



Primære og sekundære dystonier

Sammendrag

Bakgrunn. Dystoni er en bevegelsesforstyrrelse bestående av ufrivillige muskelkontraksjoner som ofte forårsaker vridende, repetitive bevegelser og gir abnorme holdninger. Formålet med denne artikkelen er å gi en oppdatert oversikt over symptomer, genetik, diagnostikk og behandling ved denne tilstanden.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på egne forskningsresultater og kliniske erfaringer samt medisinsk litteratur identifisert ved søk i Medline.

Resultater og fortolkning. Dystoni er en fellesbetegnelse på en gruppe primære (idiopatiske) og sekundære (symptomatiske) bevegelsesforstyrrelser. Det er den tredje hyppigste bevegelsesforstyrrelse. Ved primær dystoni er dystonien eneste symptom og funn, unntatt eventuelt samtidig tremor og myoklonus. En del av de primære dystoniene kan være arvelige. Sekundære dystonier er forbundet med andre sykdomstilstander med arvelig, metabolsk, traumatisk eller eksogen årsak. Kurativ behandling mangler fortsatt, men med nye terapeutiske metoder er det mulig å hjelpe slik at pasienten får færre ufrivillige bevegelser, feilstillinger og smerter og dermed høyere funksjonsnivå og livskvalitet.

> Se også side 2162

Emilia Kerty
emilia.kerty@medisin.uio.no
Nevrologisk avdeling
Nevroklinikken
Rikshospitalet
0027 Oslo
og
Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Dystoni er karakterisert ved ufrivillige stereotyper, gjentatte muskelkontraksjoner, som ofte gir vridende, repetitive bevegelser eller abnorme stillinger (1). I vurderingen av pasienten er første steg å avgjøre om det dreier seg om dystoni, en av fem hovedkategorier av de hyperkinetiske tilstander, eller en annen type ufrivillige bevegelse (ramme 1). Pasienten bør observeres over tid og i forskjellig aktivitet.

Materiale og metode

Kliniske erfaringer, egne forskningsresultater og litteratur funnet etter søk i Medline er bakgrunn for denne artikkelen.

Kliniske karakteristika

De gjentatte muskelkontraksjonene kan være langsomme eller raske, men de er ofte vedvarende. De fleste definerer dystone bevegelser som vridende, men enkelte former, som blefarospasme og kjevedystoni, er rettingsbestemte, ikke vridende. Dette hjelper til å skille tilstanden fra andre bevegelsesforstyrrelser som tremor eller myoklonus.

Bevegelsene involverer vanligvis en eller flere kroppsdeler, og kan bre seg til flere. For de fokale dystoniene er det relativt høy risiko for at andre deler av kroppen også er involvert – 30% ved blefarospasme, men bare 12% ved laryngeal og 9% ved cervikal dystoni (2).

Voluntære bevegelser kan utløse eller forverre dystonien (aksjondystoni), eller det kan være at dystonien bare er til stede ved bestemte bevegelser (f.eks. skriving – oppgavespesifikk dystoni). Alternativt kan bestemte bevegelser minske dystonien – paradoksal dystoni (f.eks. snakking minsker ofte blefarospasme). Dystoni forverres av stress, tretthet og emosjoner, bedres etter hvile og forsvinner under søvn og hypnose.

Døgnvariasjon er ikke uvanlig, dystonien er minst fremtredende om morgenen og øker utover dagen. Den er verre ved utendørs enn ved innendørsaktiviteter.

Sensoriske triks (gestes antagonist), taktil eller proprioseptiv manøvrer, minsker

kontraksjonene – det kan være å berøre ansiktet eller støtte hodet. Noen kan oppnå bedring bare ved å forestille seg slike handlinger, men det hjelper ikke hvis en annen utfører det taktile trikset.

«Speildystoni» betegner tilfeller der voluntær bevegelse i én ekstremitet utløser en dyston bevegelse i den andre – f.eks. der pasienter med skrivekrampe prøver å skrive med den uaffiserte hånden og bevegelsen utløser dyston stilling i den affiserte.

Forekomst

Den faktiske forekomsten er ukjent, siden de fleste studier er basert på behandlede voksne pasienter fra bevegelsesklinikker. En undersøkelse basert på data fra åtte europeiske land viste en prevalens på 152 per million innbyggere for primær dystoni, hvorav prevalensen av fokal dystoni var 117 per million (3). I Oslo-studien var det en høyere prevalens – 25,4 per 100 000 for primær fokal og segmental dystoni (4) – men den reelle forekomsten er trolig mye høyere. Klare etniske forskjeller forekommer; tidlig debuterende generalisert dystoni forbundet med DYT 1 er 3–5 ganger så hyppig hos øst-europeiske jøder (askenaser) som hos ikke-askenas-kauasiere (5).

Klassifisering

Dystoni viser stor variasjon med henblikk på affiserte muskler, kan starte i alle aldre og kan ha en rekke årsaker. For å organisere denne heterogene gruppen er forskjellige klassifikasjoner foreslått. Den mest brukte

Hovedbudskap

- Dystoni er langvarige, ufrivillige muskelkontraksjoner som forårsaker vridende, repetitive bevegelser og/eller abnorme stillinger
- Etiologisk kan dystoni inndeles i primær (idiopatisk) og sekundær (symptomatisk)
- Fokale og segmentale dystonier kan ofte behandles effektivt med intramuskulære injeksjoner av botulinumtoksin
- Generalisert dystoni og fokal dystoni der botulinumtoksinbehandling ikke gir tilfredsstillende resultat, kan behandles med implantasjon av hjernestimulatore i globus pallidus

klassifiseringen inkluderer tre kategorier (tab 1): alder ved sykdomsstart, hvilke kroppsdelene som er involvert og etiologi.

Alder ved sykdomsdebut og utbredelse av dystonien er egentlig uavhengige kategorier, men nær knyttet til sykdommens alvorlighetsgrad – tidlig sykdomsstart indikerer mer utbredt sykdom. Det er også en vesentlig sammenheng mellom debutalder og i hvilken kroppsdel dystonien startet. Faren for generalisering de første 5–10 årene er stor hvis dystonien starter i barnealder, i en fot, men progredieringen kan også skje senere. Hvis de første symptomene opptrer i voksen alder, kan fokal dystoni utvikles til segmental dystoni. Slik utvikling skjer vanligvis de første fem årene etter sykdomsstart, sjelden senere.

Inndeling etter utbredelse kan virke kunstig, men er av stor praktisk betydning for prognose og behandling (1). Fokale dystonier er som regel idiopatiske og kan suksessfullt behandles med lokale injeksjoner av botulinumtoksin.

Historisk har man inndelt dystoniene etter etiologi i to grupper: idiopatisk, eller primær, og symptomatisk, eller sekundær. Etter at flere gener er identifisert har man erstattet begrepet «idiopatisk dystoni» med «primær dystoni». I den primære formen er dystonien eneste nevrologiske funn – unntatt tremor og myoklonus, som kan være til stede, men ikke dominere. Øvrige kriterier er fravær av nevrologiske og laboratoriemessige avvik, noe som kan indikere andre årsaker til sykdommen, ingen effekt av behandling med lavdose levodopa, noe som utelukker doparesponsiv dystoni, og ingen anamnestiske opplysninger om eksogene eller ervervede årsaker, som nevroleptikabruk eller perinatal asfyksi. Sykdom som ikke fyller disse kriteriene, karakteriseres som sekundær dystoni.

Primære dystonier

Primære dystonier kan være sporadiske eller arvelige. De fleste primære sporadiske, fokale og segmentale dystonier, som cervikal dystoni, blefarospasme, laryngeal dysfoni og skrivekrampe, er tidligere beskrevet i Tidsskriftet (6–9).

Primære fokale dystonier er mye vanligere enn de generaliserte formene. De debuterer vanligvis i 40–50-årsalderen eller senere, og majoriteten av pasientene er kvinner (unntatt når det gjelder skrivekrampe). Symptomene utvikler seg i løpet av de første årene og kan bre seg de andre kroppsdelene.

Cervikal dystoni, eller spastisk torticollis, er den vanligste formen. Den omtales detaljert i en annen artikkel i dette nummer (10).

Kranial dystoni er en fellesbetegnelse for tilstander som affiserer øyelokk, kjeve, ansikt, tunge, platysma og pharynx. Blefarospasme består av repetitiv, kraftfull involuntær lukking av øynene og starter ofte med en følelse av irritasjon i øyet og økt tendens til blinking. Symptomene forverres i sterkt lys og ved lesing, og ettersom tilstanden utvik-

les over tid, kan den i praksis gjøre pasienten funksjonelt blind. Ved blefarospasme ses en kraftig sammentrekning av m. orbicularis oculi bilateralt, noe som fører til at øyebrynene senkes, det såkalte Charcots tegn. Det er et viktig differensialdiagnostisk tegn for å skille tilstanden fra øyeåpningsapraksi, der pasienten også har store vansker med å åpne øynene, men ingen kontraksjon av m. orbicularis oculi og der øyebrynene heves (11).

Oromandibulære dystonier omfatter bevegelser i nedre del av ansiktet, kjeven og ofte tungen. Når tilstanden er assosiert med blefarospasme, kalles den Meiges syndrom.

Laryngeal dystoni eller spasmodisk dystoni er betinget av en spastisk kontraksjon av enten adduktor- eller abduktormuskulatur i stemmebåndene. Den gir seg klinisk til å kjenne enten som en spastisk eller som en hviskende lydfrembringelse (8).

Ekstremitetsdystoni er en relativt sjelden form. Hos voksne er armene oftere involvert enn beina. Den arter seg som ufrivillige fleksjon, ekstensjon eller innadrotasjon av hånd, fot eller fingre. Under skrivekrampe hemmer ufrivillige hånd- og fingerbevegelser skrivingen (9). Liknende problemer kan ses hos musikere og ved enkelte yrkesdystonier.

Ved flere primære dystonier er det påvist en genetisk årsak, selv om pasienten sjelden beretter om andre affiserte familiemedlemmer (12–14). Dette skyldes at ekspresjonen er variabel og penetrasjonen lav. Genet *DYT1* eller *TOR1A* ble identifisert i 1997 (15) på den lange armen av kromosom 9q34.21 og kan påvises i omtrent halvparten av tilfellene ved tidligdebuterende generalisert dystoni. Mutasjonen som fører til sykdommen, er identifisert som en deleksjon av en av et par av GAG-tripletter i det tidligere ukjente proteinet Torsin A. Egentlig er funksjonen til dette proteinet ukjent, men siden mRNA for Torsin A er lokalisert i dopaminerge nevroner i substantia nigra, kan den føre til dysfunksjon i dopaminerg neurotransmisjon. Arvegangen er autosomt dominant, med redusert penetrans (30–40%). Det kliniske bildet kan variere innen samme familie – fra lett fokal til den alvorlige generaliserte formen, som ses hos ca. 65% av pasientene, mens 10% har segmental og 25% kun fokal affeksjon.

Skrivekrampe er den hyppigste fokale formen, men isolert nakkemuskelaffeksjon eller kranial muskelaffeksjon er også rapportert (16). Genetisk årsak bør mistenkes hos pasienter der fokal eller generalisert dystoni debuterer før 26 års alder eller hos dem som har en slektning med tidlig dystonidebut selv om de selv debuterer senere. Alle har den samme mutasjonen. Kommerseil genetisk test er tilgjengelig.

Per i dag er 16 genetisk betingede dystonier identifisert, loci kalles DYT1-DYT16 og finnes i Human Genome Organization/Genome Database (HUGO/GDB). Seks av de 16 dystoniene er primære (DYT 1, 2, 4, 6, 7 og 13). De øvrige inkluderer sekundære

Ramme 1

Ufrivillige bevegelser. Noen av disse vises på film på www.tidsskriftet.no

- *Dystoni*: Stereotype, gjentatte, vridende muskelkontraksjoner, kan føre til abnorme stillinger
- *Myoklonus*: Meget raske, irregulære bevegelser av én ekstremitet eller hele kroppen
- *Chorea*: Langsommere, fragmenterte, flytende bevegelser som flytter seg fra den ene kroppsdelene til den andre
- *Tremor*: Regelmessige, oscillatoriske bevegelser av hode og armer, utløses ved bevegelse eller stilling (unntatt nigral eller rubral tremor)
- *Tics*: Raske, repetitive muskelkontraksjoner, ofte begrenset til et lite område, f.eks. på et øyelokk

dystonier, «dystoni pluss»-syndromer og parkinsonsystemale dystonier. De kromosomale lokalisasjonene til de 16 formene er kartlagt, men genmutasjonen er kun identifisert hos sju (DYT1, DYT3, DYT5, DYT8, DYT11, DYT12, DYT16).

Sekundær dystoni

Dette er en stor og meget heterogen gruppe hvor dystonien er sekundær til en arvelig neurologisk sykdom eller spesifikk strukturell eller metabolsk etiologi og assosiert med andre nevrologiske funn i tillegg, f.eks. parkinsonisme, ataksi, demens, epilepsi, døvhet, synsnerveatrofi. Det kan også være andre patologiske funn ved øyeundersøkelse og oftalmoskopi, eller øyemotilitetsforstyrrelser, dysartri, svelgevansker, hypotoni, nevropati, dysautonomi, hepatospenomegali. Nevroradiologiske undersøkelser og laboratoriefunn kan også være unormale. Noen varlingssymptomer for at det dreier seg om den sekundære formen er anamnestiske opplysninger om eksogen påvirkning som bruk av dopaminblokkerende medikamenter, hodeskade, encefalitt eller perinatal hypoksi. Dystonien starter atypisk, f.eks. i en fot i voksen alder eller den er mer uttalt i hvile enn ved bevegelse, og dysartrien er tidlig til stede.

Wilson's sykdom er en autosomal, recessiv tilstand som innebærer en defekt i kobbermetabolismen, noe som fører til utvikling av nevrologiske og psykiske symptomer samt leverdysfunksjon. Tidlig diagnose og behandling kan reversere symptomene. Dystonien kan være generalisert, segmental eller multifokal, men kranial affeksjon er vanligst. I en studie (17) var dystoni til stede hos ti av 27 pasienter (37%) med Wilson's sykdom, og det var første sykdomstegn hos fire (15%).

Alle nyoppdagede dystonipasienter som er under 50 år bør testes med henblikk på serum-ceruloplamin. I tillegg bør det gjøres spaltelampeundersøkelse for å oppdage Fleischer ring. Hvis resultatene er unormale eller tvilsomme, bør 24-timers urinkobber-utskilling og eventuell leverbiopsi utføres.

Nevrodegenerasjon med jernavleiring, pantotenkinaseassosiert nevrodegenerasjon (PKAN), tidligere kalt Hallevorden-Spatz' syndrom, er karakterisert ved dystoni og rigiditet, koreoatetose, affeksjon av kortikospinal bane, synsnerveatrofi og kognitiv svekkelse. Cerebral MR på T2-sekvens viser «eye of the tiger»-tegn, hyperintensitet i medial globus pallidus, omkranset av hypointent område. Funnet er meget karakteristisk for pantotenkinaseassosiert nevrodegenerasjon, men kan også forekomme ved tilstander som neuroferritinopati, kortikobasal degenerasjon og progredierende supranukleær parese.

En egen subgruppe av sekundære dystonier er «dystoni pluss»-syndromer, der dystonien er kombinert med andre bevegelsesforstyrrelser som myoklonus og parkinsonisme. Disse er også arvelige tilstander. Ved siden av dystoni er det andre nevrologiske funn, men som ved de primære dystonier er det ingen patologiske funn ved nevrologiske undersøkelser. Viktigst i denne gruppen er doparesponsive dystonier, som man alltid bør overveie som en differensialdiagnostisk mulighet ved primær dystoni (18). Første tegn er ofte gangvansker fra 5–6 års

alder. Gangvanskene kan starte senere, de sprer seg gradvis til andre kroppsdelene, er hyppigere hos jenter enn hos gutter og viser klar døgnvariasjon. Økte myotatiske reflekser og parkinsonistiske trekk forekommer også hyppig. Tilstanden responderer meget bra på levodopabehandling, derfor bør levodopamedikasjon på 300 mg/døgn eller høyere doser forsøksvis gis i minst tre måneders tid til alle DYT 1-negative pasienter der dystonien debuterer i barndommen.

Paroksysmale dystonier er karakterisert ved korte episoder av dystone bevegelser som veksler med normale perioder.

Patofysiologi

Vi er i startfasen til å forstå dystoniens patofysiologi. I de fleste tilfeller dreier det seg om dysfunksjon av den kortikostriatale-talamokortikale motoriske krets. Til tross for at hovedsymptomene ved dystoni er motoriske, spiller en markert unormal somatosensorisk prosessering også en vesentlig rolle (19). Det er gjort få nevropatologiske studier om primær dystoni. Perinukleære inklusjoner i kolinerge nevroner i periakveduktal grå substans og retikulær substans i hjernestammen ved DYT1-dystoni er beskrevet (20). I en ny studie (21) er de nevropatologiske funn hos seks pasienter med sent debuterende primær fokal dystoni/segmental dystoni beskrevet – uten funn av hjerneforandringer. Genetiske, dyreeksperimentelle og moderne bildediagnostiske metoder har gitt innblikk i de dynamiske endringer som oppstår i nev-

ronale nettverk ved dystoni. Dette inkluderer kommunikasjonsfeil mellom striatale dopaminerge og kolinerge neurotransmitter-systemer og et generelt tap av GABA-mediert inhibisjon. Den lave penetrasjonen ved hereditære dystonier taler for at annen påvirkning, enten arvelig eller miljømessig, trigger frem de dystone bevegelsene (22).

Utredning

Når mistanken om dystoni er til stede, er neste spørsmål videre utredning av pasienten. Hvis det dreier seg om et barn, må cerebral MR-undersøkelse utføres. Hvis familiehistorie eller klinisk undersøkelse gir mistanke om DYT1-dystoni, bør gentest utføres. Som nevnt over bør barn med dystoni gjennomgå et behandlingsforsøk med levodopa. Ingen videre utredning er nødvendig hvis barnet responderer på dette eller DYT1-mutasjon er påvist. Hvis det er andre nevrologiske funn utenom dystoni, bør en mer omfattende utredning gjennomføres.

Hvis sykdommen debuterer i voksen alder i form av fokal eller segmental dystoni som affiserer ansikt, nakke eller ekstremiteter, bør en nøyaktig medikamentanalyse tas opp. Hvis tilstanden har utviklet seg over uker og måneder, viser de klassiske tegnene og nøyaktig nevrologisk undersøkelse ikke har avslørt annet enn dystonien, er ytterligere nevrologiske undersøkelser ikke nødvendig (23).

Alle pasienter med hemidystoni bør undersøkes med cerebral og medullær MR for

Tabell 1 Klassifisering av dystoni

<i>Sykdomstart</i>		
Tidlig start (< 26 år) Starter vanligvis i en fot eller en arm og progredierer raskt til andre kroppsdelene		
Sen start (> 26 år) Starter i nakke, kranialmuskler (inkludert stemme) eller arm og forblir lokalisert eller brer seg til nærliggende områder		
<i>Etiologi</i>		
Primær (idiopatisk) Ingen nevrologiske funn utenom dystoni (ev. tremor)		
Sekundær Andre nevrologiske funn i tillegg, påvisbar årsak		
<i>Utbredelse</i>		
Fokal	Affiserer ett enkelt område	
Subtype	Affisert kroppsdel	Typiske symptomer
Blefarospasme	Øyelokkene	Økt blinking, kraftig øyelukking
Oro-facio-mandibular	Ansikt, kjeve, tunge	Grimasering, åpning/lukking av munn, bruksisme, talevansker
Spastisk dysfoni	Stemmebånd	Hes, anstrengt stemme
Abduktor og adduktor type		
Cervikal dystoni/spastisk torticollis	Nakke, skulder	Dreining side-, antero- og retrofleksjon av hode
Overekstremitet	En eller begge armer	Proksimale muskler
Skrivekrampe/Yrkesdystonier	Håndledd, fingre	Fleksjon av håndledd/fingre ved skriving, arbeid
Aksial	Truncus, mage	Foroverbøying
Camptocormia	Abdominale muskler	Sidebøying
Pisa-syndrom	Laterale trunkale muskler	Skoliose
Dyston skoliose	Flere trunkale muskler	
Underekstremitet	Underekstremitet	Fotinversjon, dorsalmosjon av tærne
Segmental	To eller flere nærliggende kroppsdelene involvert (Meiges syndrom, torticollis sammen med skrivekrampe)	
Multifokal	Flere, ikke nærliggende kroppsdelene affisert (hemidystoni – ipsilateral arm og bein, blefarospasme og skrivekrampe)	
Generalisert	Minst ett eller begge bein og truncus, eller begge armer	

å avsløre underliggende strukturelle forandringer. Utredning av arvede degenerative tilstander er en stor utfordring som ikke blir nærmere omtalt her.

Behandling

Behandlingen er symptomatisk og rettet mot å dempe de dystone kontraksjonene.

Peroral behandling

Alle med dystoni som debuterer i barndommen (samt i noen tilfeller hos voksne og når symptomene starter ved underekstremitetene) bør forsøksvis behandles med levodopa. Noen pasienter med ikke-doparesponsiv dystoni kan også ha gunstig effekt av dopaminerg behandling, som regel i høye daglig doser.

Tradisjonelt brukes antikolinerge preparater. Trihexyphenidyl (Artane) er relativt effektivt hos barn, men mindre virksomt og dårligere tolerert hos voksne (24). Det er viktig å starte med meget lave doser, og opptrappingen bør skje langsomt for å unngå bivirkninger. Baklofen, en GABA-agonist, viser også noe effekt ved generalisert dystoni, best hos barn (25).

Benzodiazepiner, spesielt klonazepan, er blitt brukt i dystoni-behandling i over 30 år, men klar effekt er dokumentert hos kun en brøkdel av de behandlede (26). Imidlertid er det rapportert relativt gode resultater ved myoklonusdystoni (27) og ervervet hemidystoni (28).

En rekke andre medikamenter er prøvd, uten overbevisende resultat.

Botulinumtoksin

Innføringen av injeksjoner med botulinumtoksin har revolusjonert behandlingen av dystoni. Denne meget potente nevrotoksinen, som produseres av *Clostridium botulinum*, vil, gitt intramuskulært, hindre den presynaptiske frigjøringen av acetylkolin ved den motoriske endeplate og forårsake en kjemisk denervasjon. Virkningen kommer først flere dager etter injeksjonen, maksimaleffekten inntreffer etter 2–4 uker, og virkningstiden er i 3–4 måneder. Grunnet nervenydning skjer det en reinnervering slik at effekten reverseres i løpet av noen måneder.

I dag finnes det tre kommersielt tilgjengelige preparater av botulinumtoksin A (Botox, Dysport og Xeomin) og ett botulinumtoksin B-preparat (Neuroblock) på markedet.

Nøye utvelgelse av affiserte muskler ved undersøkelsen, tilpasset dose og injeksjonssted hos hver enkelt pasient er avgjørende for behandlingssuksess. En rekke studier viser at det er en signifikant effekt (29), men også at behandlingen er sikker og effekten vedvarende, og at den gir høyere livskvalitet og muliggjør deltakelse i yrkeslivet for pasienten (30).

Operativ behandling

Intratekal baklofen kan brukes ved noen utvalgte former for sekundær dystoni (31).

Perifer denervasjon, som ramisektomi, og

kombinerte intra- og ekstradurale inngrep viser meget varierende resultater (32). Stereotaktiske inngrep som talamotomi og pallidotomi ble utført tidligere, men stereotaktisk implantasjon av elektroder i den postero-ventro-laterale delen av globus pallidus internus (GPi) og etterfølgende høyfrekvent (> 100 Hz) stimulering, såkalt dyp hjernestimulering, har vist seg å være meget effektivt ved primær generalisert dystoni og segmental og fokal dystoni der annen behandling er ikke tilstrekkelig, samt i noen tilfeller av sekundær dystoni (33). Ved hjelp av slike operasjoner kan man nå endre livet for mange pasienter som ikke lenger har tilstrekkelig nytte av botulinumtoksinbehandling. Forutsatt at man bruker aksepterte kriterier for operasjonsindikasjon vil de aller fleste pasientene få en markert bedring av motorisk funksjonsnivå og bedret livskvalitet. Talevansker, infeksjoner og blødninger kan være bivirkninger (34).

Fysisk behandling

Adjuvant fysisk behandling har vært brukt lenge, men det er beskjeden dokumentasjon av effekten, unntatt i noen tilfeller av yrkesdystoni samt som forebygging av kontrakturer. Sensorisk trening er også forsøkt – med tvilsomt resultat (35).

Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har mottatt honorar og/eller reisetilskudd fra Allergan og Desitin.

Litteratur

- Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. I: Marsden CD, Fahn S, red. Movement disorders 2. London: Butterworth, 1987; 332–58.
- Weiss EM, Hershey T, Karimi M et al. Relative risk of spread of symptoms among the focal onset primary dystonias. *Mov Disord* 2006; 21: 1175–81.
- Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) collaborative group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787–92.
- Le KD, Nilsen B, Dietrichs E. Prevalence of primary focal and segmental dystonia in Oslo. *Neurology* 2003; 61: 1294–6.
- Risch N, del Leon D, Ozelius L et al. Genetic analysis of idiopathic torsion dystonia in Ashkenazi Jews and their recent descent from a small founder population. *Nat Genet* 1995; 9: 152–9.
- Gjerstad L, Kerty E, Nyberg-Hansen R. Behandling av fokale dystonier med botulinumtoksin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991; 111: 2637–9.
- Kerty E, Gjerstad L, Nyberg-Hansen R. Botulinumtoksinbehandling av spastisk torticollis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1992; 112: 2660–2.
- Loven JO, Brønbo K, Ganes T. Botulinumtoksin. Et nytt behandlingstilvalg ved spastisk dysfoni (laryngeal adduktordysfoni). *Tidsskr Nor Lægeforen* 1993; 113: 841–3.
- Amthor KF, Skjelland M, Heier MS. Behandling av skrivekrampe med botulinumtoksin. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1994; 114: 1830–1.
- Skogseid IM. Cervikal dystoni – diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 2202–5.
- Kerty E, Eidal K. Apraxia of eyelid opening: clinical features and therapy. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16: 204–8.
- Klein C, Ozelius LJ, Breakefield XO. Genetic evaluation in primary dystonia. I: Stacy M, red. Handbook of dystonia. New York: Taylor & Francis, 2007: 21–44.
- 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.
- Dietrichs E, Tallaksen C. Genetikk ved bevegelsesforstyrrelser – dystoni, tremor og chorea. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2236–7.
- Ozelius LJ, Hewett JW, Page C et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997; 17: 40–8.
- Bressman SB, Sabatti C, Raymond D et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 2000; 54: 1746–52.
- Svetel M, Kozic D, Stefanova E et al. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001; 16: 719–23.
- Farbu E, Bindoff LA. Doparesponsiv dystoni – en arvelig dystoni som er lett å behandle. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 379–81.
- Hallet M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl* 2006; 70: 485–8.
- McNaught KS, Kapustin A, Jackson T et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann Neurol* 2004; 56: 540–7.
- Holton JL, Schneider SA, Ganesharajah T et al. Neuropathology of primary adult-onset dystonia. *Neurology* 2008; 70: 695–9.
- Breakfield XO, Blood AJ, Li Y et al. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 222–34.
- Risvoll H, Kerty E. The value of neuroradiological examinations and laboratory tests in cases of idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord* 2001; 16: 286–9.
- Burke RE, Fahn S, Marsden CD. Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 1986; 36: 160–4.
- Anca MH, Zaccari TF, Badarna S et al. Natural history of Oppenheim's dystonia in Israel. *J Child Neurol* 2003; 18: 325–30.
- Greene P, Shale H, Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord* 1988; 3: 46–60.
- Obeso JA, Rothwell JC, Lang AE et al. Myoclonic dystonia. *Neurology* 1983; 33: 825–30.
- Chuang C, Fahn S, Frucht SJ. The natural history and treatment of acquired hemidystonia: report of 33 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 59–67.
- Comella CL, Thompson PD. Treatment of cervical dystonia with botulinumtoxins. *Eur J Neurol* 2006; 13 (suppl 1): 16–20.
- Skogseid IM, Røislien J, Claussen B et al. Long-term botulinum toxin treatment increases employment rate in patients with cervical dystonia. *Mov Disord* 2005; 12: 1604–9.
- Hou JG, Ondo W, Jankovic J. Intrathecal baclofen for dystonia. *Mov Disord* 2001; 16: 1201–2.
- Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 864–72.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 1978–90.
- Vidalhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 223–9.
- Zeuner KE, Hallett M. Sensory training as treatment for focal hand dystonia: a 1 year follow-up. *Mov Disord* 2003; 18: 1044–7.

Manuskriptet ble mottatt 15.3. 2008 og godkjent 26.6. 2008. Medisinsk redaktør Erlend Hem.