



Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP
Warszawa

Wyzwania terapeutyczne w leczeniu dystonii

Ninith Kartha, MD

Department of Neurology,
Loyola University Medical
Center, Maywood,
Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Ninith Kartha, MD
Department of Neurology,
Loyola University Medical
Center, 2160 South First
Avenue, Room 2700,
Maywood, IL 60153, USA

e-mail: nkartha@lumc.edu

Neurol Clin 28 (2010) 927–940

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (6): 45-54

SŁOWA KLUCZOWE: dystonia, leczenie, toksyna botulinowa, głęboka stymulacja mózgu

Dystonia jest chorobą układu ruchowego związaną z przetrwałym niekontrolowanym powolnym skurczem mięśni szkieletowych o charakterze obrotowym lub zwrotnym o stałym, przewidywalnym wzorcu ruchowym prowadzącym do nieprawidłowej postawy ciała.¹ Ruchy dystoniczne mogą przypominać mioklonie, gdy skurcze mięśni są szybkie i krótkotrwałe, lub mogą imitować drżenie, gdy skurcze mięśni są powtarzalne i rytmiczne.² Ruchy dystoniczne mogą obejmować jedną lub wiele części ciała. W trakcie postępu choroby ruchy dystoniczne mogą rozprzestrzeniać się na sąsiednie segmenty ciała lub się uogólniać. Początkowo ruchy dystoniczne występują po ruchu pewnej części ciała, z czasem mogą być wywoływane przez ruchy sąsiednich rejonów ciała (zjawisko overflow), aż w końcu mogą występować w spoczynku. Ruchy dystoniczne mogą powodować utrwalone nieprawidłowe pozycje ciała, a nieleczone trwale przykurcze kończyn.

Patofizjologia ruchów dystonicznych jest złożona i nie do końca poznana. Niektóre cechy kliniczne – ruchy antagonistyczne i zmniejszenie nasilenia objawów przy lekkim dotyku zajętych chorobowo części ciała – sugerują patomechanizm związany z nieprawidłową integracją i przetwarzaniem informacji czuciowej.³ Badania eksperymentalne sugerują również zaburzenia procesów synchronicznych skurczów mięśni agonistycznych i antagonistycznych.⁴ Badania pobudliwości korowej przy użyciu przezczaszkowej stymulacji magnetycznej wskazują na nieprawidłową pobudliwość kory ruchowej jako jeden z czynników mogących wpływać na patogenezę dystonii.⁵ Skuteczność terapii dystonii przez ingerencję w połączenia układu jąder podstaw: pallidotomia oraz głęboka stymulacja mózgu wskazuje na udział nieprawidłowego działania układu jąder podstawy w patogenezie dystonii. Skuteczność leczenia dopaminergicznego w dystoniach odpowiadających na dopaminę również sugeruje udział układu jąder podstawy w patogenezie dystonii.

Klasyfikacja dystonii

Rozpoznanie dystonii zwykle jest niewystarczające do zaplanowania właściwej terapii, ponieważ dystonia może być objawem chorób, które różnią się pod względem pewnych cech klinicznych, przebiegu i rokowania. Zwykle dystonie klasyfikuje się na podstawie wieku zachorowania, zajęcia poszczególnych części ciała lub etiologii.¹ Powszechnie akceptowaną granicą wieku między dysto-

nią o wczesnym i późnym początku jest wiek 26 lat. Osoby z dystonią o wczesnym początku częściej są nosicielami mutacji w genie *DYT1*, powodującej pierwotną dystonię torsyjną, zwykle rozpoczynającą się w kończynach dolnych, która z wiekiem uogólnia się.⁷ Postacie o późnym początku zwykle są sporadyczne, ruchy dystoniczne zazwyczaj ograniczone są do mięśni kończyn górnych i/lub twarzy i mają charakter miejscowy lub segmentarny.⁸

Klasyfikacja dystonii oparta na zajęciu poszczególnych części ciała rozróżnia dystonie: ogniskowe (zajęcie jednego rejonu ciała), segmentarne (zajęcie dwóch sąsiadujących rejonów), wielogniskowe (zajęcie kilku niezwiązanych anatomicznie rejonów ciała) oraz uogólnione, w których zajęte są kończyna dolna, tułów i jeden inny rejon ciała lub obie kończyny dolne i inny rejon ciała.⁹ Hemidystonia, charakteryzująca się zajęciem tożstronnych kończyn, zwykle związana jest z uszkodzeniem strukturalnym OUN lub chorobą neurodegeneracyjną.^{10,11}

Klasyfikacja etiologiczna dzieli dystonie na pierwotne i wtórne. Objawy dystoniczne mogą występować w innych chorobach neurologicznych, takich jak tiki, napadowe dyskinezy, dystonie rzekome. W pierwotnych dystoniach ruchy dystoniczne są jedynymi objawami klinicznymi (czasami może występować również drżenie). W przypadku dystonii pierwotnych, wywiad, badania laboratoryjne oraz neuroobrazowe nie powinny wskazywać na wtórną przyczynę dystonii. Spośród 17 znanych do tej pory genetycznie uwarunkowanych dystonii typy *DYT1*, *DYT2*, *DYT4*, *DYT6*, *DYT7*, *DYT13* oraz *DYT17* są dystoniami pierwotnymi. Najczęstszą postacią dystonii pierwotnej jest dystonia wywołana mutacją genu *DYT1* prowadząca do dystonii torsyjnej Oppenheima dziedzicznej w sposób autosomalny dominujący. Postać ta stanowi ok. 90% wszystkich dystonii o wczesnym początku w populacji Żydów aszkenazyjskich oraz 40-50% przypadków w innych populacjach.^{7,12} Typowo choroba rozpoczyna się przed 26 r.ż. uogólnioną dystonią, jednak opisywano przypadki zachorowań w wieku późniejszym (do 64 r.ż.) ze zmiennym fenotypem klinicznym z około 35% przypadków ograniczonych do dystonii ogniskowej lub segmentalnej. Penetracja genu wynosi jedynie 30%, więc wielu nosicieli mutacji nie ma objawów klinicznych.^{7,13}

Niektóre pierwotne dystonie niezwiązane z mutacją *DYT1* mają głównie charakter ogniskowy lub segmentarny. Większość ogniskowych i segmentarnych dystonii manifestujących się w wieku dorosłym jest wywołana mutacjami sporadycznymi i nie ma określonego locus. Najczęstszą ogniskową dystonią wieku dorosłego jest dystonia szyjna obejmująca mięśnie szyi i ramion.¹⁴⁻¹⁷ Nieprawidłowe ruchy dystoniczne mogą prowadzić do skrętu głowy (torticollis), zgięcia bocznej głowy (laterocollis), zgięcia głowy do przodu (anterocollis), przeprostu szyi do tyłu (retrocollis) lub współwystępowania wyżej wymienionych. Częstym objawem jest ból mięśni szyi i/lub karku. Inne postacie dystonii o późnym początku to bolesny kurcz powiek (blepharospasm) obejmujący mięśnie okężne oka, dystonia ustno-żuchwowa obejmująca mięśnie dolnej części twarzy, żwacze, mięśnie języka i gardła, dystonia krtani (napa-

dowa dysfonia) dotycząca mięśni krtani oraz dystonie kończyn. W przypadku gdy ruchy dystoniczne obejmują górną i dolną część twarzy, używa się nazwy zespół Meige'a.¹⁸ Swoistymi postaciami dystonii są dystonie związane z określoną czynnością ruchową lub określonym zawodem. Najczęstszą postacią tych dystonii jest kurcz pisarski dotyczący mięśni drobnych dłoni dominującej. Początkowo kurcz pisarski ujawnia się jedynie w trakcie pisania, później może występować podczas wykonywania innych czynności i doprowadza do przykurczu dłoni.¹⁹ Dystonie wywołane określonym ruchem związane są najczęściej z kończynami, opisywane są również dystonie innych grup mięśni (dystonia mięśni twarzy u trębaczki).²⁰

Dystonie wtórne obejmują zespoły dystonia plus, dystonie w przebiegu chorób zwyrodnieniowych, dystonie związane z parkinsonizmem i innymi nabytymi przyczynami. Zespoły dystonia plus są zespołami niezwiązanymi z chorobami neurodegeneracyjnymi, w których, oprócz dystonii, mogą występować inne objawy, takie jak ataksja, mioklonie lub parkinsonizm. Spośród zidentyfikowanych genetycznych przyczyn dystonii, mutacje genów *DYT5*, *DYT11*, *DYT12*, *DYT14*, *DYT15* oraz *DYT16* wywołują zespoły dystonii plus. Najbardziej znanym przykładem zespołu dystonii plus jest dystonia wrażliwa na leczenie dopaminą (*DYT5*, *DYT14*). Choroba zwykle zaczyna się w dzieciństwie objawami parkinsonizmu z różnym nasileniem objawów w ciągu dnia i spektakularną odpowiedzią na leczenie małymi dawkami lewodopy.²¹⁻²² Dystonię *DYT12* charakteryzuje nagłe wystąpienie objawów dystonii i parkinsonizmu z niewielką odpowiedzią lub jej brakiem na leczenie lewodopą.²³ Dystonie *DYT11* i *DYT15* charakteryzują mioklonie, które ustępują pod wpływem niewielkich ilości alkoholu.²⁴⁻²⁶

Dystonie odpowiadające na leczenie lewodopą mogą również występować w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy zespoły parkinsonizm plus. U niektórych pacjentów dystonia może ustępować pod wpływem leczenia lewodopą, u niektórych może być objawem niepożądanym lewodopy. Dystonie wtórne często stanowią działanie niepożądane leków i zwykle ustępują po zaprzestaniu stosowania leku. W niektórych przypadkach po odstawieniu leku objawy dystonii mogą się utrzymywać lub wręcz nasilać. Niekiedy jednak nawet po całkowitym odstawieniu leku może dojść do pojawienia się tzw. dystonii późnych. Dotyczy to zwykle leków przeciwwymiotnych i niektórych neuroleptyków. Omówienie licznych przykładów dystonii wtórnych związanych z genetycznie uwarunkowanymi chorobami neurodegeneracyjnymi przekracza ramy niniejszego opracowania. W tych przypadkach dokładna diagnostyka różnicowa obejmująca badania biochemiczne i neuroobrazowe jest niezbędna do postawienia odpowiedniej diagnozy przyczyn dystonii. Jest to szczególnie istotne w przypadku dystonii wtórnych poddających się leczeniu, takich jak np. dystonie w przebiegu choroby Wilsona. Dokładną diagnostykę potencjalnych przyczyn objawów dystonicznych, łącznie z próbą leczenia lewodopą, należy przeprowadzić we wszystkich przypadkach dystonii o wczesnym początku oraz w przypadkach dystonii o późnym początku i nietypowym przebiegu. Przypadki dystonii o póź-

TABELA. STRATEGIE TERAPEUTYCZNE W DYSTONII

Opcja lecznicza	Wskazania
Lewodopa	Dystonia wrażliwa na lewodopę (zalecana próba terapeutyczna we wszystkich dystoniach o wczesnym początku)
Triheksyfenidyl	Dystonie uogólnione i segmentarne Wszystkie dystonie ogniskowe i związane z ruchem
Tetrabenazyna	Dystonie uogólnione i segmentarne Dystonia szyjna
Baklofen (doustnie)	Dystonie uogólnione i segmentarne Dystonie twarzowe Dystonie szyjne
Klonazepam	Dystonie uogólnione i segmentarne Blefarospazm Dystonie szyjne
Baklofen dokanałowo	Dystonie związane ze spastycznością
Toksyna botulinowa	Dystonie ogniskowe
Odnierwienie obwodowe mięśni/miotomie	Blefarospazm
Głęboka stymulacja gałki bladej (GPi DBS)	Dystonie uogólnione i segmentarne Dystonie szyjne

nym początku, szczególnie postaci ogniskowe obejmujące mięśnie twarzy i kończyn, nie wymagają tak dokładnej diagnostyki różnicowej.

Leczenie dystonii

W przypadku ustalenia rozpoznania dystonii pierwotnej leczenie farmakologiczne jest ukierunkowane na zmniejszenie objawów klinicznych. U pacjentów z niewielkimi objawami klinicznymi lub z przeciwwskazaniami do leczenia farmakologicznego obserwacja kliniczna i monitorowanie stanu neurologicznego mogą być wystarczające w opiece ambulatoryjnej. Szacuje się, że u 9-12% pacjentów z dystonią ogniskową o późnym początku (szczególnie z dystonią szyjną) objawy mogą spontanicznie się wycofać, chociaż poprawa może być krótkotrwała.^{8,27} Decyzja o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego zależy od m.in. wieku, zaawansowania choroby, zajęcia poszczególnych części ciała ruchami dystonicznymi, stopnia niepełnosprawności, objawów bólowych związanych z nieprawidłowymi skurczami mięśni, a także czynników psychologicznych i społecznych. Wybór leku uzależniony jest od jego indywidualnej tolerancji i działań niepożądanych u danego pacjenta. Starsi pacjenci gorzej tolerują objawy niepożądane leków antycholinergicznych, podczas gdy inni nie są w stanie utrzymać harmonogramu podawania toksyny botulinowej co 3-4 miesiące.

Fizykoterapia i terapia zajęciowa mogą być metodą leczenia dystonii z wyboru lub stanowić uzupełnienie farmakoterapii. Odpowiednie bransoletki szyjne i specjalne urządzenia do pisania mogą stymulować receptory czuciowe, powodując odruchowe zmniejszenie dystonicznego skurczu mięśnia. Urządzenia te znalazły zastosowanie w leczeniu dystonii szyj-

nej i kurczu pisarskiego. Odpowiednie ćwiczenia rozciągające mięśnie oraz odpowiednie ćwiczenia ruchowe mogą zmniejszać bolesność kurczów mięśni.^{28,29} Trening sensoryczny oraz techniki unieruchamiania kończyn były stosowane w leczeniu dystonii, jednak ich skuteczność jest niepewna. Wielu pacjentów z kurczem pisarskim relacjonuje zmniejszenie objawów po zastosowaniu np. grubszego pióra. Fizykoterapia może mieć również znaczenie w zapobieganiu skurczów mięśni. Jak dotąd brakuje dużych randomizowanych badań oceniających skuteczność tego rodzaju terapii.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Brakuje dowodów z badań naukowych na skuteczność doustnego leczenia farmakologicznego dystonii. Małe badania lekowe bez podwójnie ślepej próby wykazały skuteczność leków antycholinergicznych, antagonistów dopaminy, baklofenu i benzodwiazepin. Leki doustne mogą być stosowane w mono- lub politerapii oraz jako leczenie wspomagające u pacjentów leczonych toksyną botulinową lub chirurgicznie głęboką stymulacją mózgu DBS (tabela). Toksyna botulinowa aktualnie uważana jest za lek pierwszego rzutu w większości dystonii szyjnych i czaszkowych i może być stosowana w kurczu pisarskim.³⁰

LEWODOPA

Pacjenci z dystonią zależną od lewodopy (DYT5, DYT14) odpowiadają na leczenie małymi dawkami lewodopy. Leczenie może być rozpoczynane w dawkach lewodopa/karbidopa: 100/10 mg lub 100/25 mg lub mniejszych. W niektórych przypadkach dopiero dawki do 1000 mg na dobę mogą być skuteczne.²⁸ Skuteczność leczenia może być znaczna i długotrwała bez wywołania objawów niepożądanych lewodopy, takich jak fluktuacje ruchowe i dyskinezy. Z reguły nie ma

potrzeby stosowania innych leków dopaminergicznych.³¹ Lewodopa jest rzadko używana w innych typach dystonii, ale próba leczenia lewodopą powinna być wykonana we wszystkich przypadkach dystonii o wczesnym początku.

LEKI ANTICHOLINERGICZNE

Brakuje danych z badań naukowych dotyczących leczenia dystonii lekami antycholinergicznymi. W dwóch badaniach klasy III wykazano większą skuteczność triheksyfenidylu w porównaniu z placebo w długotrwałym leczeniu pacjentów z uogólnioną lub segmentalną dystonią wieku dziecięcego.^{30,32,33} Badania otwarte wykazały skuteczność leków antycholinergicznych w dystonii miejscowej o późnym początku.^{34,35} Badanie retrospektywne pacjentów z dystonią o wczesnym i późnym początku leczonych powoli zwiększającymi dawkami leków antycholinergicznych wykazały ich skuteczność u około 50% pacjentów z dystonią szyjną o późnym początku.³⁶ Inne badania nie wykazują różnic w stosowaniu placebo i leków antycholinergicznych w dystonii szyjnej.³⁷ Praktyka kliniczna wykazuje jednak, że leki antycholinergiczne są często lekami pierwszego rzutu w leczeniu dystonii ogniskowej o późnym początku (najczęściej w dystonii szyjnej i kurczu pisarskim) oraz dystonii o wczesnym początku nieodpowiadającej na leczenie lewodopą. Głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie tej grupy leków w dystonii jest profil ich działań niepożądanych: upośledzenie czynności poznawczych, zaburzenia widzenia (akomodacji), suchość w jamie ustnej i zatrzymanie moczu. Leki te są szczególnie źle tolerowane przez osoby starsze (powyżej 70 r.ż.). Młodszy pacjent generalnie lepiej tolerują leki antycholinergiczne. Zaleca się włączanie leków antycholinergicznych w małych dawkach. W przypadku triheksyfenidylu powinno się zaczynać się od dawki 1 mg, którą należy powoli zwiększać. Niektórzy pacjenci mogą wymagać dawek nawet do 60-100 mg na dobę.²⁸ Skuteczność innych leków antycholinergicznych w leczeniu dystonii, takich jak difenhydramina i benzotropina, jest słabo udokumentowana.

LEKI ANTYPAMINERGICZNE

Najsukuteczniejszymi lekami antypaminergicznymi są te, które zmniejszają ilość dostępnej dopaminy, nie działając bezpośrednio na receptory dopaminergiczne, i zwykle nie wywołują późnych dyskinez. Lekiem z tej grupy jest tetrabenazyna, która ostatnio została dopuszczona i zaakceptowana przez FDA w leczeniu objawów płasawicy w chorobie Huntingtona. Wykazano w małym kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą skuteczność tetrabenazyny u pacjentów z dystonią pierwotną.³⁸ Długotrwałe retrospektywne badanie wykazało zmniejszenie objawów dystonii u 63% pacjentów, które u 45% utrzymywało się przez 29-31 miesięcy.³⁹ Nie obserwowano różnic w grupach pacjentów z dystonią szyjną, twarową czy też uogólnioną, prawdopodobnie ze względu na małą liczebność grup. Największą skuteczność terapeutyczną tetrabenazyny obserwowano u pacjentów z dystonią polekową, u których występowało znaczne zmniejszenie objawów u 89% pacjentów, utrzymujące się u 85% pacjentów

do końca badania. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stosowania tetrabenazyny były: senność, objawy parkinsonowskie, bezsenność, lęk i akatyzyje. Tetrabenazyna może również indukować ostrą reakcję dystoniczną.⁴⁰ Mimo dopuszczenia do stosowania tetrabenazyny w Stanach Zjednoczonych, jej dostępność w aptekach jest znacznie ograniczona i lek musi być zamawiany bezpośrednio u producenta. Leczenie zwykle zaczyna się od dawek 25 mg na dobę i stopniowo zwiększa się w zależności od tolerancji do dawki 200 mg. Innym lekiem zmniejszającym ilość dopaminy stosowanym w leczeniu dystonii jest rezerpina, jakkolwiek brakuje dowodów jej skuteczności.

Leki blokujące receptory dopaminergiczne generalnie nie są zalecane w leczeniu dystonii, ponieważ często indukują późne dyskinezy. Badania IV fazy z zastosowaniem haloperidolu, pimozydylu i risperidonu wykazały objawową skuteczność w zmniejszeniu objawów dystonii, jednak leki te są rzadko stosowane.^{41,42} Skuteczność klozapiny wykazano w małym badaniu, jednak zastosowanie jej jest ograniczone ze względu na działania niepożądane, głównie agranulocytozę.⁴³

INNE LEKI

Baklofen, agonista receptora GABA, jest skuteczny u niektórych pacjentów z dystonią ustno-żuchwową i zwykle jest stosowany jako doustny lek drugiego rzutu w przypadku nieskuteczności triheksyfenidylu.³⁶ Stosowane dawki mogą zwiększane do 80 mg na dobę. Brakuje dowodów skuteczności stosowania innych leków miorelaksujących, takich jak tyzanidyna czy benzapryna, w leczeniu dystonii. Dokanałowe podawanie baklofenu przy użyciu pompy baklofenowej było skuteczne w pojedynczych przypadkach.^{44,45} Większość badań była prowadzona z udziałem małych grup chorych, głównie u dzieci z pierwotnie uogólnioną dystonią lub dystonią wtórną w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego. Leki miorelaksujące wydają się bardziej skuteczne u pacjentów z dystonią z towarzyszącymi bolesnymi kurczami mięśni i spastycznością i mogą być rozważane u pacjentów, u których leczenie lekami antycholinergicznymi i toksyną botulinową było nieskuteczne.⁴⁶ Leki te podawane dokanałowo mogą być również skuteczne w leczeniu stanu dystonicznego.^{47,48} Dawki stosowane w dystonii są zwykle większe niż te stosowane w leczeniu spastyczności. Działania niepożądane są częste i obejmują: zaparcia, zaburzenia motoryki jelit, nietrzymanie moczu i stolca, zaburzenia motoryki ciała, senność, zakażenia miejscowe oraz złamanie/zagięcie cewnika.

Klonazepam może być skuteczny w leczeniu blefarospazmu i dystonii z miokloniami.^{36,51} Analiza badań otwartych IV fazy wykazała skuteczność klonazepamu u 23% pacjentów z bleforospazmem i u 21% pacjentów z dystonią szyjną.⁵² Klonazepam może być najsukuteczniejszy w dystoniach miejscowych jako leczenie wspomagające, zmniejszające ból i wywołane emocjami nasilenie objawów u pacjentów leczonych toksyną botulinową. Zwiększanie dawek jest zwykle ograniczone działaniem niepożądanym w postaci sedacji. Inne benzodiazepiny rzadziej stosowane w leczeniu dystonii to diazepam i lorazepam.

Pojedyncze opisy przypadków i małe badania kliniczne oceniały skuteczność innych leków m.in. leków przeciwpadaczkowych w leczeniu dystonii. Pojedyncze badanie z podwójnie ślepą próbą oceniające skuteczność kwasu walproinowego w zespole Meige'a sugeruje korzystny wpływ jego stosowania, jednak mała liczebność grupy ogranicza jego znaczenie.⁵³ Karbamazepina i fenytoina mogą być skuteczne w leczeniu napadów kinezygenicznych dyskinez.⁵⁴ Zmniejszenie objawów zespołu Meige'a i dystonii uogólnionej opisywano w pojedynczych przypadkach stosowania lewetiracetamu,^{55,56} jednak kolejne małe otwarte badania nie wykazały jego skuteczności u pacjentów z dystonią szyjną, segmentarną i uogólnioną.^{57,58} W przypadku innych leków, takich jak morfina, lit i meksyletyna, których korzystny wpływ w dystonii był opisywany w badaniach małych grup lub w opisach przypadków, brakuje dowodów z badań naukowych na ich skuteczność.

TOKSYNA BOTULINOWA

Od momentu dopuszczenia przez FDA do leczenia blefarospazmu w 1989 roku i dystonii szyjnej w 2000 roku toksyna botulinowa szybko stała się lekiem pierwszego wyboru w leczeniu większości dystonii ogniskowych. Popularność toksyny botulinowej jest częściowo związana z jej miejscowym działaniem. Toksyna botulinowa hamuje uwalnianie acetylocholinozakończeń presynaptycznych w synapsach nerwowo-mięśniowych w miejscu iniekcji, w mięśniu, do którego została podana. Doświadczenia kliniczne wskazują na stosunkowo niewielką liczbę ogólnoustrojowych działań niepożądanych toksyny botulinowej w odróżnieniu od leków doustnych. Wraz ze wzrostem zastosowań klinicznych toksyny botulinowej w ciągu ostatnich lat zwiększyła się liczba opisywanych działań niepożądanych systemowych, poza miejscem podania. Działania te związane były z zaburzeniami oddechowymi, polykaniem i ogólnym osłabieniem mięśni.⁵⁹ Doprowadziło to do ponownego badania mechanizmów działania toksyny botulinowej i jej wpływu na synapsy nerwowo-mięśniowe poza miejscem podania leku. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że toksyna botulinowa może działać bezpośrednio na zakończenia nerwowe w miejscu podania i poza nim oraz pośrednio na ośrodkowy układ nerwowy.⁶⁰ Implikacje kliniczne wynikające z cytowanych badań nie są jednoznaczne, ponieważ opisywane działania niepożądane nie muszą być związane z podaniem leku. Aktualne zalecenia FDA dotyczące stosowania toksyny botulinowej nakazują oznaczenie preparatów informacją o możliwym ogólnym działaniu leku oraz informowaniu pacjentów przez lekarzy zalecających toksynę o jej możliwych ogólnoustrojowych objawach niepożądanych.⁶¹ Aktualnie FDA zatwierdziło stosowanie preparatów toksyny botulinowej typu A (BoNTBA Botox™) w blefarospazmie, w dystonii szyjnej zatwierdzono stosowanie Botoxu™ i toksyny botulinowej typu B (BoNTB, Myobloc™) oraz od 2009 r. innej postaci toksyny botulinowej typu A (BoNTA, Dysport™).

W dystonii szyjnej badania kontrolowane i otwarte wykazały skuteczność toksyny botulinowej w zmniejszeniu ruchów

mimowolnych i bólu u 90% pacjentów.^{62,63} Potencjalne działania niepożądane to: dysfagia, osłabienie szyi, zmiana barwy głosu, suchość w jamie ustnej oraz ból w miejscu podania leku. Kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą z zastosowaniem Botoxu™ w dawkach od 140 do 165 j. u 55 pacjentów z dystonią szyjną w 3-miesięcznej obserwacji wykazały znaczącą poprawę ruchomości szyi oraz zmniejszenie bólu.⁶⁴ Kolejne badania wykazały podobną skuteczność toksyny botulinowej typu A i B.⁶⁵ Kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą oceniające różne dawki Myoblocu™ (2500, 5000 i 10 000 j.) u 109 pacjentów wykazały większą skuteczność każdej z dawek w porównaniu z placebo. W grupie otrzymującej największą dawkę poprawę obserwowano w 77% przypadków.⁶⁶ Inne badanie oceniające skuteczność różnych dawek Dysportu™ (250, 500 i 1000 j.) w porównaniu z placebo u 75 pacjentów wykazało poprawę w 25 i 30% w dwóch największych dawkach, jednak w grupie otrzymującej największą dawkę leku częściej obserwowano działania niepożądane: osłabienie szyi i trudności z polykaniem.⁶⁷ Porównanie Botoxu™ i Myoblocu™ u 139 pacjentów w randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupami równoległymi, w której oceniano nasilenie dystonii za pomocą skali z Toronto (Toronto western torticollis rating scale, TWSTRS), wykazało podobną skuteczność po 4 tygodniach, ale nieznacznie dłuższe działanie toksyny typu A w porównaniu z toksyną botulinową typu B (odpowiednio 14 vs 12,1 tygodnia).⁶⁸ Zaburzenia polykania, suchość w jamie ustnej i nasilenie zapań były większe przy stosowaniu toksyny typu B.

Przeprowadzono kilka kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślepą próbą oceniających skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu blefarospazmu. Autorzy analizy bazy Cochrane opublikowanych badań uznali jednak, że brakuje wiarygodnych randomizowanych badań potwierdzających użycie toksyny botulinowej w blefarospazmie.⁶⁹ Małe kontrolowane placebo badanie i badania otwarte wykazały skuteczność toksyny botulinowej w leczeniu bolesnego kurczu powiek. Badanie z podwójnie ślepą próbą z udziałem 12 pacjentów wykazało brak odpowiedzi na placebo i poprawę o 72% wyniku skali nasilenia dystonii po zastosowaniu Botoxu™.⁶² Wyniki dodatkowych badań zmieniły rekomendacje dotyczące preferowanych miejsc podania toksyny i miejsc, które należy unikać. Potencjalne działania niepożądane obejmują: suchość oka, opadnięcie powieki i podwójne widzenie. Retrospektywne badanie z udziałem 25 pacjentów porównujące podanie przed tarczkę powieki i przed przegrodę powieki wykazały, że podanie przed tarczkę charakteryzuje się większą skutecznością (97 vs 90%), dłuższym czasem utrzymywania się skuteczności leczenia (11,4 vs 8,2 tygodnia) oraz mniejszą liczbą działań niepożądanych (13 vs 16%) w porównaniu z podaniem przed przegrodę powieki.⁷⁰ Wyniki innych badań potwierdzają wyższość podania przez tarczkę powieki.⁷¹ Jedną z częstych przyczyn braku skuteczności leczenia przy stosowaniu toksyny botulinowej jest nieprawidłowe rozpoznanie apraksji powiek jako kurczu powiek lub współistnienie obu chorób.⁷¹

Skuteczność stosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu kurczu pisarskiego została wykazana w dwóch randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach I klasy.⁷² W jednym z badań z udziałem 40 pacjentów wykazano poprawę u 70% chorych stosujących Botox. Poprawa utrzymywała się w czasie trwania badania (12 miesięcy). W grupie pacjentów leczonych placebo poprawę objawów zgłaszało 31,6% pacjentów.⁷³ Zgłaszane działania niepożądane to osłabienie mięśni, do których podawany jest lek, i ból w miejscu podania. Opublikowano jedno badanie klasy I dotyczące stosowania toksyny botulinowej w leczeniu napadowej dysfonii.⁷⁴ Badanie objęło jedynie pacjentów z napadową dysfonią typu przywodzeniowego. Skuteczność leczenia oceniana była wizualnie we wznięciu krtani, na podstawie nasilenia objawów klinicznych oraz samooceny pacjenta.⁷⁵ Brakuje badań I klasy oceniających skuteczność stosowania toksyny botulinowej w leczeniu dystonii twarzowo-żuchwowej. Nieliczne badania z udziałem małych grup chorych i opisy przypadków wskazują na skuteczność leczenia toksyną botulinową tej postaci dystonii oraz zespołu Meige'a. Opis czterech przypadków dystonii ustno-żuchwowej z zajęciem mięśnia skrzydłatego bocznego wykazał skuteczność podania toksyny botulinowej ze zmniejszeniem spontanicznej aktywności mięśnia w badaniu EMG z następowym zmniejszeniem dysfunkcji narządu żucia w 3 i 9 miesiącu leczenia.⁷⁶

Ponieważ brakuje wystarczających dowodów skuteczności toksyny botulinowej w leczeniu dystonii ustno-żuchwowych, zwykle jest to leczenie drugiego rzutu po zastosowaniu leków doustnych. W przypadku innych dystonii jest to jednak często lek pierwszego rzutu. Pacjenci zgłaszają zwykle długotrwały efekt kliniczny i poprawę jakości życia, dlatego mimo przedstawionych w tym podrozdziale uwag leczenie toksyną botulinową jest skuteczne i bezpieczne.^{77,78} Oporność na leczenie toksyną związana z produkcją przeciwciał została znacznie zmniejszona po wprowadzeniu na rynek preparatów zawierających mniejsze ilości białka toksyny.⁷⁹ Toksyna zaczyna działać zwykle następnego dnia lub do dwóch tygodni od podania, a efekt utrzymuje się do 3-4 miesięcy. Stosowane dawki są różne w zależności od mięśnia i nie są porównywalne w różnych preparatach handlowych i typach toksyny botulinowej.

LECZENIE CHIRURGICZNE

Leczenie chirurgiczne jest zwykle zarezerwowane dla ciężkich i opornych na leczenie farmakologiczne dystonii. Stosuje się zarówno obwodową denerwację mięśni i/lub przecięcie/nadcięcie (miotomia) mięśni w dystonii szyjnej oraz głęboką stymulację mózgu (części wewnętrznej gałki bladej, GPi) w przypadku dystonii uogólnionych, szyjnych i innych dystoni segmentarnych lub ogniskowych.

OBWODOWA DENERWACJA MIĘŚNI I MIOTOMIA

Leczenie dystonii szyjnej metodami chirurgicznymi stało się znacznie mniej powszechne po wprowadzeniu leczenia toksyną botulinową. Obecnie leczenie chirurgiczne zarezerwowane jest dla przypadków nieodpowiadających na lecze-

nie toksyną. Procedury stosowane w leczeniu chirurgicznym dystonii szyjnej obejmują: przednie przecięcie szyjnych korzeni nerwowych, tylne przecięcie nerwu dodatkowego z miotomią lub bez niej, mikrochirurgiczne uszkodzenie korzeniowej części nerwu dodatkowego. Brakuje kontrolowanych badań porównujących skuteczność wymienionych technik operacyjnych. W ostatnich latach tylne przecięcie gałęzi łączących współczulnych (ramizektomia) korzeni C1-C6 było najczęściej stosowaną techniką operacyjną, po tym jak w badaniach Bertranda i wsp.⁸⁰ wykazano dużą skuteczność tej metody w wybiórczym odnerwieniu mięśni aktywnych w dystonii szyjnej.⁸¹ Retrospektywne badanie z udziałem 162 pacjentów wykazało umiarkowaną do znacznej poprawę ruchomości głowy u 77% pacjentów po 3 miesiącach od zabiegu, poprawa oceniana była za pomocą klinicznej skali poprawy. Badanie prospektywne z udziałem 31 pacjentów wykazało funkcjonalnie istotną poprawę w skali dystonii TWSTRS u 68% pacjentów po 12 miesiącach od zabiegu.⁸³ Niestety jedynie 1/3 pacjentów uczestniczących w tym badaniu mogło zmniejszyć dawki leków doustnych i u około połowy chorych nadal stosowano toksynę botulinową. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia czucia w zakresie unerwienia skórnych uszkodzonych korzeni nerwowych oraz łagodne zaburzenia połykania. Powikłania dotyczyły również niecałkowitej reinerwacji mięśni, zwłaszcza mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego, a u trzech osób rozwinęły się objawy dystonii w innych dotychczas nie zajętych mięśniach. Pacjenci pierwotnie niewrażliwi na leczenie toksyną botulinową odpowiadali gorzej na leczenie chirurgiczne w porównaniu z chorymi, u których oporność na toksynę rozwinęła się po jakimś czasie. Prawdopodobnie było to związane z bardziej ograniczonymi ruchami głowy i utrwaloną nieprawidłową pozycją głowy u osób z dystonią pierwotnie niewrażliwą na leczenie toksyną botulinową. Drżenie głowy nie poddawało się leczeniu chirurgicznemu prawdopodobnie ze względu na zajęcie większych grup mięśniowych. Obserwacje te skłoniły autorów do uznania drżenia głowy i ograniczenia ruchów głowy za względne przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego.⁸³

Leczenie chirurgiczne obwodowego układu nerwowego innych dystonii ogniskowych: miotomia dźwigaacza górnej powieki w blefarospazmie oraz przecięcie nerwu krtaniowego zwrotnego w napadowej dysfonii ma ograniczone zastosowanie ze względu na wprowadzenie toksyny botulinowej. Nadal jednak może być rozważane jako opcja lecznicza w przypadkach znacznie nasilonych i lekoopornych dystonii.

GLEBOKA STYMULACJA MÓZGU

Pallidotomia i talamotomia są skutecznymi metodami leczenia dystonii, jednak ze względu na mniejszą liczbę powikłań i możliwość modyfikacji parametrów stymulacji głęboka stymulacja części wewnętrznej gałki bladej (deep brain stimulation, DBS) stała się metodą z wyboru leczenia chirurgicznego dystonii. Stymulacja gałki bladej prawdopodobnie przerywa nieprawidłowy przepływ informacji ruchowej przez

układ jąder podstawy, jednak dokładny mechanizm działania DBS nie jest znany.⁸⁴ W prospektywnym badaniu z udziałem 22 pacjentów z pierwotnie uogólnioną dystonią obserwowano zmniejszenie objawów dystonii ocenianych w skali dystonii Burke'a-Fahna-Marsden (BFMS) o 51% po 12 miesiącach od wszczęcia układu stymulującego.⁸⁵ U siedmiu pacjentów z tonicznymi hiperkinetycznymi ruchami przed operacją wykazano poprawę o ponad 75% w skali BFMS po roku stymulacji. U niektórych pacjentów maksymalny wpływ kliniczny został osiągnięty dopiero po 3-6 miesiącach. U tych pacjentów 3-letnia obserwacja wykazała utrzymywanie się korzystnego działania stymulacji i zmniejszenie wyników w skali dystonii o 58%. Poprawa jakości życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SF-36 utrzymywała się również po roku.⁸⁶ Część badań dotyczyła czynników prognostycznych dobrej odpowiedzi na głęboką stymulację mózgu w dystonii. Badania te wykazały, że czas trwania choroby ma niekorzystny wpływ na skuteczność terapii DBS,⁸⁷ podczas gdy genotyp DYT1 wiąże się z dobrą odpowiedzią na leczenie stymulacyjne.^{85,88,89} Pacjenci z dystonią fazową odpowiadają lepiej na leczenie niż pacjenci z tonicznymi skurczami mięśni.⁸⁵

Kolejne badanie z podwójnie ślepą próbą i trzymiesięcznym okresem symulowanej stymulacji było przeprowadzone u pacjentów z dystonią pierwotnie uogólnioną i segmentarną. Szesnastu z 40 pacjentów miało dystonię segmentarną dotyczącą odcinka szyjnego oraz tułowia, kończyny lub twarzy.⁹⁰ Wynik skali BFMS poprawił się średnio o 15,8 punktu w grupie pacjentów stymulowanych w porównaniu z 1,6 punktu w grupie stymulacji symulowanej. Wyniki te odpowiadały zmniejszeniu o 37,5% niepełnosprawności u pacjentów leczonych aktywnie, w grupie leczonej stymulacją placebo poprawę oceniono na 8,3%. W dalszej części badania, w której wszyscy pacjenci byli stymulowani, pacjenci z grupy poprzednio stymulowanej placebo wykazywali poprawę wyników w skali dystonii średnio o 12 punktów. Nie stwierdzano istotnych różnic w poprawie objawów dystonicznych między pacjentami z dystonią uogólnioną a segmentarną po 6 miesiącach. Badanie prospektywne 10 pacjentów z dystonią segmentarną obejmującą szyję wykazało średnią poprawę wyników skali BFMS o 60% po 18 miesiącach. Odpowiadało to poprawie jakości życia ocenianej skalą SF-36 o 51%.⁹¹ Kolejne badanie z udziałem 11 pacjentów z dystonią segmentarną wykazało objawową większą poprawę po 3 latach stymulacji w porównaniu z poprawą obserwowaną po 6 miesiącach (zmniejszenie wyników w BFMS o 61 vs 38%).⁹²

Inne badania wykazały skuteczność stymulacji wewnętrznej części gałki błędnej w dystonii szyjnej.⁹³⁻⁹⁵ Prospektywne pojedynczo zaślepione wieloośrodkowe badanie, w którym oceniano skuteczność obustronnej stymulacji GPI u 10 pacjentów z lekooporną dystonią szyjną, wykazało znaczącą poprawę wyników w skali TWSTRS, zmniejszenie bólu i niepełnosprawności po 12 miesiącach stymulacji.⁹⁶ Pierwotnie uogólniona dystonia, segmentarna oraz dystonia szyjna są głównymi wskazaniami do stymulacji gałki błędnej GPI, jednak w ostatnim czasie ukazały się wyniki badań sugerujące, że ta metoda leczenia może być również skuteczna w dystoniach

polekowych oraz zespołach dystonii plus (choreoatetozą) w przebiegu mózgowego porażenia dziecięcego.⁹⁸

Podsumowanie

Dystonie są heterogenną grupą chorób układu ruchu z bogatą i zróżnicowaną symptomatologią kliniczną. Mimo kilku dostępnych opcji terapeutycznych leczenie dystonii jest nadal wyzwaniem dla klinicysty i często wymaga poszukiwań właściwego sposobu leczenia, niekiedy skojarzonego, którego celem jest nie tylko zmniejszenie objawów choroby, ale i poprawa ruchomości. Właściwe rozpoznanie i klasyfikacja typu dystonii jest kluczowa do wyboru najlepszej metody leczenia dla danego pacjenta. Wybierając opcję leczniczą należy również brać pod uwagę wpływ leczenia na jakość życia oraz choroby współistniejące, takie jak zaburzenia poznawcze czy depresja. Leczenie pacjentów z dystonią przy uwzględnieniu ogólnych wytycznych powinno być maksymalnie zindywidualizowane.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 4, Pages 927-940, July 2010, Ninth Kartha, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Ani autorzy, licencjonodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol.* 1988; 50: 1-8.
2. Jedynak CP, Bennet AM, Agid Y. Tremor and idiopathic dystonia. *Mov Disord.* 1991; 6: 230-236.
3. Trost M. Dystonia update. *Curr Opin Neurol.* 2003; 16: 495-500.
4. Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain.* 1998; 121: 1195-1212.
5. Ikoma K, Samii A, Mercuri B, et al. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology.* 1996; 46: 1371-1376.
6. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord.* 1997; 12: 865-870.
7. Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology.* 2000; 54: 1746-1752.
8. Greene P, Kang UJ, Fahn S. Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. *Mov Disord.* 1995; 10: 143-152.
9. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. *Adv Neurol.* 2004; 94: 101-107.
10. Pettigrew LC, Jankovic J. Hemidystonia: a report of 22 patients and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 1985; 48: 650-657.
11. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, et al. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain.* 1985; 108 (Pt 2): 463-483.
12. Bressman SB, de Leon D, Brin MF, et al. Idiopathic torsion dystonia among Ashkenazi Jews: evidence for autosomal dominant inheritance. *Ann Neurol.* 1989; 26: 612-620.
13. Opal P, Tintner R, Jankovic J, et al. Intrafamilial phenotypic variability of the DYT1 dystonia: from asymptomatic TORIA gene carrier status to dystonic storm. *Mov Disord.* 2002; 17: 339-345.
14. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, MN. *Mov Disord.* 1988; 3: 188-194.
15. Warner T, Camfield L, Marsden CD, et al. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol.* 2000; 247: 787-792.
16. Nakashima K, Kusumi M, Inoue Y, et al. Prevalence of focal dystonias in the western area of Tottori prefecture in Japan. *Mov Disord.* 1995; 10: 440-443.
17. Dung Le K, Niulsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology.* 2003; 61: 1294-1296.
18. Tolosa E, Marti MJ. Blepharospasm-oro-mandibular dystonia syndrome (Meige's syndrome): clinical aspects. *Adv Neurol.* 1988; 49: 73-84.

19. Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp: a focal dystonia. *Brain*. 1982; 105: 462–480.
20. Frucht SJ, Fahn S, Greene PE, et al. The natural history of embouchure dystonia. *Mov Disord*. 2001; 16: 899–906.
21. Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet*. 1994; 8: 236–242.
22. Ludecke B, Dworniczak B, Bartholome K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. *Hum Genet*. 1995; 95: 123–125.
23. Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, et al. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A# gene. *Brain*. 2007; 130: 828–835.
24. Nygaard TG, Raymond D, Chen C, et al. Localization of a gene for myoclonus-dystonia on chromosome 7q. *Neurology*. 2001; 56: 1213–1216.
25. Han F, Racacho L, Lang AE, et al. Refinement of the DYT15 locus in myoclonus-dystonia. *Mov Disord*. 2007; 22: 888–892.
26. Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, et al. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology*. 2002; 58: 242–245.
27. Friedman A, Fahn S. Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. *Neurology*. 1986; 36: 398–400.
28. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*. 2006; 5: 864–872.
29. Tassorelli C, Mancini F, Balloni L, et al. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: an integrated approach to idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord*. 2006; 21: 2240–2243.
30. 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: 433–444.
31. Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology*. 1991; 41: 174–181.
32. Burke RE, Fahn S. Double-blind evaluation of trihexyphenidyl in dystonia. *Adv Neurol*. 1983; 37: 189–192.
33. Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl in dystonia. *Neurology*. 1986; 36: 160–164.
34. Lang AE. High dose anticholinergic therapy in adult dystonia. *Can J Neurol Sci*. 1986; 13: 42–46.
35. Fahn S. High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology*. 1983; 33: 1255–1261.
36. Greene P, Shale H, Fahn S. Experience with high dosages of anticholinergic and other drugs in the treatment of torsion dystonia. *Adv Neurol*. 1988; 50: 547–556.
37. Nutt JG, Hammerstad JP, deGarmo P, et al. Cranial dystonia: double-blind crossover study of anticholinergics. *Neurology*. 1984; 34: 215–217.
38. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: a double-blind crossover study. *Ann Neurol*. 1982; 11: 41–47.
39. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology*. 1997; 48: 358–362.
40. Burke RE, Reches A, Traub MM, et al. Tetrabenazine induces acute dystonic reactions. *Ann Neurol*. 1985; 17: 200–202.
41. Balash Y, Giladi N. Efficacy of pharmacological treatment of dystonia: evidence-based review including meta-analysis of the effect of botulinum toxin and other cure options. *Eur J Neurol*. 2004; 11: 361–370.
42. Lang AE. Dopamine agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. *Adv Neurol*. 1988; 50: 561–570.
43. Karp BI, Goldstein SR, Chen R, et al. An open trial of clozapine for dystonia. *Mov Disord*. 1999; 14: 652–657.
44. Narayan RK, Loubser PG, Jankovic J, et al. Intrathecal baclofen for intractable axial dystonia. *Neurology*. 1991; 41: 1141–1142.
45. Walker RH, Danisi FO, Swope DM, et al. Intrathecal baclofen for dystonia: benefits and complications during six years of experience. *Mov Disord*. 2000; 15: 1242–1247.
46. Ford B, Greene PE, Louis ED, et al. Intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol*. 1996; 53: 1241–1246.
47. Dalvi A, Fahn S, Ford B. Intrathecal baclofen in the treatment of dystonic storm. *Mov Disord*. 1998; 13: 611–612.
48. Mariotti P, Fasano A, Contarino F, et al. Management of status dystonicus: our experience and review of the literature. *Mov Disord*. 2007; 22: 963–968.
49. Woon K, Tsegaye M, Vloeberghs MH. The role of intrathecal baclofen in the management of primary and secondary dystonia in children. *Br J Neurosurg*. 2007; 21: 355–358.
50. Albright AL, Barry MJ, Shafron DH, et al. Intrathecal baclofen for generalized dystonia. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43: 652–657.
51. Asmus F, Zimprich A, Tezenas Du Montel S, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol*. 2002; 52: 489–492.
52. Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosage of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord*. 1988; 3: 46–60.
53. Snoeck JW, van Weerden TW, Teelken AW, et al. Meige syndrome: double-blind crossover study of sodium valproate. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1987; 50: 1522–1525.
54. Lotze T, Jankovic J. Paroxysmal kinesigenic dyskinesias. *Semin Pediatr Neurol*. 2003; 10: 68–79.
55. Zesiewicz TA, Louis ED, Sullivan KL, et al. Substantial improvement in a Meige's syndrome patient with levetiracetam treatment. *Mov Disord*. 2004; 19: 1518–1521.
56. Sullivan KL, Hauser RA, Louis ED, et al. Levetiracetam for the treatment of generalized dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005; 11: 460–471.
57. Tarsy D, Ryan RK, Ro SI. An open-label trial of levetiracetam for treatment of cervical dystonia. *Mov Disord*. 2006; 21: 734–735.
58. Hering S, Wenning GK, Seppi K, et al. An open trial of levetiracetam for segmental and generalized dystonia. *Mov Disord*. 2007; 22: 1649–1651.
59. Kuehn B. Studies, reports say botulinum toxin may have effects beyond injection site. *JAMA*. 2008; 299: 2261–2262.
60. Curra A, Berardelli A. Do the unintended actions of botulinum toxin at distant sites have clinical implications?. *Neurology*. 2009; 72: 1095–1099.
61. Kuehn B. FDA requires black box warnings on labeling for botulinum toxin products. *JAMA*. 2009; 301: 2316.
62. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*. 1987; 37: 616–623.
63. Jankovic J. Dystonia: medical therapy and botulinum toxin. *Adv Neurol*. 2004; 94: 275–286.
64. Greene P, Kang U, Fahn S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990; 40: 1213–1218.
65. Comella CL. The treatment of cervical dystonia with botulinum toxins. *J Neural Transm*. 2008; 115: 579–583.
66. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al. Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology*. 1997; 49: 701–707.
67. Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin type A? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998; 64: 13–17.
68. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology*. 2005; 65: 1423–1429.
69. Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, et al. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 1: CD004900.
70. Cakmur R, Ozturk V, Uzunel F, et al. Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*. 2002; 249: 64–68.
71. Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neural Transm*. 2008; 115: 585–591.
72. Dashipour K, Pender RA. Evidence for the effectiveness of botulinum toxin for writer's cramp. *J Neural Transm*. 2008; 115: 653–656.
73. Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Vesser BW, et al. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomized, placebo-controlled trial and 1 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2007; 78: 264–270.
74. Watts CR, Truong DD, Nye C. Evidence for the effectiveness of botulinum toxin for spasmodic dysphonia from high quality research designs. *J Neural Transm*. 2008; 115: 625–630.
75. Truong D, Rontal M, Rolnick M, et al. Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia. *Laryngoscope*. 1991; 101: 630–634.
76. Moller E, Bakke M, Dalager T, et al. Oromandibular dystonia involving the lateral pterygoid muscles: four cases with different complexity. *Mov Disord*. 2007; 22: 785–790.
77. Jankovic J, Esquenazi A, Fehling D, et al. Evidence-based review of patient reported outcomes with botulinum toxin type A. *Clin Neuropharmacol*. 2004; 27: 234–244.
78. Mejia NI, Vuong KD, Jankovic J. Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. *Mov Disord*. 2005; 20: 592–597.
79. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology*. 2003; 60: 1186–1188.
80. Bertrand CM, Molina-Negro P, Bouvier G, et al. Observations and analysis of results in 131 cases of spasmodic torticollis after peripheral denervation. *Appl Neurophysiol*. 1987; 50: 319–323.

81. Bertrand CM. Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: surgical techniques, results and observations in 260 cases. *Surg Neurol.* 1993; 40: 96–103.
82. Cohen-Gadol AA, Ashklog JE, Matsumoto J, et al. Selective peripheral denervation for the treatment of intractable spasmodic torticollis: experience with 168 patients at the Mayo Clinic. *J Neurosurg.* 2001; 98: 1247–1254.
83. Munchau A, Palmer JD, Dressler D. Prospective study of selective peripheral denervation for botulinum-toxin resistant patients with cervical dystonia. *Brain.* 2001; 123: 769–783.
84. Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord.* 2002; 17 (Suppl 3): S69–S72.
85. 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: 459–467.
86. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalized dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 223–229.
87. Yianni J, Bain PG, Gregory RP, et al. Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. *Eur J Neurol.* 2003; 10: 239–247.
88. 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: 189–194.
89. Alterman AL, Snyder BJ. Deep brain stimulation for torsion dystonia. *Acta Neurochir Suppl.* 2007; 97: 191–199.
90. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1978–1990.
91. Blahak C, Wöhrle JC, Capelle HH, et al. Health-related quality of life in segmental dystonia is improved by bilateral pallidal stimulation. *J Neurol.* 2008; 255: 178–182.
92. Sensi M, Cavallo M, Quattrale R, et al. Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. *Mov Disord.* 2009; 24: 1829–1835.
93. Krauss JK, Pohle T, Weber S, et al. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet.* 1999; 354: 837–838.
94. Parkin S, Aziz T, Gregory R, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for the treatment of spasmodic torticollis. *Mov Disord.* 2001; 16: 489–493.
95. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Poon YY, et al. Pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia: clinical outcome in 4 cases. *Can J Neurol Sci.* 2004; 31: 328–332.
96. Kiss ZHT, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain.* 2007; 130: 2879–2886.
97. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology.* 2009; 73: 53–58.
98. Vidailhet M, Yelnick J, Lagrange C, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet.* 2009; 8: 709–717.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Urszula Fiszer
Klinika Neurologii i Epileptologii
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Dystonia to zaburzenie względnie rzadko omawiane w piśmiennictwie medycznym. Nie jest ona powszechnie znana, także w środowisku neurologów, ze względu na niezbyt częste jej występowanie, brak zrozumienia patofizjologii tego zaburzenia oraz niewielki zakres możliwości terapeutycznych.

W 2010 r. ukazała się aktualizacja wytycznych European Federation of Neurological Societies (EFNS) z 2006 r., odnoszących się do rozpoznawania i leczenia dystonii pierwotnych,¹ w której przedstawiono klasyfikację dystonii oraz zalecenia dotyczące terapii dystonii idiopatycznych. Zalecenia omawiają niewiele sposobów leczenia, ponieważ brakuje odpowiedniej liczby badań umożliwiających ocenę zastosowanej terapii w tym schorzeniu.

Obecnie obserwuje się natomiast duży postęp w diagnostyce dystonii. Stopniowo w kolejnych postaciach rozpoznaje się swoisty defekt genetyczny (zalecenia EFNS dotyczące diagnostyki genetycznej znajdują się w osobnym dokumencie²).

Autor komentowanego artykułu opisuje klasyfikację dystonii (uwzględniając także nowe wyniki badań genetycznych). W celu ułatwienia lektury podaję uproszczoną klasyfikację dystonii:¹

1. Podział w zależności od etiologii:
 - pierwotne (odosobnione, pierwotne plus, napadowe),

- w przebiegu dziedzicznych zespołów zwyrodnieniowych,
 - wtórne.
2. Podział w zależności od wieku zachorowania:
 - o wczesnym początku,
 - o późnym początku.
 3. Podział w zależności od zakresu anatomicznego:
 - ogniskowa,
 - segmentowa,
 - wieloogniskowa,
 - uogólniona,
 - połowicza.

W komentowanym artykule zostały omówione aktualne możliwości terapeutyczne: stosowanie lewodopy, leków antycholinergicznyc, antydopaminergicznyc, baklofenu i klonazepamu. Opisano stosowanie toksyny botulinowej, leczenie operacyjne dystonii szyjnej (selektywne odnerwienie obwodowe, wycięcie części mięśni) oraz zabiegi głębokiej stymulacji mózgu, szczegółowo podając zasady oraz wskazując objawy niepożądane i możliwości powikłań. W leczeniu dystonii ważnym lekiem o udowodnionym działaniu jest niewątpliwie toksyna botulinowa. Stosowanie jej wymaga jednak od lekarza znajomości rodzajów botuliny i metod podawania.³

W zaleceniach EFNS¹ uwzględniano stosowanie fizjoterapii i rehabilitacji w leczeniu dystonii, a zwłaszcza przeskórnej stymulacji nerwów unerwiających zginacze przedramienia w leczeniu kurczu pisarskiego (o czym nie wspominają autorzy komentowanego artykułu).

W omawianym artykule, a także we wspomnianych wytycznych EFNS, nie omówiono postępowania w stanie dystonicznym. Polega on na ustawicznych, uogólnionych skurczach mięśni, zazwyczaj u chorych z już rozpoznaną

dystonią.⁴ Stan ten może być wywołany zaburzeniami ogólnoustrojowymi, takimi jak hipertermia lub odwodnienie, i niestety może być oporny na leczenie cholinolitykami, baklofenem, benzodiazepinami lub lekami obniżającymi stężenie dopaminy w zakończeniach nerwowych. Często w takich przypadkach konieczne jest zastosowanie sedacji i zwiótczenia na oddziale intensywnej terapii. Ostra dystonia krtaniowa jest szczególną postacią dystonii, obejmującą fałdy głosowe lub mięśnie krtani, która może powodować ostrą obturację górnych dróg oddechowych. Może wystąpić jako powikłanie stosowania neuroleptyków, nawet przy małych dawkach. Autorzy jednej z prac⁴ podają, że dożylne stosowanie difenylhydraminy może być leczeniem ratującym życie (wskazówka dobrej praktyki lekarskiej).

Uzupełnieniem omawianego tematu może być zacytowanie hipotezy, że podłożem neurofizjologicznym występowania dystonii jest genetyczna utrata hamujących interneuronów w prążkowiu, co w połączeniu z innymi

czynnikami może przejawiać się występowaniem zaburzeń ruchowych.⁵

Proponuję Państwu zapoznanie się z komentowanym artykułem w celu uaktualnienia i poszerzenia wiedzy o terapii dystonii idiopatycznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2010; DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x
2. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol* 2009; 16 (7): 777-785.
3. Sławek J, Car H, Bonikowski M, et al. Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej typu A są takie same. Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej typu A zarejestrowanych w neurologii. *Neurol Neurochir Pol* 2010; 44: 43-64.
4. Frucht S J. Movement disorder emergencies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 284-293.
5. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2010; DOI: 10.1016/j.nbd.2010.08.025