paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia: confirmation in 2 kindreds. Arch Neurol 2005;62:597-600.
65. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW, et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. Neurology 2007;68:1782-9.
66. Weber YG, Storch A, Wuttke TV, et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. J Clin Invest 2008;118:2157-68.
67. Suls A, Dedeken P, Goffin K, et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. Brain 2008;131:1831-44.
68. American Society of Human Genetics Board of Directors, American College of Medical Genetics Board of Directors. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. Am J Hum Genet 1995;57:1233-41.
69. Klein C, Friedman J, Bressman S, et al. Genetic testing for early-onset torsion dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method, experiences from testing of a large patient cohort, and ethical aspects. Genet Test 1999;3:323-8.
70. Tinazzi M, Squintani G, Berardelli A. Does neurophysio-logical testing provide the information we need to improve the clinical management of primary dystonia? Clin Neuro-physiol 2009;120:1424-32.
71. Brighina F, Romano M, Giglia G, et al. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report. Exp Brain Res 2009;192:651-6.
72. Teo JT, van De Warrenburg BP, Schneider SA, Rothwell JC, Bhatia KP. Neurophysiological evidence for cerebellar dysfunction in primary focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:80-3.
73. Marelli C, Canafoglia L, Zibordi F, et al. A neurophysiological study of myoclonus in patients with DYT11 myoclonus-dystonia syndrome. Mov Disord 2008;23:2041-8.
74. Edwards MJ, Huang YZ, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP. Abnormalities in motor cortical plasticity differentiate manifesting and nonmanifesting DYT1 carriers. Mov Disord 2006;21:2181-6.
75. Murase N, Kaji R, Shimazu H, et al. Abnormal premove-ment gating of somatosensory input in writer's cramp. Brain 2000;123:1813-29.
76. Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. Ann Neurol 2004;56:595-9.
77. Fiorio M, Gambarin M, Valente EM, et al. Defective temporal processing of sensory stimuli in DYT1 mutation carriers: a new endophenotype of dystonia? Brain 2007; 130: 134-42.
78. Tamura Y, Ueki Y, Lin P, et al. Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Brain 2009;132:749-55.
79. Contarino MF, Kruisdijk JJ, Koster L, Ongerboer de Visser BW, Speelman JD, Koelman JH. Sensory integration in writer's cramp: comparison with controls and evaluation of botulinum toxin effect. Clin Neurophysiol 2007;118: 2195-206.
80. Lourenco G, Meunier S, Vidailhet M, Simonetta-Moreau M. Impaired modulation of motor cortex excitability by homonymous and heteronymous muscle afferents in focal hand dystonia. Mov Disord 2007;22:523-7.
81. Scontrini A, Conte A, Defazio G, et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:1315-9.
82. Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A, et al. Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:985-90.
83. Espay AJ, Morgante F, Purzner J, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. Ann Neurol 2006;59:825-34.
84. Avanzino L, Martino D, van De Warrenburg BP, et al. Cortical excitability is abnormal in patients with the 'fixed dystonia' syndrome. Mov Disord 2008;23:646-52.
85. Deuschl G, Heinen F, Kleedorfer B, Wagner M, Lucking CH, Poewe W. Clinical and polymyographic investigation of spasmodic torticollis. J Neurol 1992;239:9-15.

86. Hughes M, McLellan DL. Increased co-activation of the upper limb muscles in writer's cramp. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48:782-7.
87. Fabbrini G, Pantano P, Totaro P, et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. Eur J Neurol 2008;15: 185-9.
88. Carbon M, Kingsley PB, Tang C, Bressman S, Eidelberg D. Microstructural white matter changes in primary torsion dystonia. Mov Disord 2008;23:234-9.
89. Delmaire C, Vidailhet M, Wassermann D, et al. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. Arch Neurol 2009;66:502-8.
90. Bonilha L, de Vries PM, Vincent DJ, et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. Mov Disord 2007;22:1110-6.
91. Schmidt KE, Linden DE, Goebel R, Zanella FE, Lanfer-mann H, Zubcov AA. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. Neurology 2003;60:1738-43.
92. Preibisch C, Berg D, Hofmann E, Solymosi L, Naumann M. Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. J Neurol 2001;248:10-7.
93. Oga T, Honda M, Toma K, et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. Brain 2002;125:895-903.
94. Peller M, Zeuner KE, Munchau A, et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. Brain 2006;129:2697-708.
95. Butterworth S, Francis S, Kelly E, McGlone F, Bowtell R, Sawle GV Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. Mov Disord 2003;18:673-82.
96. Obermann M, Yaldizli O, De GA, et al. Increased basal-ganglia activation performing a non-dystonia-related task in focal dystonia. Eur J Neurol 2008;15:831-8.
97. Obermann M, Yaldizli O, De GA, et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. Mov Disord 2007;22:1117-23.
98. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May A. 'Motor circuit' gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. Neurology 2003;61:1228-31.
99. Garraux G, Bauer A, Hanakawa T, Wu T, Kansaku K, Hallett M. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. Ann Neurol 2004;55:736-9.
100. Egger K, Mueller J, Schocke M, et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. Mov Disord 2007;22:1538-42.
101. Delmaire C, Vidailhet M, Elbaz A, et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. Neurology 2007;69:376-80.
102. Draganski B, Schneider SA, Fiorio M, et al. Genotype-phenotype interactions in primary dystonias revealed by differential changes in brain structure. Neuroimage 2009;47:1141-7.
103. Hutchinson M, Nakamura T, Moeller JR, et al. The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. Neurology 2000;55: 673-7.
104. Asanuma K, Ma Y, Huang C, et al. The metabolic pathology of dopa-responsive dystonia. Ann Neurol 2005;57:596-600.
105. Carbon M, Niethammer M, Peng S, et al. Abnormal striatal and thalamic dopamine neurotransmission: Genotype-related features of dystonia. Neurology 2009;72:2097-103.
106. Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. Mov Disord 2003; 18: 1415-23.
107. Rutledge JN, Hilal SK, Silver AJ, Defendini R, Fahn S. Magnetic resonance imaging of dystonic states. Adv Neurol 1988;50:265-75.
108. Meunier S, Lehericy S, Garnero L, Vidailhet M. Dystonia: lessons from brain mapping. Neuroscientist 2003;9:76-81.
109. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70: 1699-706.
110. Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety, and immunogenicity. Mov Disord 2005;20:592-7.

111. Brin MF, Cornelia CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. Mov Disord 2008;23:1353-60.
112. Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord 2005;20:783-91.
113. Cornelia CL, Jankovic J, Shannon KM, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. Neurology 2005;65:1423-9.
114. Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, De Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:264-70.
115. Pappert EJ, Germanson T. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naive patients with cervical dystonia: randomized, double-blind, noninferiority trial. Mov Disord 2008;23:510-7.
116. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. Neurology 2005;64:1949-51.
117. Tintner R, Gross R, Winzer UF, Smalky KA, Jankovic J. Autonomic function after botulinum toxin type A or B: a double-blind, randomized trial. Neurology 2005;65:765-7.
118. Tassorelli C, Mancini F, Balloni L, et al. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: an integrated approach to idiopathic cervical dystonia. Mov Disord 2006;21:2240-3.
119. Albavera-Hernandez C, Rodriguez JM, Idrovo AJ. Safety of botulinum toxin type A among children with spasticity secondary to cerebral palsy: a systematic review of randomized clinical trials. Clin Rehabil 2009;23:394-407.
120. Kuehn BM. FDA requires black box warnings on labeling for botulinum toxin products. JAMA 2009;301:2316.
121. Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, Caleo M. Long-distance retrograde effects of botulinum neurotoxin A. J Neurosci 2008;28:3689-96.
122. Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. J Neural Transm 2006;113:303-12.
123. Bihari K. Safety, effectiveness, and duration of effect of BOTOX after switching from Dysport for blepharospasm, cervical dystonia, and hemifacial spasm dystonia, and hemifacial spasm. Curr Med Res Opin 2005;21:433-8.
124. Bentivoglio AR, Fasano A, Ialongo T, Soleti F, Lo Fermo S, Albanese A. Fifteen-year experience in treating blepharospasm with Botox or Dysport: same toxin, two drugs. Neurotox Res 2009;15:224-31.
125. Cordivari C, MisraVP, Vincent A, Catania S, Bhatia KP, Lees AJ. Secondary nonresponsiveness to botulinum toxin A in cervical dystonia: the role of electromyogram-guided injections, botulinum toxin A antibody assay, and the extensor digitorum brevis test. Mov Disord 2006;21:1737-41.
126. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. Cochrane Database Syst Rev 2005;(l):CD004900.
127. American Academy of Ophthalmology. Botulinum toxin therapy of eye muscle disorders. Safety and effectiveness. Ophthalmology 1989;96(Pt 2):37-41.
128. Krauss JK, Yianni J, Loher TJ, Aziz TZ. Deep brain stimulation for dystonia. J Clin Neurophysiol 2004;21:18-30.
129. Capelle HH, Krauss JK. Neuromodulation in dystonia: current aspects of deep brain stimulation. Neuromodulation 2009;12:8-21.
130. National Institute for Health and Clinical Excellence. Deep brain stimulation for tremor and dystonia (excluding Parkinson's disease). http://www nice org uk/guidance/IPG188 2006 (accessed http://www.nice.org.uk/guidance/ IPG188 (2010/06/09).).
131. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. Neuromodulation 2006;9:253-61.
132. Schrader C, Benecke R, Deuschl G, et al. Tiefe Hirnsti-mulation bei Dystonie. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation. Nervenarzt 2009;80:656-61.

133. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N Engl J Med 2006;355:1978-90.
134. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N Engl J Med 2005;352:459-67.
135. Diamond A, Shahed J, Azher S, Dat-Vuong K, Jankovic J. Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. Mov Disord 2006;21:692-5.
136. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. Brain 2007;130: 2879-86.
137. Damier P, Thobois S, Witjas T, et al. Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 2007;64:170-6.
138. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. Brain 2008;131:1895-902.
139. Pretto TE, Dalvi A, Rang UJ, Penn RD. A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. J Neurosurg 2008;109:405-9.
140. Blahak C, Wohrle JC, Capelle HH, et al. Health-related quality of life in segmental dystonia is improved by bilateral pallidal stimulation. J Neurol 2008;255:178-82.
141. Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. Mov Disord 2008;23: 131-4.
142. Skogseid IM. Pallidal deep brain stimulation is effective, and improves quality of life in primary segmental and generalized dystonia. Acta Neurol Scand Suppl 2008;188: 51-5.
143. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:1314-9.
144. Alterman RL, Miravite J, Weisz D, Shils JL, Bressman SB, Tagliati M. Sixty Hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia. Neurology 2007;69:681-8.
145. Alterman RL, Shils JL, Miravite J, Tagliati M. Lower stimulation frequency can enhance tolerability and efficacy of pallidal deep brain stimulation for dystonia. Mov Disord 2007;22:366-8.
146. Coubes P, Cif L, El Fertit H, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. J Neurosurg 2004;101:189-94.
147. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Tronnier V. Pallidal stimulation for dystonia. Neurosurgery 2004;55:1361-70.
148. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. Lancet 1999;354:837-8.
149. Grips E, Blahak C, Capelle HH, et al. Patterns of reoccurrence of segmental dystonia after discontinuation of deep brain stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:318-20.
150. Woehrle JC, Blahak C, Kekelia K, et al. Chronic deep brain stimulation for segmental dystonia. Stereotact Punct Neurosurg 2009;87:379-84.
151. Sun B, Chen S, Zhan S, Le W, Krahl SE. Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. Acta Neurochir Suppl 2007;97:207-14.
152. Romito LM, Franzini A, Perani D, et al. Fixed dystonia unresponsive to pallidal stimulation improved by motor cortex stimulation. Neurology 2007;68:875-6.
153. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. Lancet 2000;355:2220-1.
154. Egidi M, Franzini A, Marras C, et al. A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. / Neurosurg Sci 2007;51:153-8.
155. Borggraefe I, Mehrkens JH, Telegravciska M, Berweck S, Botzel K, Heinen F. Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia - report of six patients and literature-based analysis of predictive outcomes variables. Brain Dev 2010 Mar; 32(3):223-8.
156. Yianni J, Bain P, Giladi N, et al. Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonie conditions: a prospective audit. Mov Disord 2003;18:436-42.
157. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, Antico J, Graff P, Micheli FE. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. Clin Neurol Neurosurg 2008;110:145-50.

158. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. Arch Neurol 2009;66:465-70.
159. Loher TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A, et al. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. 7 Neurol 2008;255:881-4.
160. Mehrkens JH, Botzel K, Steude U, et al. Long-term efficacy and safety of chronic globus pallidus internus stimulation in different types of primary dystonia. Stereotact Funct Neurosurg 2009;87:8-17.
161. Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. Neurology 2006;66:1556-8.
162. Krauss IK. Deep brain stimulation for cervical dystonia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1598.
163. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Poon YY, Moro E, Lang AE, Lozano AM. Pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia: clinical outcome in four cases. Can J Neurol Sci 2004;31:328-32.
164. Ostrem JL, Marks WJ, Jr, Volz MM, Heath SL, Starr PA. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). Mov Disord 2007;22: 1885-91.
165. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. Lancet Neurol 2009;8:709-17.
166. Berman BD, Starr PA, Marks WJ, Ostrem JL. Induction of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. Stereotact Funct Neurosurg 2009;87:37-44.
167. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. Neurology 2009;73:53-8.
168. Jabusch HC, Zschucke D, Schmidt A, Schuele S, Altenmuller E. Focal dystonia in musicians: treatment strategies and long-term outcome in 144 patients. Mov Disord 2005;20:1623-6.
169. Candia V, Rosset-Llobet J, Elbert T, Pascual-Leone A. Changing the brain through therapy for musicians' hand dystonia. Ann N Y Acad Sci 2005;1060:335-42.
170. McKenzie AL, Goldman S, Barrango C, Shrime M, Wong T, Byl N. Differences in physical characteristics and response to rehabilitation for patients with hand dystonia: musicians' cramp compared to writers' cramp. / Hand Ther 2009;22:172-81.
171. Zetterberg L, Halvorsen K, Farnstrand C, Aquilonius SM, Lindmark B. Physiotherapy in cervical dystonia: six experimental single-case studies. Physiother Theory Prart2008;24: 275-90.
172. Byl NN, Archer ES, McKenzie A. Focal hand dystonia: effectiveness of a home program of fitness and learning-based sensorimotor and memory training. / Hand Ther 2009;22(2):183-97.
173. Tinazzi M, Farina S, Bhatia K, et al. TENS for the treatment of writer's cramp dystonia: a randomized, placebo-controlled study. Neurology 2005;64:1946-8.
174. Espay AJ, Hung SW, Sanger TD, Moro E, Fox SH, Lang AE. A writing device improves writing in primary writing tremor. Neurology 2005;64:1648-50.