

Dystoni

Annemette Lækkegaard¹ & Erik Hvid Danielsen²

STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
2) Neurologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V06180403

Dystoni er en bevægeforstyrrelse, der er karakteriseret ved ufrivillige muskelkontraktioner, hvilket resulterer i vridende bevægelser og abnorme stillinger eller tremor. Det kan være en vanskelig diagnose at stille, og der er både i Danmark og internationalt manglende viden om dystoni i sundhedsvæsenet [1]. Diagnosen bliver af patienterne ofte beskrevet som forsinket, og vi ønsker med denne artikel at komme med en gennemgang i anledning af, at de kliniske diagnostiske kriterier er opdaterede, og give et overblik over udredning og behandling.

Dystoni kan fremtræde meget forskelligt, og den ætiologiske baggrund varierer. Traditionelt har man talt om primær dystoni, når der ikke var en tilgrundliggende anden årsag, og sekundær dystoni, når lidelsen var erhvervet. Denne opdeling har man forladt i de seneste diagnostiske kriterier fra 2013 [2]. Man har oprettet to diagnostiske akser: en akse med kliniske karakteristiske symptomer og fænomenologi og en akse med ætiologisk baggrund (**Tabel 1**). Ifølge forfatterne var formålet med den nye klassifikation at lave en klinisk nyttig klassifikation, som kan være til hjælp ved diagnostik og behandling af dystoni, samtidig med at der tages højde for den nuværende viden om ætiologien.

Dystone symptomer blev allerede beskrevet i oldtiden af *Hippokrates* [3]. Inden for mere moderne neurologi er dystoni beskrevet i forbindelse med kategorisering af sygdomme i 1800-tallet, primært som en ikkeorganisk tilstand, da definitionen på neurose var »symptomer hvor der ikke kunne påvises tilhørende relevante strukturelle ændringer i nervesystemet« (*Charcot*, 1825-1893). Begrebet dystoni indførtes i

1911, da *Oppenheim* beskrev fire børn med generaliserede muskelpasmer og ufrivillige bevægelser og kaldte sygdommen »dystonia musculorum deformans«. Siden fandt man den genetiske baggrund, som blev til det første beskrevne gen inden for dystoni, *DYT1* (*TOR1A*), lokaliseret til kromosom 9 [4]. Først i 1980'erne er de fokale former for dystoni blevet beskrevet som organiske tilstande [5]. Siden har man primært anset dystoni for at være en motorisk tilstand uden kog-

TABEL 1

Klassifikation af dystoni.

Kliniske karakteristika

Alder ved symptomstart

Kropslig lokalisation:

Fokal dystoni, dyston muskelaktivitet i et lokalt kropsområde

Segmentær dystoni, dyston muskelaktivitet i en større region

Hemidystoni, dyston muskelaktivitet i armen og benet i samme side

Generaliseret dystoni, dyston muskelaktivitet i hele kroppen, inkl. truncus/2 andre dele

Tidsmæssig fordeling:

Sygdomsforløb, statisk eller progressivt

Tidsmæssig variabilitet, vedvarende, aktionsspecifik, periodisk, døgnvariation

Andre kliniske karakteristika inden for bevægeforstyrrelser:

Isoleret dystoni

Kombineret med andre bevægeforstyrrelser

Andre neurologiske eller medicinske problemer

Ætiologi

CNS-patologi:

Neurodegeneration

Strukturelle ændringer

Ingen påviselig årsag

Arv:

Autosomal recessiv

Autosomal dominant

X-bundet

Mitochondriel

Erhvervet:

Strukturel hjerneskade

Infektion

Drugs/toksiner

Vaskulær

Traumatisk

Neoplasme

Psyko-gen

Idiopatisk

CNS = centralnervesystemet.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Dystoni er en sjælden, neurologisk lidelse med variabel symptomatologi og ætiologi.
- ▶ Nye diagnostiske konsensuskriterier kan øge den diagnostiske sikkerhed.
- ▶ Dystoni kan beskrives som en motorisk netværkssygdom, der involverer basalganglier og cerebellum.
- ▶ Viden om dystoni i Europa er beskrevet som mangelfuld. Øget viden om dystoni og specialistbehandling i et multidisciplinært team er nødvendigt hos en del af disse patienter.

nitive eller mentale forandringer, dog med øget prævalens af f.eks. obsessiv-kompulsiv tilstand og depression [6]. Der findes ingen sikre incidens- og prævalensestimater for dystoni i Danmark. Internationalt er der meget vekslende estimater, hvilket formentlig skyldes både vekslende kvalitet af undersøgelserne og reelle lokale forskelle. I et veludført studie fra Rochester, Minnesota, rapporterede man en prævalens på 34/1.000.000 med generaliseret dystoni, og 295/1.000.000 med fokale dystonier [7]. I studiet indgik både primær (idiopatisk) og sekundær (erhvervet) dystoni. Prævalensen af primær dystoni er i en nyere metaanalyse fundet til 16,2 pr. mio. [8].

Der er ikke konsensus om, præcis hvilke cerebrale årsager der er til dystone symptomer. Isoleret, idiopatisk dystoni (tidl. primær) er ikke en neurodegenerativ lidelse, men kan betragtes som en udviklingsforstyrrelse af neuronale netværk og omfatter de kortikostriato-pallido-talamiske baner. Der er dokumenteret involvering af såvel basalganglierne som cerebellum [9], men den endelige betydning og karakteren af de patofysiologiske forstyrrelser diskuteres [9]. En MR-skanning af hjernen viser normale forhold, dog har man ved hjælp af *voxel-based-morphometry* kunnet påvise diskrete forandringer i basalganglierne, men uden at det er afklaret, om forandringerne er kausale eller kompensatoriske [10]. En mulig fælles patofysiologisk baggrund er desuden beskrevet vha. funktionelle hjerneskanninger som positronemissionstomografi (PET) og funktionel MR-skanning, hvor der ses en ændring i aktivitet under udførelse af sensomotoriske opgaver [11]. Neurofysiologiske studier har vist en manglende inhibition på flere niveauer i nervesystemet [12, 13]. Dette er bl.a. påvist ved den fokale dystoni, »skrivekrampe«, hvor man ved brug af transmagnetisk stimulation påviste manglende inhibition af motoriske evokerede potentialer hos patienter med dystoni [14]. Hos disse patienter har funktionelle MR-skanninger endvidere vist en øget aktivering i sensoriske områder, hvilket tolkes som en øget plasticitet i hjernen, der medfører en for stor aktivering af både agonist- og antagonistmuskulatur [15].

PRÆSENTATION AF KLASSIFIKATION

Akse 1 beskriver kliniske karakteristika, herunder alder ved debut, lokalisation, tidsmæssig udvikling, og om der er andre kliniske karakteristika (Tabel 1). Dystoni defineres ved ufrivillige muskelkontraktioner, der resulterer i vridende bevægelser og abnorme stillinger, som typisk kommer i forbindelse med voluntære bevægelser, men også kan opstå i hvile. Typisk er spejlbevægelser, øget muskelaktivering og sensoriske trick, også kaldet *gêste antagoniste*, hvor man ved en sensorisk berøring kan bryde dystone musklers overaktivering. Akse 2 beskriver ætiologi. Der kan være tale om dystoni

TABEL 2

Anvendelse af den nye klassifikation i udredning af dystoni.

<p>Akse 1: karakteristik Anamnese: Alder ved symptomdebut, forløb, provokerende og lindrende faktorer Konstant eller progredierende Opgavespecifikt eller med døgnvariation Paroksysmatisk</p> <p>Neurologisk undersøgelse: Beskrive dystoni med lokalisation samt typiske karakteristika: dyston holdning, dystone bevægelser, spejlbevægelser, sensoriske trick Aktivering af agonist- og antagonistmuskulatur samtidig Beskrive om der ses tidsmæssig variation ved undersøgelse Evt. undersøge for opgavespecifikt dystoni Beskrive anden symptomatologi evt. anden bevægeforstyrrelse, f.eks. myoklonier, parkinsonisme</p>
<p>Akse 2: ætiologi Anamnese: Symptomatologi, arvelige dispositioner, fødselsforløb, motorisk udvikling, hovedtraumer, perifere traumer, information om nuværende og tidligere medicin især medicin med antidopaminerg effekt, f.eks. psykofarmaka og kvalmestillende medicin</p> <p>Relevante parakliniske undersøgelser: MR-skanning af cerebrum, evt. MR-skanning af hhv. column cervicalis, column thoracalis og column lumbalis Alternativt CT Dopamintransporterskanning kan være relevant Neurofysiologiske undersøgelser, evt. EMG Biokemiske undersøgelser, bred screening: hæmatologi, SR, CRP, elektrolytter, lever- og nyreprøver, frit T3 og T4, TSH, B₁₂-vitamin, folat Evt. undersøgelse for syfilis, ANA, urinsyre, pyruvat, laktat, lysosomale enzymer, langkædede fedtsyrer Blodudstrygning for akantocytter kan være relevant Hos yngre: kobber og ceruleoplasmin i serum evt. kobberudskillelsen i urin Spaltelampeundersøgelse for Kayser-Fleischer-ring</p> <p>Hos udvalgte patienter spinalvæskeundersøgelse, f.eks. undersøgelse for neuroinfektion eller inflammation, glukoseniveau, metabolitter af neurotransmittere Genetisk testning kan overvejes afhængig af klinik, der bør henvises til specialafdeling Diagnostisk levodopabehandlingsforsøg hos alle patienter med tidlig debut uden andre diagnoser, langsom optrapning med 50 mg levodopa pr. uge til 200 mg × 3 i 2 mdr.</p>

ANA = antinukleære antistoffer; CRP = C-reaktivt protein; EMG = elektromyografi; SR = sedimentationsreaktion.

pga. patologi i centralnervesystemet (CNS), arv og erhvervede tilstande eller en idiopatisk tilstand. For anvendelse af klassifikationen se **Tabel 2**.

HYPPIGSTE FORMER FOR DYSTONI

Fokal dystoni

Torticollis spasmodica eller cervikal dystoni (CD) er den overordnede betegnelse for den hyppigste form for dystoni i Nordeuropa. Den er lokaliseret til halsens og nakkens muskler. Der vil som oftest være en snigende debut. Tilstanden forværres af fysisk aktivitet samt psykisk og fysisk stress. Ved CD medfører de dystone muskelkontraktioner, at halsen og hovedet drejer til den ene side (torticollis), fremad (anterocollis), bagover (retrocollis), eller hælder imod den ene side (laterocollis). Hos nogle patienter er der samtidig en uregelmæssig hovedrysten, der kan være det eneste umiddelbart

 **TABEL 3**

Fokale dystonier.

Dystoni	Involveret område	Symptomer	Behandling
Cervikal dystoni/ torticollis spasmodica	Nakkemuskler	Hoveddrejning, hældning, tremor	Botulinumtoxin I refraktære eller meget svære tilfælde DBS
Blefarospasmer	Muskler omkring øjnene	Ukontrollabel blinken, irritation, lukning af øjne Kan medføre funktionel blindhed Medvurdering hos øjenlæge kan være hensigtsmæssig	Botulinumtoxin
Oromandibulær dystoni	Kæbe, tunge, mund, vekslende involvering	Gaben, dysartri, dysfagi, ufrivillig tvangsåbning af munden	Botulinumtoxin Logopæd Ergoterapeut
Meiges syndrom Laryngeal dystoni/ spasmodisk dysfoni	Blefarospasmer og oromandibulær dystoni Stemmebåndsmuskler Oftest adduktionsspasmer, kan være abduktionsspasmer Foniatrisk udredning	- Ændring i talen Oftest anstrengt, kan være hviskende	- Botulinumtoxin Logopæd Ergoterapeut

DBS = *deep brain stimulation*.

synlige symptom. Mange patienter får smerter i nakken og skuldrene, og hos mere end 37% rapporteres der om hovedpine [16]. Ofte vil patienterne have fundet et sensorisk trick i form af berøring af f.eks. kinden, hagen eller baghovedet med hånden, hvilket kan afhjælpe symptomerne. CD debuterer i voksenalderen, med en middeldebutalder på 30-40 år. Der er oftest tale om en isoleret dystoni uden strukturel tilgrundliggende årsag, men man bør altid overveje alternative diagnoser. For andre fokale dystonier se **Tabel 3**.

Opgavespecifik dystoni

Opgavespecifik dystoni udløses af gentagen ensartet muskelbelastning. Den opgavespecifikke dystoni opstår udelukkende i forbindelse med udførelse af en bestemt opgave eller ved bestemte bevægelser, f.eks. ved skrivekrampe (fokal hånddystoni) eller brug af instrumenter og sportsudøvelse.

Generaliseret dystoni

Generaliseret dystoni defineres ved at truncus og to andre dele af kroppen er involveret. Ofte vil der kunne ses udbredte symptomer med vridende og drejende kropsbevægelser. Lidelsen debuterer oftest i barndommen og er hyppigst idiopatisk, men kan være genetisk betinget.

Dyston tremor

Tremor kan forekomme isoleret ved dystoni og kan være vanskelig at skelne fra essentiel tremor. Dyston tremor vil typisk være mere irregulær, asymmetrisk og afhængig af bevægelsens retning end essentiel tremor. Der kan være effekt af alkohol ved begge tilstande. I en

ny konsensusrapport fra Det Internationale Bevægeforsyrelsesselskab fremgår det, at dyston tremor karakteriseres ved, at der er dystone træk i tilslutning til tremor. Differentialdiagnosen kan være vanskelig at stille, men specifikke diagnostiske tegn på dystoni, som f.eks. et sensorisk trick, eller at der er spejlbevægelser, vil støtte diagnosen dyston tremor. Isoleret fokal hovedtremor eller tremor ved tale tyder på dyston baggrund [17].

Paroksysmatisk kinesio-gen/nonkinesio-gen dystoni

Paroksysmatisk kinesio-gen/nonkinesio-gen dystoni er karakteriseret ved episodiske spontane eller provokerede dyskinesier med dystoni.

ÆTIOLOGI

Patologi i centralnervesystemet

Dystoni kan ses pga. neurodegeneration, ved strukturelle læsioner i basalganglierne [18] eller ved skader i det basalganglie-cerebello-talamo-kortikale netværk. Ved idiopatisk dystoni vil man ikke kunne se tegn på cellulær degeneration, hvilket tyder på, at det er en dynamisk tilstand på baggrund af abnorm cellefunktion.

Arvelige former

Den første beskrevne familiære form for dystoni, *DYT1* (TOR1A) [4], er typisk karakteriseret ved at være generaliseret og have tidlig debut samt primær involvering af benene. *DYT6* (THAP1) [19] er beskrevet med primært kranio-cervikal involvering. Ved doparesponsiv dystoni (DRD) har man identificeret visse gener, herunder *DYT 5a* og *b* [20], men man kan have DRD uden

kendt genmutation. Særligt hos yngre patienter vil et diagnostisk levodopabehandlingsforsøg derfor være påkrævet, når der ikke er identificeret andre diagnoser. Myoklon dystoni *DYT11 (SGCE)* [21] giver generaliseret dystoni med myoklonier, ofte med alkoholrespons. Der er i dag identificeret et stort antal gener, der er relateret til dystone symptomer. Genetisk testning bør udelukkende foretages på afdelinger med særlig ekspertise.

Erhvervede former

Erhvervede former kan f.eks. opstå pga. strukturelle perinatale og traumatisk skader, infektioner, toksiner, vaskulære forandringer eller neoplasmer. Det er relevant at foretage billeddannende undersøgelser som MR-skanning af CNS for at klarlægge ætiologien til de sekundære former for dystoni. MR-skanning og CT kan anvendes til vurdering af columna ved CD. Præsynaptisk dopaminerg skanning vil vise normale forhold ved doparesponsiv dystoni og abnorme forhold ved differentialdiagnosen juvenil Parkinsons sygdom. Biokemiske undersøgelser bør inkludere hæmatologi, sænkingsreaktion, lever- og nyreprøver samt bestemmelse af niveauerne af C-reaktivt protein, elektrolytter, frit T3 og T4, thyroideastimulerende hormon, B₁₂-vitamin, E-vitamin samt folat og hos lidt yngre (< 50 år) kobber og ceruleoplasmin i serum samt evt. kobberudskillelsen i urin. Elektromyografi med *turns*-amplitude-undersøgelse kan bruges til kvantitativ og kvalitativ karakteristik af dystone muskler og understøtte diagnosen. En særlig erhvervet form for dystoni er tardiv dystoni eller dyskinesier pga. medikamentel behandling med antidopaminergika [22], herunder bl.a. kvalmestillende medicin (Tabel 2).

BEHANDLING

Behandling af dystoni bør varetages af specialister. Behandlingen kan være: 1) botulinumtoxin (BTX)-behandling af fokale dystonier og fokale områder ved generaliseret dystoni, 2) peroral medicinsk behandling, 3) fysioterapi og rehabiliterende behandling og 4) neurokirurgisk behandling.

Botulinumtoxin

Ved behandling med BTX type A og type B i udvalgte muskler induceres en kemisk denervation, og aktiviteten i musklen hæmmes i en periode på ca. 3 mdr., indtil der er sket en reinnervation, og en ny behandling er nødvendig. Af hensyn til risikoen for udvikling af antistoffer anbefales det, at doseringsintervallet ikke er under 10-12 uger. Behandlingen kræver ekspertise i den kliniske udvælgelse af muskler, der er involveret. Til lokalisation af muskler ved injektionerne er det en fordel at anvende hjælpemidler som elektromyografi (EMG) og/eller ultralydskanning. Der foreligger randomise-

TABEL 4

Oversigt over de mest anvendte lægemidler til symptomatisk peroral medicinsk behandling af dystoni^a.

Medikament ^b	Indikation
Levodopa/carbidopa	Doparesponsiv dystoni
Trihexyphenidyl/antikolinergika	Generaliseret, segmental eller fokal dystoni
Tetradenazin	Tardiv dystoni, generaliseret eller segmental dystoni
Clonazepam	Alle former for dystoni, specielt ved blefarospasmer eller dystoni med tremor
Baclofen	Alle former for dystoni, specielt tidlig debut
Propranolol	Tremor
Carbamazepin	Paroksysmatisk dystoni

RCT = randomiseret kontrolleret forsøg.

a) Medicinsk behandling af dystoni er en specialistbehandling, der primært bygger på ekspertanbefalinger, og der foreligger meget beskedne evidens: ingen RCT-studier eller systematiske review. Anvendelse af anti-psykotika er obsolet, fraset clozapin i særlige tilfælde. Støttende behandling af smerter, rehabiliterende tiltag med fysio- og ergoterapeutisk vurdering. Ved sekundære former: behandling af tilgrundliggende lidelse. b) Desuden kan gabapentin overvejes.

rede kontrollerede undersøgelser, hvor man har beskrevet effekt af BTX ved CD [23]. BTX er førstelinjebehandling ved CD. Der kan ikke laves generelle behandlingsvejledninger, hvor man beskriver præcist, hvilke muskler der skal behandles ved de fokale dystonier, idet det afhænger af en individuel klinisk vurdering og evt. fund ved EMG-undersøgelser, men der findes europæiske anbefalinger til behandling af CD [24].

Peroral medicinsk behandling

Symptomatisk peroral medicinsk behandling af dystoni er vanskelig, og der foreligger kun lidt evidens [25]. For gennemgang af de mest anvendte lægemidler se Tabel 4. Ved sjældne former som f.eks. Wilsons sygdom kan kausal behandling være en mulighed [26].

Fysioterapi og rehabiliterende behandling

Fysioterapi er en vigtig støttende behandling. Der foreligger dog kun beskedne evidens for effekten [27, 28]. Fysioterapeuten bør have kendskab til specialiseret fysioterapi ved dystoni, idet der ikke kan anvendes generelle principper. Særligt vil man se en forværring af dystoni ved almindelige træningsprincipper, idet dystoni oftest forværres af muskelbelastning. Massage af dystone muskler anbefales ikke [29]. Ved spasmodisk dysfoni bør der henvises til en erfaren talepædagog eller otolaryngolog.

Neurokirurgisk behandling

Ved dystoni, hvor øvrig behandling ikke har været tilfredsstillende, kan der henvises til udredning med henblik på mulig neurokirurgisk behandling med *deep brain stimulation* [30].

KONKLUSION

Dystoni er en sjælden, heterogen tilstand med mange forskellige årsager. I en ny sygdomsklassifikation har man søgt at imødegå dette ved at dele sygdomsbeskrivelsen op i dels kliniske karakteristika, dels ætologi. De fleste patienter med dystoni har en isoleret, idiopatisk form. En vurdering foretaget af en neurolog vil som oftest være nødvendig, og behandlingen bør foregå i et multidisciplinært team.

SUMMARY

Annemette Løkkegaard & Erik Hvid Danielsen:

Dystonia

Ugeskr Læger 2019;181:V06180403

This review presents the newest classification of dystonia, new evidence regarding aetiology, the diagnosis of dystonia, and the most common forms of treatment. Dystonia is a rare and heterogeneous movement disorder defined as a syndrome of sustained muscle contractions with twisting and abnormal postures, and tremor. Dystonia is a collective term for different syndromes, primary idiopathic forms as well as genetic and secondary forms.

KORRESPONDANCE: Annemette Løkkegaard.

E-mail: annemette.loekkegaard@regionh.dk

ANTAGET: 8. marts 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. maj 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Valadas A, Contarino MF, Albanese A et al. Management of dystonia in Europe: a survey of the European network for the study of the dystonia syndromes. *Eur J Neurol* 2016;23:772-9.
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863-73.
- Newby RE, Thorpe DE, Kempster PA et al. A history of dystonia: ancient to modern. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:478-85.
- Ozelius LJ, Hewett JW, Page CE et al. The early-onset torsion dystonia gene (DYT1) encodes an ATP-binding protein. *Nat Genet* 1997;17:40-8.
- Marsden CD. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonia). *Adv Neurol* 1976;14:259-76.
- Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M et al. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 2012;135:1668-81.
- Molloy A, Williams L, Kimmich O et al. Sun exposure is an environmental factor for the development of blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:420-4.
- Steeves TD, Day L, Dykeman J et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2012;27:1789-96.
- Kaji R, Bhatia K, Graybiel AM. Pathogenesis of dystonia: is it of cerebellar or basal ganglia origin? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:488-92.
- Neychev VK, Gross RE, Lehericy S et al. The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiol Dis* 2011;42:185-201.
- Løkkegaard A, Herz DM, Haagensen BN et al. Altered sensorimotor activation patterns in idiopathic dystonia – an activation likelihood estimation meta-analysis of functional brain imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2016;37:547-57.
- Hallett M. Neurophysiology of dystonia: the role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2011;42:177-84.
- Chen R, Wassermann EM, Canos M et al. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 1997;49:1054-9.
- Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004;56:595-9.
- Lerner A, Shill H, Hanakawa T et al. Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *Neuroimage* 2004;21:904-13.
- Hulzenga MA, Beumer D, Koehler PJ. Dystonic head tremor and the co-existence of headache. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2017;7:485.
- Bhatia KP, Bain P, Bajaj N et al. Consensus statement on the classification of tremors from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018;33:75-87.
- Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994;117:859-76.
- Fuchs T, Gavarini S, Saunders-Pullman R et al. Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2009;41:286-8.
- Kurian MA, Gissen P, Smith M et al. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *Lancet Neurol* 2011;10:721-33.
- Zimprich A, Grabowski M, Asmus F et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nat Genet* 2001;29:66-9.
- Bhidayasiri R, Jitkriadsakul O, Friedman JH et al. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: a systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci* 2018;389:67-75.
- Castelao M, Marques RE, Duarte GS et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD003633.
- Contarino MF, van den Dool J, Balash Y et al. Clinical practice: evidence-based recommendations for the treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Front Neurol* 2017;8:35.
- Snaith A, Wade D. Dystonia. *BMJ Clin Evid* 2014;2014:1211.
- Jinnah HA, Albanese A, Bhatia KP et al. Treatable inherited rare movement disorders. *Mov Disord* 2018;33:21-35.
- Boyce MJ, Canning CG, Mahant N et al. Active exercise for individuals with cervical dystonia: a pilot randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2013;27:226-35.
- Tassorelli C, Mancini F, Balloni L et al. Botulinum toxin and neuromotor rehabilitation: an integrated approach to idiopathic cervical dystonia. *Mov Disord* 2006;21:2240-3.
- Bleton J-P. Physiotherapy of focal dystonia: a physiotherapists personal experience. *Eur J Neurol* 2010;17(suppl 1):107-12.
- Høck A, Jespersen B, Born AP et al. Neurokirurgisk behandling af dystoni. *Ugeskr Læger* 2019;181:V06180404.