

Dystonie - współczesne poglądy na etiopatogenezę, diagnostykę i leczenie

Dystonias - current views on their etiopathogenesis, diagnostics and treatment

JAROSŁAW SŁAWEK

Z Oddziału Neurologii Szpitala Miejskiego w Gdańsku

STRESZCZENIE. Autor prezentuje nowe poglądy na etiopatogenezę, diagnostykę i metody leczenia dystonii. Dotychczasowe metody leczenia farmakologicznego i operacyjnego były mało skuteczne. Ta grupa chorób, której w piśmiennictwie polskim poświęcono dotychczas niewiele miejsca, wymaga nowoczesnego podejścia, ze względu na istniejącą od niedawna możliwość wysoce efektywnego leczenia za pomocą lokalnych wstrzyknięć toksyny botulinowej.

SUMMARY. The author presents new opinions on the etiopathogenesis, diagnostics and methods of treatment of dystonias. Effectiveness of the hitherto used pharmacological and surgical treatment methods was limited. This group of diseases, so far rather scantily presented in the Polish language literature, requires a modern approach, since a highly effective treatment has been recently developed in the form of locally injected botulinus toxin.

Słowa kluczowe: dystonie / patogeneza / leczenie
Key words: dystonias / pathogenesis / treatment

Termin dystonia został wprowadzony przez Oppenheima [Fahn 1994, Marsden 1990]. Miał on wskazywać na współlistnienie hypotonii i tonicznego skurczu mięśni prowokowanego zazwyczaj przez ruch dowolny [Fahn 1994]. W polskim piśmiennictwie nie wyróżniano dotychczas dystonii jako grupy chorób o wspólnym patomechanizmie i podobnym charakterze objawów. W piśmiennictwie anglosaskim natomiast używa się ogólnego terminu - dystonie dla grupy chorób określanych kiedyś synonimami: dystonia torsyjna i dystonia *musculorum deformans* [Gilroy, Meyer 1975].

Chorzy z dystoniami jeszcze do lat siedemdziesiątych naszego stulecia ze względu na dziwaczną objawów i nieznaną patomechanizm schorzenia byli odsyłani do poradni psychiatrycznych, a dystonie były traktowane jako grupa chorób o podłożu czynnościowym. Jednakże w ciągu ostatnich 20 lat wiele prac

dowodzą istnienia organicznego substratu dystonii w postaci zmian zlokalizowanych w obszarze jąder podkorowych mózgu. W ciągu tego także okresu narodziły się nowe, nadzwyczaj skuteczne metody leczenia tej grupy chorób [American Academy of Neurology-Assessment 1990, Elston 1992, Marsden 1990].

OBRAZ KLINICZNY

Najbardziej charakterystycznym objawem dystonii klasycznej (torsyjnej) są powtarzające się, mimowolne skurcze mięśni lub grup mięśniowych, często o charakterze skręcającym, powodujące stereotypowe ułożenia lub pozycje różnych części ciała [Fahn 1994, Gilroy, Meyer 1975]. Wszystkie ruchy dystoniczne nasilają się podczas wykonywania celowych czynności ruchowych oraz pod wpływem emocji [Fahn 1994]. W miarę postępu choroby dochodzi do coraz dłuższych okresów wystę-

powania ruchów dystonicznych, bądź wręcz ich utrwalenia się, a także zajmowania innych grup mięśniowych i powstawania przykurczów [Gilroy, Meyer 1975]. Ruchom dystonicznym zazwyczaj nie towarzyszą bóle, z wyjątkiem kręczy karku, gdzie ból występuje u około 75% chorych [Fahn 1994]. Natomiast dość częstym zjawiskiem jest drżenie, które od drżenia samoistnego różni się mniejszą regularnością [Jedynak 1991]. Do rzadszych wariantów dystonii torsyjnej należą: dystonia miokloniczna (*myoclonic dystonia*), dystonia paradoksalna (*paradoxical dystonia*), dystonia z dobrą odpowiedzią na L-dopę (*Dopa responsive dystonia*), dystonia dzienna (*diurnal dystonia*) oraz zespół dystonia-parkinsonizm dziedziczący się z chromosomem X, opisany na Filipinach [Fahn 1989, Fahn 1994, Marsden 1990].

Dystonia miokloniczna występuje w 2 wariantach, w pierwszym - ruchy dystoniczne są szybkie i przypominają obraz powtarzających się skurczów mioklonicznych, w drugim - typowym ruchom dystonicznym towarzyszą mioklonie dotyczące grup mięśniowych; ten typ zaczyna się we wczesnym dzieciństwie, a charakterystyczną jego cechą jest ustępowanie mioklonii po małych dawkach alkoholu.

Dystonia paradoksalna - większość ruchów dystonicznych nasila się pod wpływem czynności dowolnych, jednakże w rzadkich przypadkach sytuacja jest odwrotna, czego przykładem może być zmniejszanie się nasilenia kurczu powiek u około 60% chorych pod wpływem mówienia czy gwizdania; jej profil farmakologiczny jest jak dotąd mało poznany.

Dystonia dzienna - występuje tu charakterystyczne pojawianie się ruchów dystonicznych w godzinach popołudniowych, chorzy mają także pewne kliniczne cechy choroby Parkinsona (utrata odruchów postawnych), dobrze reagują na leczenie L-dopą, bromokryptyną i lekami antycholinergicznymi.

Dystonia z dobrą odpowiedzią na L-dopę - pierwsze objawy pojawiają się zwykle w drugiej dekadzie życia i dotyczą kończyny dolnej, częste są objawy choroby Parkinsona, chara-

kterystyczny jest dobry efekt terapeutyczny po małych dawkach L-dopy [Fahn 1989, Fahn 1994, Marsden 1990].

ETIOPATOGENEZA

Obserwacje poczynione u chorych z dystoniami objawowymi wskazują na lokalizację przyczyny w jądrach podkorowych mózgu (szczególnie w skorupie, gałce bladej, wzgórz i niskowzgórz) [Burton 1984, Lehericy i wsp. 1996]. Również dystonie polekowe o znanym punkcie uchwytu w jądrach podkorowych mózgu wskazują na defekt biochemiczny w tym rejonie odpowiedzialny za pojawienie się dystonii. Klasycznie przyjęto uznawać, że u chorych z idiopatyczną postacią dystonii nie znajduje się odchyleń w badaniach CT, MRI mózgu, jak i w mikroskopowych badaniach pośmiertnych [Elston 1992, Marsden 1990, Zweig 1988], aczkolwiek istnieją pojedyncze doniesienia, w których pewne zmiany strukturalne, bądź czynnościowe w jądrach podstawy zostały zauważone. Piazza i Bettoni (1989) donoszą o zmniejszeniu intensywności sygnału w badaniu MRI w głowie jądra ogoniastego po stronie prawej i w obu skorupach u 65-letniego mężczyzny z zespołem Meige. Na ośrodkowy charakter schorzenia wskazuje także praca Berardellogo i wsp. (1985), w której metodami elektrofizjologicznymi (EMG, *Blink reflex*, EEG) udowodniono istnienie organicznego substratu dystonii. Potwierdzają to także badania somatosensorycznych potencjałów wywołanych z kończyn górnych, w których stwierdza się wzrost amplitudy komponentu N-30 u chorych z dystoniami. Odpowiedź ta powstaje prawdopodobnie w dodatkowym polu ruchowym, skupiającym eferentne włókna z jąder podstawy i u chorych z dystoniami mogłoby świadczyć o pewnej nadaktywności tych struktur (w chorobie Parkinsona obserwuje się zmniejszenie amplitudy tej odpowiedzi [Reilly i wsp. 1992, Rossini i wsp. 1989]). Zwraca się także uwagę na nieprawidłową funkcję kory mózgowej - wzrost pobudliwości obszarów kory ruchowej korespondu-

jacych topograficznie z mięśniami objętymi kurczem dystonicznym (Hallett 1996).

Badania biochemiczne nie ujawniają stałych, powtarzalnych zmian w obrębie jąder podkorowych. De Yebenes i wsp. (1988) znajdował wzrost ilości norepinefryny w jądrze ogoniastym, skorupie, gałce bladej i jądrze zębatym. W badaniach PET z użyciem fluorodeoksyglukozy stwierdzono miejscowy spadek metabolizmu w korze czołowej i jądrze ogoniastym [Karbe i wsp. 1992].

Mimo, że schorzenie ma charakter heterogeniczny stwierdza się, że dziedziczenie ma istotny związek z chorobą u około 75% chorych. Sposób dziedziczenia w postaciach rodzinnych idiopatycznych ocenia się jako autosomalny dominujący z 40% penetracją genu [Marsden 1990]. Istnieją populacje, w których częstość występowania dystonii jest znacznie wyższa, np. populacja Żydów Aszkenazyjskich. Dystonia dziedziczona jest w tej populacji jako cecha autosomalna dominująca, a gen zlokalizowany jest w długim ramieniu chromosomu 9 (9q32-34) [Ozelius i wsp. 1989]. Znany jest także związek recesywnie dziedziczającego się zespołu dystonia-parkinsonizm z wysp Panay na Filipinach z chromosomem X [Fahn 1988]. Także niedawno rozwiązano zagadkę molekularnego mechanizmu, w jaki gen dystonii z dobrą odpowiedzią na L-dopę (*dopa responsive dystonia*), zlokalizowany w chromosomie 14q i dziedziczony się autosomalnie dominująco, powoduje objawy choroby. Niedobór dopaminy w tym schorzeniu zależy od genetycznie uwarunkowanego niedoboru GTP-cyklohydrolazy I, co powoduje w konsekwencji spadek syntezy tetrahydrobiopteryny - kofaktora hydroksylazy tyrozyny [Fahn 1996].

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania dystonii (objawowych i idiopatycznych oraz uogólnionych i ogniskowych) ocenia się łącznie na 391/1 milion populacji, co stanowi 75% częstości występowania stwardnienia rozsianego oraz prze-

waża nad tak znanymi chorobami jak miastenia, stwardnienie zanikowe boczne, czy choroba Huntingtona. Obecnie ocenia się jej występowanie w Wielkiej Brytanii na 20.000, a w USA na 100.000 przypadków, z czego postaci idiopatyczne stanowią zdecydowaną większość - 330/1 milion [Marsden 1990]. Do najczęstszych dystonii ogniskowych należą: kręcz karku (44.4%), dysfonia kurczowa (25.5%), kurcz powiek (13.9%) [Fahn 1994]. Co ciekawe, istnieje wyraźna przewaga płci żeńskiej - 1,6:1 w grupie kręczy karku, a męskiej - 2:1 w grupie chorych z kurczem pisarskim [Soland i wsp. 1996].

KLASYFIKACJA

Dystonie można podzielić stosując jako kryterium: lokalizację i dystrybucję objawów, wiek chorych oraz etiologię [Fahn 1994, Marsden 1990].

Podział lokalizacyjny dystonii:

- **dystonie ogniskowe**, obejmują tylko jedną część ciała, np. kurcz powiek (*blepharospasm*), kurcz mięśni dolnej części twarzy (*oromandibular dystonia*), kurcz mięśni krtani (*spasmodic dysphonia*), kręcz karku (*spasmodic torticollis*), kurcz mięśni ręki, tzw. pisarski (*writer's cramp*);
- **dystonie segmentalne**, obejmujące dwie różne części ciała, często sąsiadujące ze sobą, np.: dystonia czaszkowa (*cranial dystonia*), znana inaczej jako zespół Meige (synonim - zespół Brueghe'a), czyli kombinacja kurczu powiek, mięśni dolnej części twarzy i języka;
- **dystonie uogólnione i połowicze** (*hemidystonia*), obejmujące kończyny po tej samej stronie.

Podział etiologiczny dystonii i w zależności od wieku:

(1) pierwotne (idiopatyczne)

- a. sporadyczne (o początku w wieku dorosłym, ogniskowe lub segmentalne, niepostępujące),
- b. dziedziczne (o początku w dzieciństwie, zaczynające się od kończyny dolnej, o

Tablica 1. Przyczyny dystonii objawowych [Fahn 1994, Marsden 1990].

Choroby metaboliczne	Choroby zwyrodnieniowe	Inne choroby
Choroba Wilsona Leukodystrofia metachromatyczna Choroba Pelizeusa-Merzbachera Zespół Lescha-Nyhana Homocystinuria	Choroba Huntingtona Choroba Parkinsona Choroba Steele'a-Richardsona-Olszewskiego Choroba Hallervordena-Spatza <i>Ataxia-teleangiectasia</i> <i>Familial basal ganglia calcification</i>	Żółtaczką jąder podkorowych Uszkodzenie okołoporodowe Wirusowe zapalenie mózgu Uraz głowy Udar mózgu Guz mózgu Malformacje tętniczo-żylnie Zatrucia (Mn, CO, metanol, dwusiarczek węgla) Leki (fenotiazyny, preparaty L-dopy)

charakterze postępującym); wyróżnia się tutaj postać dziecięcą o początku poniżej 13 roku życia i młodzieńczą o początku między 13 a 20 rokiem życia;

(2) **wtórne** (objawowe) - przyczynę uchwytą w badaniach wykrywa się u 40% chorych w postaci dziecięcej, u 30% w postaci młodzieńczej i u 13% dorosłych oraz u 45% w postaci uogólnionej i u 10% w postaci ogniskowej. W dystonii połowicznej wykrywa się czynnik etiologiczny, zwykle guz lub udar aż w 80% przypadków [Marsden 1990].

Przyczyny dystonii objawowych przedstawiono w tablicy 1.

W ostatnim czasie opisano nowe przyczyny dystonii objawowych, takie jak: zatrucie disulfiramem [Krauss i wsp. 1991], toksoplazmoza w przebiegu AIDS [Tolge i wsp. 1991], choroba Jakoba-Creutzfeldta [Sethi i wsp. 1991].

Na objawowy charakter dystonii wskazują zwykle: dystonia połowicza w każdym wieku, gwałtowna progresja lub uogólnienie się u dorosłych, zajęcie kończyn dolnych u dorosłych, wczesne zaburzenia mowy u dzieci. W związku z tym ustalono pewien niezbędny zakres badań dodatkowych, które należy wykonać u chorych z dystoniami. W dystonii dorosłych są to: OB, morfologia krwi, poziom ceruloplazminy we krwi, VDRL, badanie przedniego odcinka dna oka w lampie szczelinowej (w poszukiwaniu pierścienia Kayser-Fleishera), jedno z badań neuroradiologicznych (CT,

MRI). Szczególnie istotne jest, ze względu na możliwość skutecznego leczenia, wykluczenie u wszystkich osób poniżej 50 roku życia choroby Wilsona [Marsden 1990].

Ważne także wydaje się wyłączenie dystonii psychogennych (około 5% chorych). Na takie podłoże choroby wskazują: nagły początek, niestałe ruchy o zmiennym w czasie obrazie, obecność innych objawów zwykle nie towarzyszących dystonii o podłożu organicznym, np. rytmiczne potrząsanie, dziwaczny chód, dobra odpowiedź na placebo lub psychoterapię, napadowy charakter choroby [Fahn 1994].

LECZENIE

Dotychczasowe próby leczenia farmakologicznego idiopatycznych dystonii ogniskowych w większości przypadków kończyły się niepowodzeniem [Marsden 1990, Samuels 1992]. Stosowano następujące leki: leki antycholinergiczne, preparaty L-dopy, benzodiazepiny, fenotiazyny, karbamazepinę, baklofen. Dorośli pacjenci zwykle słabo reagują na wyżej wymienione leki lub szybko rozwijają się u nich objawy uboczne [Marsden 1990, Samuels 1992].

Podjmuje się także próby leczenia chirurgicznego dystonii. (1) W kurczu powiek są to: przecięcie mięśni (*myectomy*), przecięcie gałęzi nerwu twarowego, podciągnięcie brwi.

Można uzyskać dobry efekt u 80-85% chorych, ale obecnie uważa się, że wskazania do zabiegu istnieją tylko w grupie chorych nie reagujących na żadne leczenie farmakologiczne. Związane jest to z wieloma skutkami ubocznymi leczenia operacyjnego: niedomykaniem powiek, porażeniem nerwu twarzowego, wywinięciem brzegów powieki, drętwieniem skóry czoła, niekorzystnym efektem kosmetycznym. Istotny problem stanowi także nawrót objawów w krótkim czasie po zabiegu (u 75% operowanych średnio po 11,7 miesiącach) [Grandas i wsp. 1988]. (2) W kręczu karku są to: przecięcie mięśni (*myectomy*), przecięcie gałęzi nerwu dodatkowego, przecięcie odpowiednich korzeni szyjnych. Skuteczność tych poważnych zabiegów jest ograniczona, a ich efekt, co mogłem także zaobserwować u 2 moich pacjentów był przemijający (w ciągu roku po zabiegu doszło do nawrotu objawów). Obserwowany nawrót objawów dystonii może być wynikiem zmiany wzorca ruchowego dystonii. Oznacza to, że program ruchowy wysyłany z jąder podstawy mózgu może być realizowany przez różne mięśnie szyi i wyłączenie np. operacyjne jednej grupy powoduje aktywizację innych grup mięśni i nawrót objawów kręczu [Gelb 1991]. (3) W kurczowej dysfonii jest to przecięcie nerwów kraniowych wstecznych [American Academy of Neurology, Assessment 1990].

Można jeszcze wyróżnić kilka charakterystycznych podkategorii *rzadkich dystonii wrodzonych poddających się konwencjonalnej terapii*: (1) dystonia z dobrą odpowiedzią na L-dopę (*Dopa responsive dystonia*), dotycząca 5-10% chorych z postacią dziecięcą lub młodzieńczą, dobrze reagująca na małe dawki L-dopy, (2) dystonia miokloniczna (*myoclonic dystonia*), dobrze reagująca na podanie doustne małych dawek alkoholu, (3) napadowa dystonia prowokowana ruchem (*paroxysmal kinesygenic dystonia*) są to krótkie, sekundo-minutowe ataki ruchów dystonicznych prowokowane przez nagły ruch, dobrze reagujące na leczenie fenytoiną lub karbamazepiną, (4) napadowa nie prowokowana ruchem dys-

tonia (*paroxysmal non-kinesygenic dystonia*), rzadsza postać, napady trwają dłużej (minuty-godziny), dobrze reaguje na leczenie klonazepamem [Marsden 1990], (5) dystonia dzienna (*diurnal dystonia*), dobrze reagująca na podanie L-dopy, bromokryptyny, czy też leków antycholinergicznych [Fahn 1989].

Przebieg choroby w postaciach dziecięcych i młodzieńczych jest najczęściej postępujący w pierwszych 5-10 latach choroby, potem ulega stabilizacji. Cechą charakterystyczną dystonii w wieku dorosłym jest ich niepostępujący charakter. Należy też wspomnieć, że u 12% chorych z idiopatyczną postacią dystonii w ciągu pierwszych 5 lat choroby, a szczególnie pierwszym roku, może wystąpić spontaniczna remisja lub nawet całkowite samoistne wyleczenie [Friedman, Fahn 1986].

Obecnie za metodę najskuteczniejszą w leczeniu dystonii ogniskowych uważa się *lokalne wstrzyknięcia toksyny botulinowej* w objęte skurczem dystonicznym mięśnie. Toksyna botulinowa A stosowana w leczeniu jest jednym z siedmiu serologicznych typów białka wytwarzanego przez laseczki jadu kiełbasianego (*Clostridium botulinum*). Obecnie zastosowanie znalazł typ A i F [Mezaki i wsp. 1996]. Początki zastosowania toksyny botulinowej A w leczeniu sięgają lat sześćdziesiątych i związane są z pracami amerykańskiego okulisty A. Scotta, który próbował używać jej do wyłączenia nadaktywnych mięśni gałkoruchowych w leczeniu zezów. Stwierdzono wtedy, że małe dawki toksyny podane do poszczególnych mięśni powodują ich porażenie, nie wywołując toksyczności ogólnoustrojowej [Elston 1988].

Mechanizm działania toksyny polega na wywołaniu presynaptycznego bloku nerwo-mięśniowego, powodującego zmniejszenie wyrzutu acetylocholino do szczeliny synaptycznej. Molekularny mechanizm jej działania polega na enzymatycznej fragmentacji białka oznaczonego SNAP-25 (*synaptosomal protein*), niezbędnego w procesie uwalniania się acetylocholino z pęcherzyków do szczeliny

synaptycznej [Jankovic 1994]. Działanie leku pojawia się po 2-3 dniach od podania i trwa średnio 3 miesiące, stąd konieczność kolejnych wstrzyknięć leku [Elston 1988]. Skuteczność leczenia tą metodą jest wysoka - w kurczu powiek oceniana na 69-100%, w kręczu karku - na 53-90% [American Academy of Neurology, Assessment 1990]. Jest to metoda pozbawiona poważniejszych skutków ubocznych, bezpieczna i stanowiąca metodę z wyboru w dystoniach ogniskowych, metoda, która całkowicie zmieniła jakość życia pacjentów dotkniętych tą chorobą.

Ocena ta oparta jest na wielośrodkowych pracach pochodzących z wielu krajów. Poza leczeniem dystonii metoda znalazła zastosowanie także w innych schorzeniach przebiegających z nadmiernym skurczem mięśni, np. w połowicznym kurczu twarzy czy spastyczności. Zastosowanie kliniczne toksyny omawia autor w oddzielnej publikacji [Stawek, Dużyński 1996]. W moim doświadczeniu obejmującym 30 chorych z dystoniami ogniskowymi: 20 chorych z kręczem karku, 10 chorych z kurczem powiek - w ciągu 2 lat obserwacji (80 sesji wstrzyknięć leku) uzyskano poprawę u 70% chorych z kręczem i u 100% chorych z kurczem powiek. Jest to metoda przewyższająca swoją skutecznością i bezpieczeństwem dotychczasowe sposoby leczenia.

PIŚMIENNICTWO

- American Academy of Neurology: Assessment clinical usefulness of botulinum toxin A in treating neurologic disorders. *Neurology* 1990, 40, 1332-1336.
- Berardelli A., Rothwell J.C., Day B.L., Marsden C.D.: Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 1985, 108, 593-608.
- Burton K., Farrell K., Li D., Calne D.B.: Lesions of the putamen and dystonia, CT and magnetic resonance imaging. *Neurology* 1984, 34, 962-965.
- Elston J.S.: The clinical use of botulinum toxin. *Seminars in Ophthalmology* 1988, III, 4, 249-260.
- Fahn S., Moskowitz C.: X-linked recessive dystonia and parkinsonism in Fillipio males. *Ann. Neurol.* 1988, 24, 179.
- Fahn S.: Clinical variants of idiopathic torsion dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psych. Special Suppl.* 1989, 96-100.
- Fahn S.: Dystonia. W: Jankovic J., Hallett M. (Red.): *Therapy with botulinum toxin*. Marcel Dekker, New York 1994, 173-190.
- Fahn S.: Genetics of dystonia. *Mov. Disord.* 1996, 11 (suppl. 1), 7.
- Friedman A., Fahn S.: Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. *Neurology* 1986, 36, 398-400.
- Gelb D.J., Yoshimura D.M., Olney R.K., Lowenstein D.H., Aminoff M.J.: Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections. *Ann. Neurol.* 1991, 29, 4, 370-376.
- Gilroy J., Meyers J.S.: *Medical Neurology*. Sec. Ed. 1975, Macmillan, New York 1975, 186-188.
- Grandas F., Elston J., Quinn N., Marsden C.D.: Blepharospasm: a review of 264 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1988, 51, 767-772.
- Hallett M.: Pathophysiology of dystonia. *Mov. Disord.* 1996, 11 (suppl. 1), 7.
- Jankovic J.: Botulinum toxin in movement disorders. *Curr. Op. Neurol.* 1994, 4, 358-366.
- Jedynak C.P., Bonnet A.M., Agid Y.: Tremor and idiopathic dystonia. *Mov. Disord.* 1991, 6, 230-236.
- Karbe H., Holthoff V.A., Rudolf J., Herholz K., Heiss W.D.: Positron emission tomography demonstrates frontal cortex and basal ganglia hypometabolism in dystonia. *Neurology* 1992, 42, 1540-1544.
- Krauss J.K., Mohadgir M., Wakhloo A.K., Mundinger F.: Dystonia and akinesia due to pallidoputaminial lesions after disulfiram intoxication. *Mov. Disord.* 1991, 6, 166-170.
- Lehericy S., Vidailhet M., Dormont D., Pierot L., Chiras J., Mazetti P., Marsault C., Agid Y.: Striatopallidal and thalamic dystonia. *Arch. Neurol.* 1996, 53, 241-250.
- Marsden C.D.: The dystonias. *Brit. Med. J.* 1990, 300, 139-144.
- Mezaki T., Kaji R., Katayama M., Kubori T., Kimura J., Shimizu T.: Clinical use of type F botulinum toxin for the treatment of blepharospasm-comparison with type A. *Mov. Disord.* 1996, 11 (suppl. 1), 229.
- Ozelius L., Kramer P.L., Moskowitz C.B. i wsp.: Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q 32-34. *Neuron.* 1989, 2, 1427-1434.
- Piazza P., Bettoni L., Bortone E., Cusmano F.: MR findings in Meige syndrome. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1989, 13, 10, 116-118.
- Reilly J.A., Hallett M., Cohen L.G., Tarkka J.M., Dang N.: N-30 component of somatosensory evoked potentials in patients with dystonia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992, 84, 243-247.
- Rossini P.M., Babiloni F., Bernardi G.: Abnormalities of short latency SEP in Parkinson's Disease. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1989, 74, 277-289.
- Samuels M.A.: *Manual of Neurology*. Little Brown & Co. Fourth Ed., New York 1992, 333.
- Sethi K.D., Hess D.C.: Creutzfeldt-Jakob's disease presenting with ataxia and movement disorder. *Mov. Disord.* 1991, 6, 166-170.
- Stawek J., Dużyński W.: Zastosowanie kliniczne toksyny botulinowej A. *Post. Nauk. Med.* 1996, IX, 1-48.

28. Soland V.L., Kailash P.B., Marsden C.D.: Sex prevalence of focal dystonias. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996, 60, 204-205.
29. Tolge C.F., Factor S.A.: Focal dystonia secondary to cerebral toxoplasmosis in a patient with AIDS. *Mov. Disord.* 1991, 6, 69-72.
30. de Yebenes J.G., Vazquez A., Martinez A., Mena, del Rio R.M.: Biochemical findings in symptomatic dystonias. *Adv. Neurol.* 1988, 50, 167-175.
31. Zweig R.M., Hedree J.C., Jankel W.R., Casanova M.F., Whitehouse P.F., Price D.L.: Pathology in brainstem regions of individuals with primary dystonia. *Neurology* 1988, 38, 702-706.

*Adres: Dr Jarosław Sławek, Oddział Neurologii Szpitala Miejskiego,
ul. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk*