

Dystonie: een praktisch overzicht

B.P.C. van de Warrenburg

De klinische benadering van een patiënt met een mogelijke dystonie kan lastig zijn. Het is in de aanpak cruciaal om de primaire van de secundaire dystonieën te onderscheiden, onder andere om de noodzaak tot en opbrengst van aanvullend onderzoek in te schatten. Eenvoudige klinische gegevens zoals de beginleeftijd in combinatie met de anatomische distributie zijn hiervoor zeer waardevol.

De meeste focale dystonieën zijn goed te behandelen met botulinetoxine; bij een gegeneraliseerde dystonie is vaak een gecombineerde aanpak van medicatie, injecties met botulinetoxine en eventueel diepe hersenstimulatie nodig.

(*Tijdschr Neurol Neurochir 2008;109:271-83*)

Inleiding

Dystonie is een van de hyperkinetische bewegingsstoornissen waarbij onwillekeurige, stereotype en relatief langzame spiercontracties leiden tot abnormale houdingen en bewegingen van de aangedane lichaamsdelen. Extrapolerend zijn er in Nederland tussen de 2.500 en 5.000 patiënten met een primaire dystonie, maar de daadwerkelijke prevalentie is waarschijnlijk hoger.¹

Voor veel neurologen blijkt dystonie een lastig probleem. Dat komt ten eerste doordat het herkennen van dystonie moeilijk kan zijn door het polymorfe karakter: focaal versus gegeneraliseerd, mobiel versus gefixeerd en continu versus paroxismaal. Daarbij kan de dystonie zeer subtiel zijn of soms ogenschijnlijk bizar. Ten tweede is de differentiaaldiagnose, dus ook de aanvullende diagnostiek, complex: aan de ene kant is het meeste aanvullende onderzoek bij de primaire dystonieën veelal normaal en overbodig, terwijl aan de andere kant een aantal zeer zeldzame en klinisch nauwelijks te onderscheiden neurodegeneratieve beelden aan de zogenoemde secundaire dystonieën ten grondslag kunnen liggen, die uitgebreid aanvullend onderzoek vereisen. Ten slotte is de behandeling lastig omdat niet iedereen ervaring heeft met specifieke (combinaties van) medicamenten, injecties met botulinetoxine of stereotactische chirurgie.

Deze bijdrage bevat een praktisch overzicht van de klinische uitingen en aanpak van de meest voorkomen-

de vormen van dystonie. Het accent zal liggen op de primaire dystonieën, omdat deze in de dagelijkse praktijk het meest gezien worden. Kennis over die primaire dystonieën is van essentieel belang voor de herkenning van de secundaire vormen.

Praktisch raamwerk

Allereerst moet vastgesteld worden of er sprake is van dystonie. Daarbij moet dystonie niet alleen onderscheiden worden van afwijkende standen door andere oorzaken (pseudodystonie; zie *Tabel 1*, pagina 272), maar ook van andere bewegingsstoornissen. Dystone houdingen en bewegingen zijn vrij stereotiep c.q. volgen een bepaald patroon wat betreft het aangedane lichaamsdeel, het torsioneel aspect en de richting van de beweging. Dit is in tegenstelling tot de verschijnselen van chorea, waarbij de bewegingen zonder patroon verspringen. Bij dystonie zijn de bewegingen relatief traag en langdurig, met name in vergelijking met myoclonieën en tics waarbij de kernwoorden juist 'abrupt' en 'kortdurend' zijn. Dystone bewegingen en houdingen kunnen ook niet onderdrukt worden; tics kunnen dat (grotendeels) wel. Een tremor komt weliswaar vaak voor bij dystonie, maar deze tremor onderscheidt zich klinisch duidelijk van andere tremoren (zie verderop).

De dystonieën kunnen op verschillende manieren worden geclassificeerd (zie *Tabel 2*, pagina 272).

Auteur: dhr. dr. B.P.C. van de Warrenburg, neuroloog, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: +31 (0)24 361 88 60, fax: +31 (0)24 354 11 22, e-mailadres: b.vandewarrenburg@neuro.umcn.nl

Trefwoorden: botulinetoxine, diepe hersenstimulatie, dystonie, focale dystonie, gegeneraliseerde dystonie, levodopa, primaire dystonie, secundaire dystonie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 29 mei 2008, geaccepteerd 4 september 2008.

Tabel 1. Voorbeelden van pseudodystonie.

Afwijkende stand hoofd

- nervus trochlearis parese
- tumor fossa posterior
- vestibulaire aandoeningen
- gastro-oesophageale reflux (syndroom van Sandifer)
- congenitale musculaire torticollis

Afwijkende stand romp

- scoliose
- 'stiff person'-syndroom

Afwijkende stand ledematen

- spasticiteit
- tonische spasmen (bijv. bij multipale sclerose)
- tonische epileptische aanvallen
- (neuro)myotonie
- aandoeningen bewegingsapparaat (bijv. reumatoïde artritis, ziekte van Dupuytren)

Meestal dienen classificaties meer wetenschappelijke dan klinische doelen, maar in het geval van dystonie is er een relevante en ook praktische implicatie. Cruciale factoren in de evaluatie van een dystonie zijn beginleeftijd en anatomische distributie. Zoals eerder aangegeven, is het van bijzonder belang om de primaire dystonieën te onderscheiden van de secundaire vormen. De vraag moet steeds zijn: passen de anatomische distributie en beginleeftijd van de dystonie binnen een primair dystoniesyndroom (zie *Figuur 1*)? Is het antwoord 'ja', dan is de kans op het vinden van een onderliggende oorzaak bijzonder klein en is uitgebreid aanvullend onderzoek niet zinvol.² Is het antwoord echter 'nee', dan is verder onderzoek geïndiceerd. Een vrouw van 47 jaar met een torticollis behoeft bijvoorbeeld meestal geen aanvullend onderzoek, maar een vrouw van 47 jaar met een dystone voet wel.

In de eerste differentiaaldiagnose moeten 2 andere factoren vervolgens worden meegewogen: dit zijn de familieanamnese en de aan- of afwezigheid van andere neurologische afwijkingen. Een negatieve familieanamnese is weinig bijdragend, maar een positieve familieanamnese voor dystonie past goed bij een primaire dystonie. Het bestaan van andere neurologische ziekten (bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson of een spinocerebellaire ataxie) maken een secundaire dystonie waarschijnlijker. Bij primaire dystonieën worden in principe geen andere neurolo-

Tabel 2. Classificaties van dystonie.

Beginleeftijd

- < 26 jaar
- ≥ 26 jaar

Anatomische distributie

- focaal (één lichaamsregio)
 - *craniaal*: blefarospasme, oromandibulair, tong
 - *laryngeaal*: spasmodische dysfonie
 - *cervicaal*
 - *axiaal*
 - *ledemaat*: arm of been
- segmentaal (2 of meer aangrenzende lichaamsregio's)
- multifocaal (2 of meer niet-aangrenzende lichaamsregio's)
- hemidystonie (arm en been aan dezelfde zijde)
- gegeneraliseerd (been, romp en minimaal een andere lichaamsregio)

Etiologie

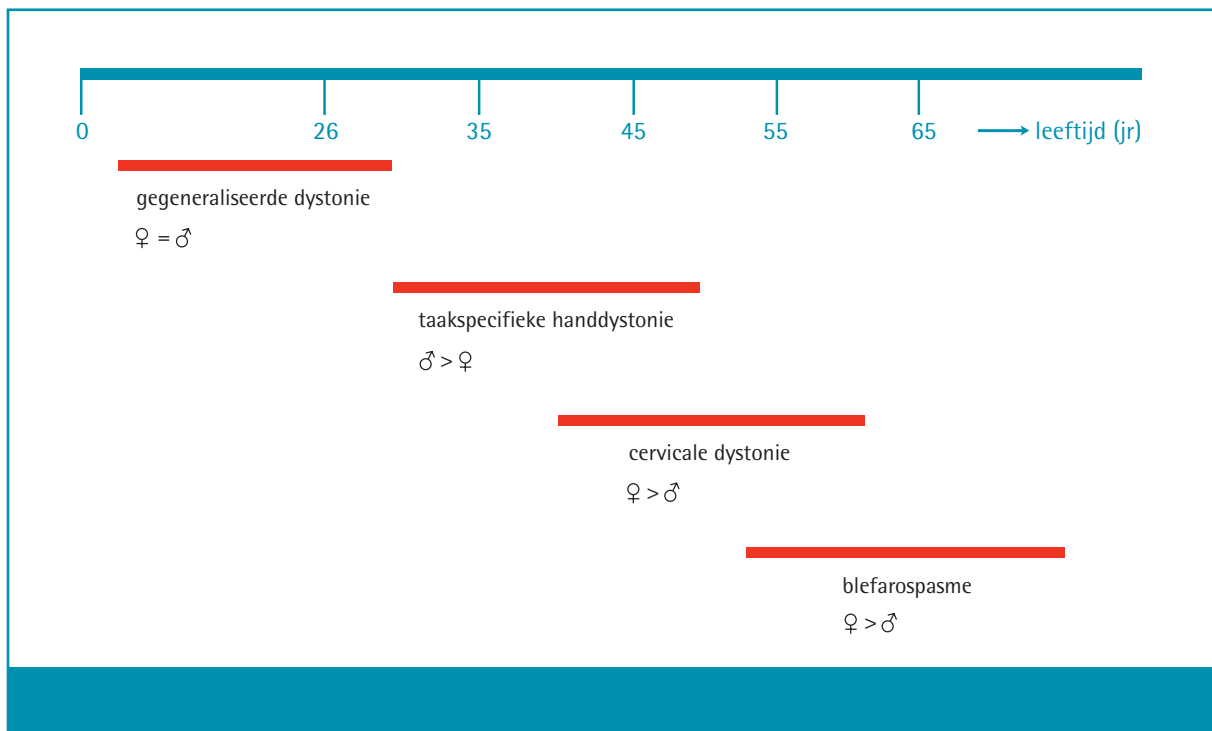
- primair cq. idiopathisch
- dystonie-plus-syndromen
- secundair
 - heredodegeneratieve ziekten
 - verworven

gische afwijkingen verwacht, met uitzondering van tremor en myoclonus. Indien dus bij de bovengenoemde vrouw van 47 jaar met een dystone voet aanwijzingen zijn voor bradykinesie bij de vingervaardigheidstesten, dan wordt een secundaire dystonie in het kader van de ziekte van Parkinson zeer waarschijnlijk.

In de anamnese en het lichamelijke onderzoek moet steeds gelet worden op mogelijke alarmgegevens die zouden kunnen wijzen op een secundaire dystonie (zie *Tabel 3*).

Primaire dystonie (primaire torsiedystonie)

Primaire dystonieën zijn idiopathische, maar vermoedelijk (en reeds bewezen) deels genetische aandoeningen, waarbij dystonie nagenoeg het enige verschijnsel is en er geen aanwijzingen zijn voor een neurodegeneratieve ziekte, structurele laesie of andere onderliggende oorzaak. De belangrijkste determinant voor de ernst en uitgebreidheid van een primaire dystonie is de beginleeftijd (zie *Figuur 1*).³ Een



Figuur 1. De meest voorkomende vormen van primaire dystonie, uitgezet naar beginleeftijd.

dystonie die begint op de kinderleeftijd of in de adolescentie heeft een grote kans te generaliseren, terwijl een dystonie op de volwassen leeftijd veelal focaal dan wel segmentaal blijft. De hierbij vaak gebruikte leeftijdsgrens van 26 jaar is arbitrair en ligt ergens tussen de 20 en 30 jaar.

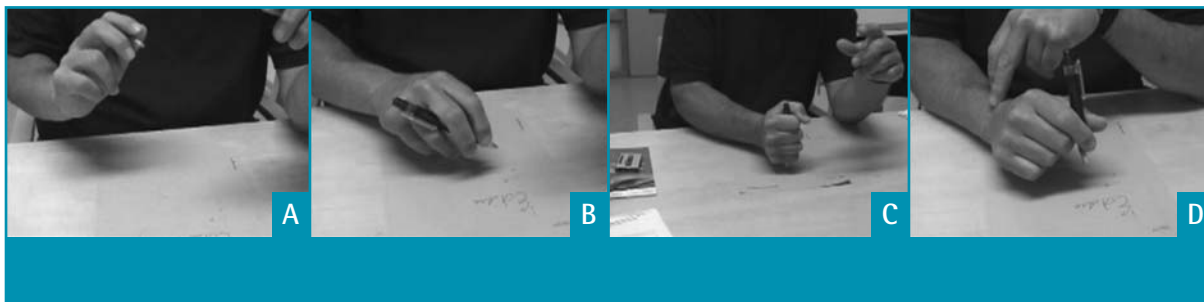
Algemene klinische karakteristieken

Allereerst dient onderscheid gemaakt te worden tussen dystone houdingen en dystone bewegingen. In tegenstelling tot wat de term 'houding' suggereert, is dystonie in de regel een mobiele bewegingsstoornis, vooral in eerste ziektejaren. De afwezigheid van dat element, dus een min of meer gefixeerde dystonie, is juist een alarmsymptoom voor een mogelijke secundaire dystonie. In de regel wordt een primaire dystonie met name manifest bij actie en kan dus in rust veel minder uitgesproken tot afwezig zijn. Zoals eerder gezegd, zijn andere neurologische afwijkingen bij primaire dystonieën afwezig, maar een geassocieerde tremor wordt vaak gezien. Allereerst is er de dystone tremor die zich voordoet in het dystone lichaamsdeel, zoals een hoofdtremor bij torticollis. Deze tremor is vaak onregelmatig van amplitude en frequentie, en heeft vaak ook een wat schokkerig ('jerky') aspect.⁴ Een dystone tremor is vaak ook houdingsafhankelijk, zodat de tremor bij een bepaalde stand van het

hoofd of van de handen het meest uitgesproken is. Daarnaast is er de tremor geassocieerd met dystonie, die aanwezig is in een aangrenzend maar niet-

Tabel 3. Klinische 'red flags' die wijzen op een mogelijke secundaire dystonie.

- Combinatie beginleeftijd en anatomische distributie zijn atypisch voor een primaire dystonie
- Acuut begin
- Gefixeerde dystonie vroeg in het beloop
- Uitgesproken dysarthrie in rust vroeg in het beloop
- Zeer pijnlijke dystonie
- Hemidystonie
- Aanwezigheid van andere neurologische symptomen of verschijnselen (tremor uitgezonderd)
- Gebruik van bepaalde medicamenten, met name neuroleptica
- Voorgeschiedenis met (recent) hersenletsel, bijvoorbeeld een geboortetrauma of een cerebrovasculair accident



Figuur 2. Patiënt met schrijfkramp. A. De dystonie bestaat uit extensiebewegingen van de pols. B. en C. Twee alternatieve pen-grepen die de patiënt is gaan gebruiken. D. Een sensory trick zoals die ook bij schrijfkramp voor kan komen.

dystoon segment, bijvoorbeeld een posturele tremor van de handen bij torticollis.

Een intrigerend fenomeen bij sommige primaire dystonieën is taakspecificiteit. Het bekendste voorbeeld hiervan is eenvoudige schrijfkramp (zie *Figuur 2A*), waarbij de dystonie van de hand en/of arm alleen optreedt bij het schrijven en niet bij andere activiteiten.

Sommige patiënten kunnen hun dystonie zelf corrigeren of verminderen door het aanraken van het aangedane lichaamsdeel: de zogenoemde 'sensory trick' of 'geste antagonist' (zie *Figuren 2D* en *3C*). Vaak zwakt het effect van de sensory trick in de loop van de ziekte wat af. Klassiek is het aanraken van de wang of kin door een patiënt met torticollis. Het gaat daarbij niet om mechanische tegendruk, maar om het aanraken of soms zelfs al de beweging richting de wang of kin.⁵ Een sensory trick wordt ook wel eens gezien bij een secundaire dystonie.⁶

Gegeneraliseerde dystonie (*dystonia musculorum deformans, Oppenheim*)

Een dystonie beginnend op de kinderleeftijd of tijdens de adolescentie, met dus een grote kans op generalisatie, is meestal familiair c.q. genetisch. Een veel voorkomende oorzaak van gegeneraliseerde dystonie is een mutatie in het *TOR1A*-gen (*DYT1*-locus) op chromosoom 9q34.⁷ In de literatuur wordt meestal nog de term 'DYT1' gebruikt voor deze aandoening. *DYT1* begint tussen het derde en zesentwintigste levensjaar met aanvankelijk een focale dystonie van meestal een been, soms een arm. Bij ongeveer twee derde van de patiënten is het beeld over een periode van 5 tot 10 jaar progressief, waarbij de dystonie zich uitbreidt naar andere lichaamsdelen tot een multifocale of gegeneraliseerde dystonie. Bij de meeste *DYT1*-patiënten is er relatief weinig betrokkenheid van de craniale en cervicale regionen of verschijnt dit

pas laat in het beloop van de ziekte.⁸

DYT1 erft autosomaal dominant over, maar de penetrantie is laag: slechts 30% van de mutatie dragers ontwikkelt ook daadwerkelijk dystonie. De expressie is enigszins wisselend, soms ook binnen een familie. Een later begin of een dystonie die focaal dan wel segmentaal blijft, zijn beschreven.⁹⁻¹¹ Andere 'atypische' presentaties zijn een axiaal debuut of een beeld dat lijkt op myoclonus-dystonie.¹²

Door een founder mutatie worden *DYT1*-mutaties gevonden bij ca. 80% van Ashkenazi-Joodse patiënten met een gegeneraliseerde dystonie; bij andere etnische groepen is dit 15 tot 50%.⁸ In Europa zijn de meeste gegeneraliseerde dystonieën waarschijnlijk non-*DYT1*, veroorzaakt door nog onbekende genen. In de non-*DYT1*-groep wordt craniocervicale betrokkenheid vaker of eerder gezien.

Focale dystonie

De primaire focale dystonieën beginnen meestal na het dertigste jaar, zijn vaker sporadisch en treffen voornamelijk de craniocervicale regio en de armen. Focale dystonieën van de romp of van een been komen voor, maar zijn zeldzamer.^{13,14} Uitbreiding van focale dystonie naar een aangrenzend segment is niet ongebruikelijk.¹⁵

Wat betreft het sporadische voorkomen, moet een nuance worden aangebracht: zorgvuldige familie-studies suggereren dat bij 25% van de patiënten andere familieleden met een focale dystonie worden gevonden.¹⁶ Het is derhalve goed mogelijk dat focale dystonieën ook (grotendeels) genetisch bepaald zijn, waarbij dan autosomaal dominante genen met een zeer lage penetrantie een rol zouden moeten spelen.^{16,17}

Taakspecifieke handdystonie

De beginleeftijd van handdystonie (HD) is in de regel tussen de 25 en 45 jaar, en komt meer voor bij



Figuur 3. Twee patiënten met cervicale dystonie. De eerste patiënte (A) heeft een torticollis naar links en een laterocollis naar rechts; tevens is er een milde dystone stand van de linkerhand. De tweede patiënt (B en C) kan door het aanraken van zijn rechter wang de torticollis grotendeels corrigeren: de sensory trick.

mannen dan bij vrouwen.¹⁸ Het bijzondere van een HD is dat deze vaak taakspecifiek is of als zodanig begint. Schrijfkramp is het bekendste voorbeeld, en hier zal verder op worden ingegaan, maar taakspecifieke HD is ook beschreven bij typisten, musici (onder andere gitaristen en pianisten) en sporters (onder andere golfers).

Wanneer de dystonie echt alleen optreedt bij het schrijven, spreken we van een simpele schrijfkramp. In de loop van de jaren kan de dystonie vaak ook door andere activiteiten worden geprovoceerd of al wat aanwezig zijn in rust; we spreken dan van een dystone schrijfkramp.¹⁹ De dystonie ontstaat meestal tijdens het schrijven, maar soms al bij het oppakken van de pen. De patiënt voelt tijdens het schrijven de spanning in de arm opbouwen, maar pijn is geen prominent symptoom.²⁰ De initiële dystone bewegingen zijn zeer variabel en complex, en betreffen een of meerdere vingers (flexie- of extensiebewegingen) en/of de pols (flexie, extensie, pronatie, supinatie of ulnaire deviatie).^{18,19} De dystonie kan zich vervolgens uitbreiden naar meer proximale armspieren en nekspieren ('overflow') en soms zelfs naar de contralaterale hand. Daarnaast ontstaan compensatoire bewegingen en kan het lastig zijn het exacte abnormale bewegingspatroon te ontrafelen in de componenten 'dystonie', 'overflow' en 'compensatie'. Bij sommige patiënten wordt, wanneer ze schrijven met de niet-aangedane hand, de dystonie van de aangedane hand ook zichtbaar (zogenoemde 'mirror dystonia').²⁰ Patiënten gebruiken als trucs andere vaak dikkere pennen, hanteren een andere pengrip, stabiliseren de aangedane hand met de niet-aangedane hand of leren schrijven met de andere hand (zie *Figuur 2*). In dat laatste geval echter, kan de dystonie zich later ook in deze hand manifesteren. Bij ongeveer de helft van de patiënten is er een tremor en soms is een taakspecifieke schrijf-

tremor het enige verschijnsel.^{18,19}

HD is een stationair beeld, waarbij een simpele schrijfkramp zich kan evolueren tot een dystone schrijfkramp en segmentale uitbreiding naar met name de nekspieren mogelijk is. Een enkele keer kan een secundaire dystonie beginnen als een taakspecifieke HD en dus moet men alert zijn op andere neurologische verschijnselen.^{21,22} Voor de differentiaaldiagnose van de ziekte van Parkinson op jonge leeftijd is het goed te weten dat ook bij HD de armezwaai aan de aangedane zijde verminderd kan zijn.¹⁹

Cervicale dystonie

Cervicale dystonie (CD) is waarschijnlijk de meest voorkomende primaire focale dystonie. De beginleeftijd ligt meestal in de vijfde decade en CD komt meer voor bij vrouwen dan bij mannen.²³ De afwijkende stand van het hoofd is veelal een draaiing om de lengteas (torticollis), maar kan zich in alle richtingen voordoen (laterocollis, retrocollis en antecollis) en in de regel is sprake van een mengbeeld (zie *Figuur 3A*).²³ De eerste klachten kunnen specifiek zijn in de vorm van nekpijn of een stijve nek. De dystonie neemt de eerste jaren geleidelijk in ernst toe, maar bereikt na een aantal jaren meestal een plateau fase. In tegenstelling tot de andere focale dystonies komen lokale pijnklachten bij CD frequent voor.²⁰

CD kan gepaard gaan met een tremor van het hoofd, die de eerdergenoemde kenmerken van een dystone tremor heeft. Deze tremor kan het presenterende symptoom zijn, en soms is een dergelijke dystone hoofdtremor het enige verschijnsel (dus zonder duidelijke dystonie). Bij het lichamelijk onderzoek is de draaiing van het hoofd in de contralaterale richting beperkt. Veel patiënten hebben last van gesuperponeerde spasmen die leiden tot vrij abrupte en schokkende hoofdbewegingen. Segmentale uitbreiding

Tabel 4. Overzicht van huidige dystoniegenen en -loci.

	Locus	Chromosoom	Gen	Overerving	
Primair	DYT1	9q34	TOR1A*	AD	
	DYT2	-	-	AR	
	DYT4	-	-	AD	
	DYT6	8p21-q22	-	AD	
	DYT7	18p	-	AD	
	DYT13	-	-	AD	
Dystonie-plus <i>doparesponsieve dystonie</i>	DYT5	14q22	GCH1*	AD	
	-	11p	TH*	AR	
	-	7p11	AADC	AR	
	<i>myoclonus dystonie</i>	DYT11	7q21	SGCE*	AD
		DYT15	18p11	-	AD
	<i>'rapid-onset' dystonie-parkinsonisme</i>	DYT12	19q13	ATP1A3	AR
<i>dystonie-parkinsonisme</i>	DYT16	2q31.2	PRKRA	AR	
Paroxismale dyskinesieën	<i>kinesigeeen</i>	DYT9	1p	-	AD
		DYT10	16p	-	AD
	<i>non-kinesigeeen</i>	DYT8	2q	MR1	AD
	<i>'exercise-induced'</i>	-	1p35-31.3	SCL2A1*	AD
		-	16p	-	AD
	Heredodegeneratieve dystonie <i>Lubag dystonie-parkinsonisme</i>	DYT3	Xq13.1	TAF1	Xgeb

Het testen van de genen met een *-toevoeging is mogelijk in de routine DNA-diagnostiek (zie ook www.dnadiagnosotiek.nl). De paroxismale dyskinesieën worden in de tekst verder niet besproken, maar zijn in de tabel opgenomen vanwege het DYT-symbool dat toegewezen is aan de genetische loci van deze aandoeningen.

AD = autosomaal dominant, AR = autosomaal recessief, Xgeb = X-gebonden.

treedt op bij ongeveer een derde van de patiënten en bestaat vooral uit een hoogstand van een schouder en een, vaak milde, dystonie van een arm of hand (zie *Figuur 3A*, pagina 275).²⁴ Een posturele of kinetische tremor van beide handen wordt gezien bij ongeveer 40% van de patiënten, maar is zelden invaliderend.²⁵ De bovenbeschreven sensory trick bij CD wordt nog eens geïllustreerd in *Figuren 3B* en *3C*, pagina 275.

Wat betreft de lange termijn moet worden gelet op complicaties door degeneratieve veranderingen van de cervicale wervelkolom. Spontane remissies of

remissies tijdens behandelingen met botulinetoxine kunnen optreden in ca. 10 tot 20% van de gevallen, met name in de eerste ziektejaren, maar de klachten recidiveren vroeg of laat bij de meeste patiënten.²⁴ Een belangrijke comorbiditeit bij CD is depressie, wat voorkomt bij bijna 25% van de patiënten.²⁶

Blefarospasme

Blefarospasme (BS) begint meestal tussen de 50 en 70 jaar en komt eveneens meer bij vrouwen voor. De klachten zijn bilateraal, maar kunnen unilateraal beginnen. Patiënten klagen over toegenomen knipperen

met de ogen en onwillekeurige oogsluiting, vooral geprovoceerd door fel licht, wind, lezen en stress. De ogen voelen droog of juist waterig en geïrriteerd aan ('alsof er zand in zit'). BS kan leiden tot een functionele blindheid, dus de impact moet niet onderschat worden.²⁷ Verlichting wordt soms geboden door fluiten, op een kauwgom kauwen of door het aanraken van het temporale huidgebied (sensory tricks). Naast de spasmen van het periculaire en/of pretarsale deel van de musculus orbicularis oculi, heeft ongeveer 10% van de patiënten ook moeite met het openen van de ogen door inhibitie van de musculus levator palpebrae (de zogenoemde ooglidapraxie).²⁰ Segmentale uitbreiding komt bij BS vaker en sneller in het beloop voor in vergelijking met CD en HD, waarbij dan met name oromandibulaire dystonie optreedt.¹⁵ De combinatie van BS met oromandibulaire dystonie staat ook wel bekend als het syndroom van Meige of het syndroom van Brueghel.²⁸ BS moet met name onderscheiden worden van geïsoleerde ooglidapraxie, (pseudo)ptosis, tics, hemifacialisspasme en oculaire problemen als droge ogen en cornealetsels.

Dystonie-plus-syndromen

Dystonie-plus-syndromen zijn genetische dystonieën met, naast de dystonie, een ander kenmerkend en relevant neurologisch verschijnsel, namelijk myoclonus of parkinsonisme (zie *Tabel 4*).

Myoclonus dystonie

Myoclonus dystonie (MD) is meestal een autosomaal dominant overervende ziekte met een incomplete penetrantie en een wisselende expressie. Zoals de ziekte-term al suggereert, gaat het om een mengbeeld van dystonie en myoclonus; de relatieve aanwezigheid van deze 2 verschijnselen varieert sterk, maar vaak staat myoclonus op de voorgrond en is de dystonie vrij subtiel.²⁹ De voorkeurslokalisatie is de nek, romp of armen. Bij de meeste patiënten beginnen de klachten op de leeftijd tussen de 10 en 20 jaar. Karakteristiek bij dit beeld zijn de myoclonieën, die zeer abrupt en kort zijn en een kleine amplitude hebben. Termen als 'lightning jerks' of 'tic-tac jerks' worden hiervoor gebruikt.³⁰ Deze myoclonieën reageren doorgaans goed op alcohol; de dystonie overigens niet. Mutaties in het gen dat codeert voor epsilon-sarcoglycaan (SGCE) zijn de bekendste oorzaak, maar MD is genetisch heterogeen. Klinische voorspellers voor de aanwezigheid van een SGCE-mutatie zijn een beginleeftijd jonger dan 20 jaar, een presentatie met zowel dystonie als myoclonus en de aanwezigheid van

axiale dystonie.³¹ Psychiatrische verschijnselen zoals een obsessief-compulsieve stoornis, paniekaanvallen en alcoholmisbruik komen regelmatig voor en zijn zeer waarschijnlijk deel van de ziekte.³²

Dopa-responsieve dystonie

De meest voorkomende vorm van dopa-responsieve dystonie (DRD) wordt veroorzaakt door mutaties in *GCHI*, het gen dat codeert voor GTP-cyclohydrolase I, een enzym betrokken bij de productie van tetrahydrobiopterine, wat weer een cofactor is in de dopaminesynthese. Dit autosomaal dominante beeld, voor het eerst beschreven door Segawa, begint voor het tiende jaar met dystonie van een of beide voeten. De dystonie kent een dagfluctuatie met toename van symptomen later op de dag, en soms is er een opvallende verbetering door slaap of rust. Het beeld kan zich uitbreiden tot een ernstige gegeneraliseerde dystonie. De zeer levendige peesreflexen, eventueel in combinatie met een dystone extensie van de grote teen ('striatal toe') kunnen leiden tot de foutieve diagnose 'cerebral palsy'.³³ In het beloop ontstaan vaak parkinsonistische verschijnselen, hoewel deze meestal mild van aard zijn. Een later begin is mogelijk, maar dan staat het parkinsonisme wat meer op de voorgrond. Ook zijn specifieke verschijnselen als tendinitis en vallen gemeld bij een later debuut.³⁴ Het karakteristieke en pathognomonische element van DRD is een opmerkelijke verbetering bij behandeling met een lage dosis levodopa. Het is lastig om bij een kind dat zich met dystonie presenteert onderscheid te maken tussen een primaire gegeneraliseerde dystonie (bijvoorbeeld door DYT1) en DRD. Daarom moet bij een dystonie op de kinderleeftijd altijd een proefbehandeling met levodopa overwogen worden.

Mutaties in andere genen die betrokken zijn bij de dopaminesynthese kunnen ook leiden tot een DRD-beeld (zie *Tabel 4*). Het aanvullend onderzoek kan uitgebreid worden met liquoronderzoek naar neurotransmitters en pterines.

Secundaire dystonie

Bij het beoordelen van een dystonie moet gelet worden op een aantal alarmtekens die kunnen wijzen op een secundaire dystonie (zie *Tabel 3*, pagina 273). De belangrijkste etiologische groepen zijn structurele laesies, medicatie en een aantal hereditaire c.q. neurodegeneratieve ziekten. Een beknopte lijst is samengevat in *Tabel 5*, pagina 278.

De structurele laesies betreffen in de meeste gevallen de globus pallidus of het putamen,³⁵ maar ook laesies in de thalamus, het cerebellum of de motorische

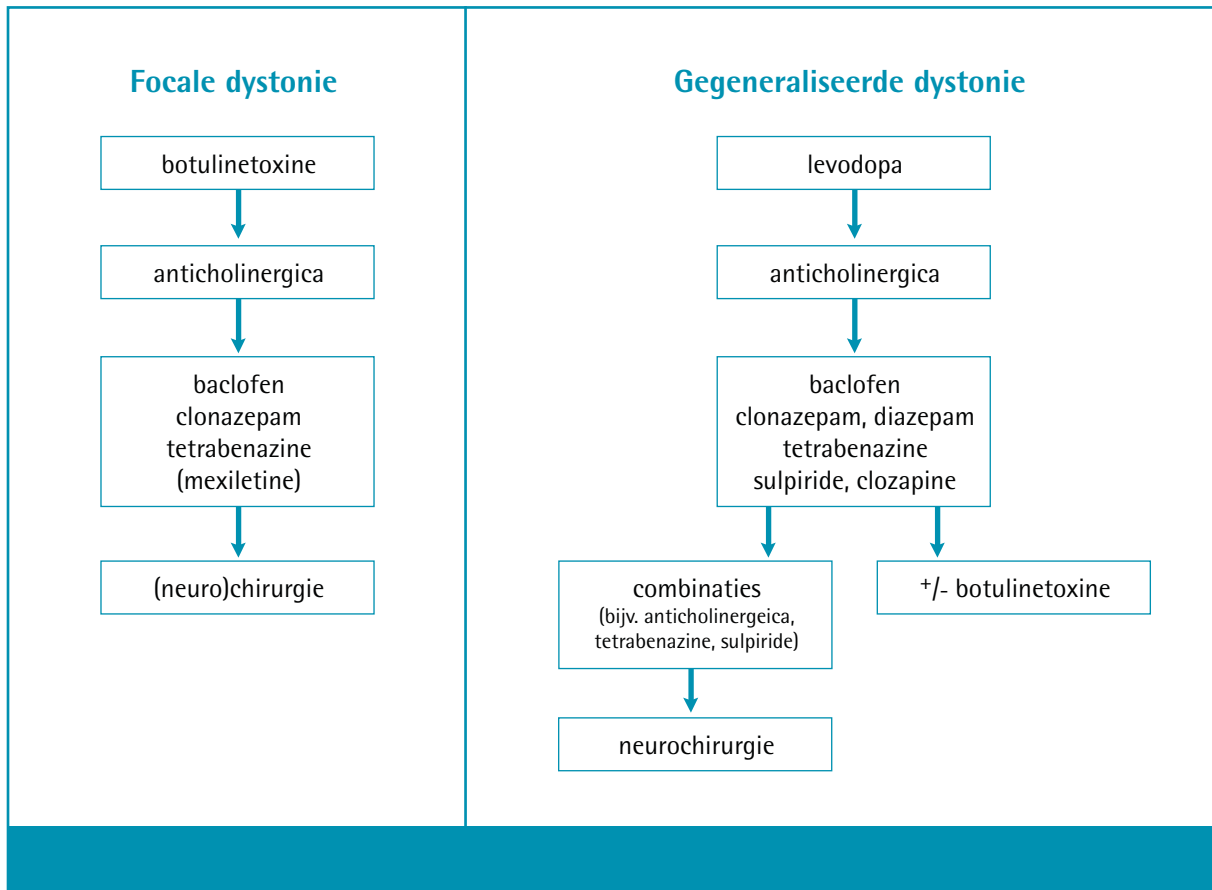
Tabel 5. Mogelijke oorzaken van secundaire dystonie.

<p>Neurodegeneratieve ziekten</p> <p><i>Hereditair</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - dominante cerebellaire ataxie (o.a. SCA3) - recessieve cerebellaire ataxie (o.a ziekte van Friedreich) - ziekte van Huntington - ziekte van Wilson - neuroferritinopathie - PANK2-geassocieerde neurodegeneratie - genetische parkinsonismen (parkin, PINK1) - syndroom van Lesch-Nyhan - neuroacanthocytose - lysosomale stapelingsziekten - mitochondriale aandoeningen (ziekten van Leber en van Leigh) - Lubag dystonie-parkinsonisme - glutaaracidurie type I - familiale calcinose van de basale ganglia <p><i>Sporadisch</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - multipele systeematrofie - ziekte van Parkinson - corticobasale degeneratie - progressieve supranucleaire palsy - ziekte van Creutzfeldt-Jakob <p>Post-/parainfectieuze beelden</p> <ul style="list-style-type: none"> - PANDAS* - subacute scleroserende panencefalitis - progressieve multifocale leuko-encefalopathie 	<p>Interne aandoeningen</p> <ul style="list-style-type: none"> - antifosfolipidensyndroom - systemische lupus erythematoses - hypoparathyreoïdie - coeliakie - homocysteïnurie <p>Structurele laesies</p> <ul style="list-style-type: none"> - cerebrovasculair accident, tumor, multipele sclerose, etc. <p>Perinatale hersenbeschadiging</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypoxie, kernicterus <p>Medicatie</p> <ul style="list-style-type: none"> - neuroleptica (klassiek en atypisch) - anti-emetica (o.a. metoclopramide) - anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne) - antidepressiva (SSRI's, TCA's) - dopamineagonisten, levodopa <p>Intoxicaties</p> <ul style="list-style-type: none"> - koolstofmonoxide - mangaan - cocaïne <p>Dystonie na perifeer zenuwletstel</p>
<p><i>*Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with Streptococcal infections</i></p>	

cortex kunnen tot dystonie leiden.³⁶ De dystonie in het kader van structurele laesies heeft vaak de distributie van een hemidystonie.³⁷ Een intrigerend interval van soms maanden tot jaren kan optreden tussen bijvoorbeeld een infarct en het ontstaan van dystonie, en de dystonie kan zelfs na jaren nog progressie vertonen.^{38,39}

Wat betreft de dystonie als reactie op medicatie (zie Tabel 5) zijn vooral de neuroleptica berucht. Ten eerste kan een acute dystone reactie optreden (binnen 4 dagen na start of dosisverhoging), waarbij soms ook een oculogyre crisis wordt gezien.⁴⁰ Ten tweede kan dystonie bij langdurig gebruik van neuroleptica optreden (tardieve dystonie), maar het interval is daarbij bijzonder variabel.^{11,41,42} De dystonie begint meestal focaal en dan met name craniaal (BS, syndroom van Meige) of cervicaal, maar breidt zich vaak uit tot

een gegeneraliseerde dystonie. De tardieve cervicale dystonie is meestal een retrocollis of antecollis; een dystone hoofdtremor, een positieve familieanamnese en sensory tricks zijn meestal afwezig, in tegenstelling tot bij de primaire cervicale dystonie.⁴³ Andere klinische aanwijzingen voor een mogelijke neuroleptica-geïnduceerde dystonie zijn de aanwezigheid van orofaciale dyskinesieën, akathisie en parkinsonisme.⁴¹ Jonge patiënten, vooral jonge mannen, hebben een hoger risico op tardieve dystonie. Bij hen is het interval waarschijnlijk korter en generaliseert het beeld sneller.⁴¹ De prognose van tardieve dystonie is bijzonder slecht, slechts 10 tot 15% komt in remissie.^{11,42} De kans op remissie is groter als het causale medicament wordt gestopt.⁴¹ Naast de neuroleptica kunnen ook bepaalde anti-emetica (met name metoclopramide) dystonie veroorzaken. Men moet niet



Figuur 4. Stroomdiagram voor de behandeling van primaire dystonie (deels gebaseerd op referentie 49).

alleen bij de patiënt, maar soms ook bij de huisarts of een intensivereafdeling specifiek navraag doen naar het (vaak kortdurende) gebruik van dit medicament. De dystonie die optreedt bij een perifeer zenuwletsel en de psychogene dystonie worden hier verder buiten beschouwing gelaten.⁴⁴⁻⁴⁷ In dit tijdschrift is eerder aandacht geschonken aan dystonie in de context van het complex regionaal pijnsyndroom.⁴⁸

Aanvullend onderzoek

Het in te zetten aanvullend onderzoek hangt vanzelfsprekend sterk af de precieze differentiaaldiagnose zoals die op basis van de beschikbare gegevens en met name de geassocieerde verschijnselen is opgesteld. De aanwezigheid van ataxie, chorea of parkinsonisme beperkt de differentiaaldiagnose in sterke mate (zie Tabel 5). Het is belangrijk om te melden dat de differentiaaldiagnose op de kinderleeftijd significant anders is dan die bij volwassenen. Een positieve familieanamnese zou al snel richtinggevend kunnen zijn. Het laboratoriumonderzoek bij de verdenking op een secundaire dystonie, afhankelijk van de begin-

leeftijd en bijkomende symptomen (zie Tabel 5), zou zeker moeten bestaan uit onderzoek naar de ziekte van Wilson: serumkoper en ceruloplasmine, evenals koper in 24-uurs urine zouden gemeten moeten worden. Het bepalen van acanthocyten, alfafoetoproteïne, vitamine E, lactaat, antinucleaire antistoffen, lysosomale enzymen, urinezuur, mangaan en ferritine komt eveneens in aanmerking. In de urine kunnen organische zuren en homocysteïne bepaald worden. Voor een aantal van de genetische primaire en secundaire dystonieën kan gericht DNA-onderzoek worden ingezet (zie Tabel 4, pagina 276 en www.dnadiagnostiek.nl), waarbij in de praktijk vooral gedacht zal worden aan DYT1. Het testen op DYT1-mutaties moet overwogen worden bij een patiënt met dystonie voor het dertigste jaar of bij een patiënt met een later debuut maar met minimaal een ander aangedaan familielid.^{2,8}

Een MRI-scan van de hersenen moet altijd vervaardigd worden bij het vermoeden op een secundaire dystonie. Hierbij dient gelet te worden op eventuele structurele laesies (zeker bij een hemidystonie) of bepaalde ziektespecifieke afwijkingen (ijzerstapeling

of verkalking van de basale ganglia, leukodystrofie et cetera). Bij een gefixeerde cervicale dystonie moet beeldvorming van de cervicale wervelkolom verricht worden. Bij de verdenking op dystonie in het kader van de ziekte van Parkinson of parkinsonisme kan een DaTTM (dopamine transporter)-SPECT-scan nuttig zijn om degeneratie van de substantia nigra aan te tonen.

Therapie

Een stroomdiagram voor de behandeling van primaire focale en gegeneraliseerde dystonie is weergegeven in *Figuur 4*, pagina 279.

Aan goede studies naar het effect van farmacotherapie bij dystonie is een groot gebrek.⁵⁰ Bij jonge patiënten mag een proefbehandeling met levodopa/carbidopa, met het oog op DRD, niet ontbreken. Meestal zijn doseringen van driemaal daags 62,5 mg of driemaal daags 125 mg al voldoende.

Bij jonge patiënten met gegeneraliseerde dystonie of met DRD zijn anticholinergica ook behoorlijk effectief; deze patiënten kunnen hogere doseringen relatief goed verdragen.⁵⁰ Trihexyphenidyl (Artane[®]) wordt het meest gebruikt, met dagdoseringen van 6 tot soms 80 mg per dag. Anticholinergica zijn matig effectief bij primaire focale dystonie of worden, bij de wat oudere patiëntengroep, door bijwerkingen niet verdragen.⁵¹ Toch is een proefbehandeling te overwegen, gezien de incidentele patiënt die een relevante verbetering hierop laat zien.

Tetrabenazine is een dopaminedepletor en recent (opnieuw) geregistreerd voor de indicatie chorea bij de ziekte van Huntington. Het kan off-label worden voorgeschreven, maar niet alle zorgverzekeraars vergoeden dit middel. De startdosering is tweemaal daags 12,5 tot 25 mg, geleidelijk op te hogen tot tweemaal daags 50 tot 100 mg. De belangrijkste bijwerkingen zijn acathisie, parkinsonisme en depressie. Tetrabenazine heeft met name bij oromandibulaire dystonie in de praktijk zijn waarde bewezen. Ten slotte kunnen ook benzodiazepines (diazepam en clonazepam) en baclofen worden ingezet. Voor intrathecaal baclofen is een beperkte plaats,⁵² voornamelijk bij secundaire dystonie met pijn en/of spasticiteit.^{2,11,53,54} Soms is bij ernstige gegeneraliseerde dystonie een combinatiebehandeling noodzakelijk van bijvoorbeeld een anticholinergicum, tetrabenazine en een atypisch neurolepticum als sulpiride (tweemaal daags 100 mg tot driemaal daags 200 mg).⁵⁵

Het effect van locale injecties met botulinetoxine (serotypen A en B) is aangetoond bij CD, BS en HD.^{11,56-59} Voor deze typen focale dystonie is dit dan

ook de behandeling van keuze.⁶⁰ In geval van ooglidapraxie bij een patiënt met BS moet naast de botulinebehandeling soms ook een zogenoemde ptosisbril worden aangemeten. In principe kan botulinetoxine, in ervaren handen, ook worden ingezet bij andere focale dystonieën, zoals laryngeale dystonie.⁶⁰ Bij gegeneraliseerde dystonie kan botulinetoxine selectief worden gebruikt voor het lichaamsdeel dat functioneel het meest aangedaan of pijnlijk is.

Voor medicatie- en botulinetoxineresistente gevallen moeten operatieve interventies worden overwogen. Enerzijds zijn dat perifere operaties, zoals een myectomie van de musculus orbicularis oculi bij BS (volgens Anderson) of een selectieve perifere zenuwdenervatie bij CD (volgens Bertrand).⁶¹ Anderzijds zijn bepaalde stereotactische ingrepen mogelijk. De stereotactische chirurgie bij dystonie bestond aanvankelijk uit thalamotomieën en pallidotomieën,⁶²⁻⁶⁵ maar enkele goede recente studies hebben bilaterale stimulatie van de globus pallidus pars interna tot de operatie van keuze gemaakt.⁶⁶⁻⁶⁸ Deze ingreep heeft goede resultaten bij primaire gegeneraliseerde dystonie (onafhankelijk van de DYT1-status), maar ook bij primaire CD.⁶⁹ Anders dan bij de ziekte van Parkinson tekent het effect van de operatie zich niet onmiddellijk af, maar pas in daaropvolgende maanden.

Bij secundaire dystonie moet vanzelfsprekend getracht worden de onderliggende oorzaak te behandelen, maar verder is de aanpak van de dystonie in essentie zoals bij de primaire groep.

Weinig onderzoek is gedaan naar het effect van paramedische behandelingen bij dystonie. Fysiotherapie kan worden ingezet bij CD, net zoals ergotherapie bij HD en logopedie bij oromandibulaire of laryngeale dystonie, maar goede behandelprotocollen zijn niet voorhanden. Bij gegeneraliseerde dystonie is fysiotherapie geïndiceerd ter voorkoming van contracturen. Een revalidatiearts kan meedenken over een eventuele op maat te maken orthese. Bij taak-specifieke HD zijn verder onder andere tijdelijke immobilisatie, bio-feedback en proprioceptieve training geprobeerd. De resultaten van sommige van deze studies zijn veelbelovend, maar moeten in grotere studies bevestigd worden. Tot besluit is er een actieve Nederlandse vereniging voor dystoniepatiënten (www.dystonievereniging.nl).

Een zeldzame maar wel levensbedreigende complicatie is de zogenoemde status dystonicus of dystone crisis. Deze kan bij een dystoniepatiënt worden geluxeerd door bijvoorbeeld een infectie of medicatiewijziging. Hierbij is soms opname op de intensive care met sedatie, intubatie en verslapping noodzakelijk. Rhabdomyolyse en nierinsufficiëntie zijn mogelijke

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De beginleeftijd en anatomische distributie van een dystonie zijn belangrijke startgegevens om een primaire van een secundaire dystonie te onderscheiden.
2. Een primaire dystonie op de kinderleeftijd of in de adolescentie begint meestal in een been en heeft een grote kans op generalisatie. Bij debuut op de volwassen leeftijd bevindt de dystonie zich met name craniocervicaal en blijft meestal focaal dan wel segmentaal.
3. Wanneer het klinische beeld goed compatibel is met een primaire dystonie is aanvullend onderzoek in principe niet geïndiceerd, behoudens eventueel gericht DNA-onderzoek.
4. Met name bij een hemidystonie moet beeldvorming van de hersenen verricht worden, omdat de kans op een structurele laesie groot is.
5. Injecties met botulinetoxine zijn in principe de behandeling van keuze bij de meeste focale dystonieën; bij een patiënt met een gegeneraliseerde dystonie moet altijd eerst een proefbehandeling met levodopa overwogen worden, zeker bij een debuut op de kinderleeftijd.

complicaties. Voor de dystonie zelf is meestal een combinatie van de eerdergenoemde behandelingen nodig.

Conclusie

Door de klinische variabiliteit en het brede etiologische spectrum van dystonie kan de diagnostiek en behandeling lastig zijn. Toch is het met enkele eenvoudige klinische parameters, met name beginleeftijd en anatomische distributie, mogelijk de belangrijkste vormen van elkaar te onderscheiden en uit te maken of, en zo ja, welk aanvullend onderzoek geïndiceerd is. Voor een focale dystonie is in principe botulinetoxinebehandeling de eerste keus. Bij een (jonge) patiënt met gegeneraliseerde dystonie moeten levodopa en anticholinergica geprobeerd worden. Voor therapieresistente gevallen kan bilaterale pallidumstimulatie overwogen worden.

Dankwoord

Ik dank dr. M.W.I.M. Horstink en drs. L.D.A. Dorresteyn voor hun waardevolle aanvullingen en suggesties.

Referenties

1. *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.*

2. *Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006;13:433-44.*

3. *Marsden CD, Harrison MJ, Bunday S. Natural history of idiopathic torsion dystonia. Adv Neurol 1976;14:177-87.*

4. *Shaikh AG, Jinnah HA, Tripp RM, Optican LM, Ramat S, Lenz FA, et al. Irregularity distinguishes limb tremor in cervical dystonia from essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:187-9.*

5. *Wissel J, Muller J, Ebersbach G, Poewe W. Trick maneuvers in cervical dystonia: investigation of movement- and touch-related changes in polymyographic activity. Mov Disord 1999;14:994-9.*

6. *Krack P, Schneider S, Deuschl G. Geste device in tardive dystonia with retrocollis and opisthotonic posturing. Mov Disord 1998;13:155-7.*

7. *Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE, Bressman SB, Kramer PL, Shalish C, et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. Nat Genet 1997;17:40-8.*

8. *Bressman SB, Sabatti C, Raymond D, De Leon D, Klein C, Kramer PL, et al. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. Neurology 2000;54:1746-52.*

9. *Gambaran M, Valente EM, Liberini P, Barrano G, Bonizzato A, Padovani A, et al. Atypical phenotypes and clinical variability in a large Italian family with DYT1-primary torsion dystonia. Mov Disord 2006;21:1782-4.*

10. *Gasser T, Windgassen K, Bereznai B, Kabus C, Ludolph AC. Phenotypic expression of the DYT1 mutation: a family with writer's cramp of juvenile onset. Ann Neurol 1998;44:126-8.*

11. Schrag A, Trimble M, Quinn N, Bhatia K. The syndrome of fixed dystonia: an evaluation of 103 patients. *Brain* 2004; 127:2360-72.
12. Kabakci K, Hedrich K, Leung JC, Mitterer M, Vieregge P, Lencer R, et al. Mutations in *DYT1*: extension of the phenotypic and mutational spectrum. *Neurology* 2004;62:395-400.
13. Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Clinical features and natural history of axial predominant adult onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:788-91.
14. Schneider SA, Edwards MJ, Grill SE, Goldstein S, Kanchana S, Quinn NP, et al. Adult-onset primary lower limb dystonia. *Mov Disord* 2006;21:767-71.
15. Abbruzzese G, Berardelli A, Girlanda P, Marchese R, Martino D, Morgante F, et al. Long-term assessment of the risk of spread in primary late-onset focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:392-6.
16. Waddy HM, Fletcher NA, Harding AE, Marsden CD. A genetic study of idiopathic focal dystonias. *Ann Neurol* 1991;29:320-4.
17. Defazio G, Livrea P, Guanti G, Lepore V, Ferrari E. Genetic contribution to idiopathic adult-onset blepharospasm and cranial-cervical dystonia. *Eur Neurol* 1993;33:345-50.
18. Das CP, Prabhakar S, Truong D. Clinical profile of various sub-types of writer's cramp. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:421-4.
19. Sheehy MP, Marsden CD. Writers' cramp—a focal dystonia. *Brain* 1982;105 (Pt 3):461-80.
20. Horstink MW, Van de Warrenburg BP, Speelman JD. Dystonia. In: Wolters ECh, Van Laar T, Berendse HW, editors. *Parkinsonism and related disorders. First edition.* Amsterdam: VU University Press; 2007, Chapter 20:327-53.
21. Tolosa E, Compta Y. Dystonia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253 Suppl 7:VII7-13.
22. Van de Warrenburg BP, Verbeek DS, Piersma SJ, Hennekam FA, Pearson PL, Knoers NV, et al. Identification of a novel *SCA14* mutation in a Dutch autosomal dominant cerebellar ataxia family. *Neurology* 2003;61:1760-5.
23. Dauer WT, Burke RE, Greene P, Fahn S. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia. *Brain* 1998;121(Pt 4):547-60.
24. Jahanshahi M, Marion MH, Marsden CD. Natural history of adult-onset idiopathic torticollis. *Arch Neurol* 1990;47: 548-52.
25. Deuschl G, Heinen F, Guschlbauer B, Schneider S, Glocker FX, Lucking CH. Hand tremor in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997;12:547-52.
26. Jahanshahi M. Psychosocial factors and depression in torticollis. *J Psychosom Res* 1991;35:493-507.
27. Hallett M, Daroff RB. Blepharospasm: report of a workshop. *Neurology* 1996;46:1213-8.
28. Marsden CD. Blepharospasm-oromandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39: 1204-9.
29. Korten JJ, Notermans SL, Frenken CW, Gabreels FJ, Joosten EM. Familial essential myoclonus. *Brain* 1974;97:131-8.
30. Quinn NP. Essential myoclonus and myoclonic dystonia. *Mov Disord* 1996;11:119-24.
31. Gerrits MC, Foncke EM, De Haan R, Hedrich K, Van de Leemput YL, Baas F, et al. Phenotype-genotype correlation in Dutch patients with myoclonus-dystonia. *Neurology* 2006;66: 759-61.
32. Hess CW, Raymond D, Aguiar PC, Frucht S, Shriberg J, Heiman GA, et al. Myoclonus-dystonia, obsessive-compulsive disorder, and alcohol dependence in *SGCE* mutation carriers. *Neurology* 2007;68:522-4.
33. Horstink MW, Haaxma C, Bloem BR, Duysens J. Babinski, pseudo-Babinski, and dystonia. *Arch Neurol* 2007;64:1207-9.
34. Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G, Legius E, Theys P, Wevers R, et al. Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to *GTP cyclohydrolase* deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1 8-23.
35. Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117(Pt 4):859-76.
36. Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 1985;108(Pt 2): 463-83.
37. 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.
38. Scott BL, Jankovic J. Delayed-onset progressive movement disorders after static brain lesions. *Neurology* 1996;46: 68-74.
39. Bhatt MH, Obeso JA, Marsden CD. Time course of post-anoxic akinetic-rigid and dystonic syndromes. *Neurology* 1993;43:314-7.
40. Van Harten PN. [Acute dystonia]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1471-4.
41. Kiriakakis V, Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. The natural history of tardive dystonia. A long-term follow-up study of 107 cases. *Brain* 1998;121(Pt 11):2053-66.
42. Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, et al. Tardive dystonia: late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 1982;32: 1335-46.
43. Molho ES, Feustel PJ, Factor SA. Clinical comparison of tardive and idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord* 1998; 13:486-9.
44. Jankovic J. Can peripheral trauma induce dystonia and other movement disorders? Yes! *Mov Disord* 2001;16:7-12.
45. Lang AE. Psychogenic dystonia: a review of 18 cases. *Can J Neurol Sci* 1995;22:136-43.
46. Schrag A, Lang AE. Psychogenic movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2005;18:399-404.

47. Weiner WJ. Can peripheral trauma induce dystonia? No! *Mov Disord* 2001;16:13-22.
48. Van de Beek WJ, van Hilten BJ. Dystonie bij reflex sympathische dystrofie. *Ned Tijdschr Neurologie* 2002;13-8.
49. Bhidayasiri R. Dystonia: genetics and treatment update. *Neurologist* 2006;12:74-85.
50. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006;5:864-72.
51. Lang AE, Sheehy MP, Marsden CD. Anticholinergics in adult-onset focal dystonia. *Can J Neurol Sci* 1982;9:313-9.
52. Walker RH, Danisi FO, Swope DM, Goodman RR, Germano IM, Brin MF. Intrathecal baclofen for dystonia: benefits and complications during six years of experience. *Mov Disord* 2000;15:1242-7.
53. van Hilten BJ, van de Beek WJ, Hoff JI, Voormolen JH, Delhaas EM. Intrathecal baclofen for the treatment of dystonia in patients with reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 2000;343:625-30.
54. Ford B, Greene P, Louis ED, Petzinger G, Bressman SB, Goodman R, et al. Use of intrathecal baclofen in the treatment of patients with dystonia. *Arch Neurol* 1996;53:1241-6.
55. Marsden CD, Marion MH, Quinn N. The treatment of severe dystonia in children and adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1166-73.
56. Aramideh M, Devriese PP, Ongerboer de Visser BW, Brans JW, Speelman JD. [Blepharospasm; results of treatment with botulin]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1509-12.
57. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, Tsui J, Swenson M, Leurgans S, et al. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;65:1423-9.
58. Kruisdijk JJ, Koelman JH, Ongerboer de Visser BW, De Haan RJ, Speelman JD. Botulinum toxin for writer's cramp: a randomised, placebo-controlled trial and 1-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:264-70.
59. Pappert EJ, Germanson T. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord* 2008;23:510-7.
60. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70:1699-706.
61. Speelman JD, Foncke EM, Vergouwen MDI, De Bie RMA, Bosch DA. Chirurgische behandeling van dystonie. *Ned Tijdschr Neurologie* 2002;385-92.
62. Andrew J, Fowler CJ, Harrison MJ. Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia. *Brain* 1983;106(Pt 4):981-1000.
63. Cardoso F, Jankovic J, Grossman RG, Hamilton WJ. Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery* 1995;36:501-7.
64. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1998;13:693-8.
65. Yoshor D, Hamilton WJ, Ondo W, Jankovic J, Grossman RG. Comparison of thalamotomy and pallidotomy for the treatment of dystonia. *Neurosurgery* 2001;48:818-24.
66. Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B. Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000;355:2220-1.
67. Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-90.
68. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459-67.
69. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007;130:2879-86.