

General Management Approach to Dystonia

신경과
R4 최하철

INTRODUCTION

- Dystonia는 완치가 불가능하므로, 치료의 1차적인 목표는 abnormal postures의 향상, 고통의 경감, functional capacity와 quality of life의 증대에 있다.
- Focal dystonia에 botulinum toxin이 그리고 intractable generalized dystonia에 deep brain stimulation이 소개됨에 따라 dystonia에 대한 치료 option에 상당한 변화가 있었다.
- 임상적으로 유용한 nonpharmacologic 또는 pharmacologic treatment는 별진전이 없었다.
 - 가장 중요한 이유는 dystonia에 대한 기본 pharmacology를 명확히 이해하지 못하고, pharmacologic intervention의 target이 되는 specific neurotransmitter abnormality를 밝히는데 실패하였기 때문이다.
 - 또 다른 factor로는 dystonia의 heterogeneity를 들 수 있다.
 - 다양한 원인과 clinical feature, medication에 대한 일관성 없는 반응 등
 - 상대적으로 낮은 발병률과 다른 효과적인 interventions(botulinum toxin and DBS)의 존재

NON-PHARMACOLOGIC INTERVENTIONS

- Dystonia에 대한 non-pharmacologic intervention은 임상적 관찰과 neurological mechanism의 최신 지견에 바탕을 두고 있다.
- Sensory trick의 발견과 electrophysiological abnormality의 설명을 통해 central inhibition의 증대, sensory abnormality의 감소, central plasticity 변화의 정상화 등에 대한 획기적인 intervention들이 제시되어왔다.
- 대부분의 study들이 open-label, class IV evidence이지만 이러한 방법들은 각각의 환자에게 적용 후에 평가되어야 한다.

Maximizing Sensory Tricks

- Dystonia를 완화시키는 **sensory tricks(geste antagoniste)**의 효과는 **dystonia의 특징**이다(Jahanshahi, 2000).
- 몇몇 보고들은 이 방법이 유용한 therapeutic intervention이 될 수 있음을 제시한다.
 - 예를 들면,
 - **fitted ankle-foot orthotic** (Hurvitz et al., 1988)
 - **dental devices for oromandibular dystonia** (Frucht et al., 1999)
 - **variety of writing devices for writer's cramp** (Ranawaya and Lang, 1991; Tas et al., 2001; Baur et al., 2006).
 - Dystonia에 대한 지식을 가진 작업치료사들은 **sensory trick을 최적화하여** 되도록이면 불필요한 **invasive therapy**를 피해야 한다.

Limb Cooling

- Involved limb의 cooling은 **hand dystonia** 환자에게 유용함이 보고되어 왔다.(Pohl et al., 2002).
- Limb cooling은 **15°C cold water**에 **5분** 동안 담그는 것이다.
- **Writer's cramp**가 있는 10명의 환자에게 시행한 limb cooling으로 cold-water immersion후 25분 까지 writing performance가 향상됨을 관찰하였다.
- 이러한 향상은 낮은 온도에 의한 **muscle spindle afferent activity**의 감소 때문으로 생각되어진다.

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

- Repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)은 2가지 cortical effect를 발생한다.(Chen, 2000).
 - **excitatory**(at high rates of stimulation: **>5 Hz**)
 - **inhibitory**(at low rates of stimulation: **<1 Hz**)
- 이러한 excitatory 또는 inhibitory effect는 TMS coil의 위치에 따라 특정 cortical region에 직접적으로 가해질 수 있다.
 - Contralateral motor cortex의 hand area에 1 Hz의 inhibitory stimulation을 가하여 simple 또는 dystonic writer's cramp 환자 16명 중 8명에서 handwriting의 호전을 관찰하였고 그 중 6명은 상당한 호전을 보였다.
 - 효과는 3시간 이상 지속되었고, 2명의 환자는 며칠간 자극 후에 영구적인 효과를 보였으며, sham stimulation은 효과가 없었다. (Siebner et al., 1999)

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

- 9명의 오른손잡이 dystonic writer's cramp 환자를 대상으로 0.2 Hz rTMS를 motor cortex (MC), premotor cortex (PMC) 그리고 supplementary motor cortex (SMC)에 무작위로 가했을 때 PMC stimulation에서는 의미있는 효과를 보였으나 SMC, MC 또는 sham stimulation에서는 효과가 없었다.(Murase et al., 2005).
- Writer's cramp 환자의 forearm flexor muscle에 repetitive transcutaneous electrical nerve stimulation(TENS)을 가했을 때 역시 handwriting의 호전을 관찰할 수 있었다.
 - 이것은 TMS 후에 flexor carpi radialis muscle에서 motor-evoked potential의 감소와 관련이 있으며, peripheral sensory input의 조종을 통해 cortical excitability를 변화시킬 수 있음을 시사한다. (Tinazzi et al., 2005; Tinazzi et al., 2006)
- 이러한 관찰로부터 실용적인 치료법이 파생되어 나올 지는 아직 미지수이다.

Sensory Motor Retuning and Constraint Therapies

- Sensory motor retuning (SMR), constraint induced movement therapy (CI)라고도 함, 은 **stroke 후 재활 치료에 쓰여 좋은 효과**가 있다고 보고되었으며(Taub et al., 2003), Hand dystonia를 포함한 다른 motor disorder에도 효과가 있을 것으로 예상된다.(Taub et al., 2006).
- Hand dystonia에서의 적용은 non-dystonic finger(s)에 splint를 대서 못 움직이게 하고 dystonic finger를 다른 손가락과 협력하여 원하는 정도의 움직임 보일 때까지 억지로 움직이게 하는 것이다.
 - 한 연구에서 음악가들에게 nondystonic finger에 splint를 대서 못 움직이게 하고 하루에 1시간 30분에서 2시간 30분 정도 그들의 악기를 연주하게 하였다.
 - 8일간 연속으로 시행한 후에 1년 동안은 하루에 1시간동안 splint를 하게 하였다.
 - 이 연구에서 SMR을 통해 6명의 pianist와 2명의 guitarist가 dystonia에 호전을 보였고, flutist 이외의 관악기 연주자들에게는 중간 정도의 호전을 보였다.(Candia et al., 2002).

Sensory Motor Retuning and Constraint Therapies

- Skill의 향상은 dystonic finger에서 somatosensory cortex로 보내는 잘못된 신호를 modification 하는 것과 연관이 있다.(Candia et al., 2005).
- 하지만 이러한 technique을 1개의 손가락 이상을 침범한 writer's cramp 환자에게 적용하였을 때 약 50%의 환자에서만 약간의 효과를 보였으며 cortical excitability의 변화는 없었다.(Zeuner et al., 2005)
- 더 복잡하고 intensive한 sensorimotor retuning program을 biofeedback이 있는 군과 없는 군으로 나누어 시행한 open-label, prospective study에서 occupational hand dystonia의 호전을 보였다.(Byl and McKenzie, 2000; Byl et al., 2003), 하지만 이러한 technique에 대한 controlled study는 아직 이루어지지 않았음.

Sensory Motor Retuning and Constraint Therapies

- 다른 연구자들은 반대로 **dystonic arm**을 **splint**로 4-5주 동안 **immobilization** 시킨 후 dystonic arm에 대한 재훈련을 시행하였다.
- Occupational hand dystonia가 있는 8명의 환자를 대상으로 open-label study로 진행하였다.
 - splinting period 이후 모든 환자들은 처음에 clumsiness and weakness를 보였고 4주에 걸쳐 회복되었다. **7명의 환자에서 24주 까지 dystonia가 호전됨**을 관찰하였다.(Priori et al., 2001).
- 이후 19명의 환자를 포함한 좀 더 큰 규모의 study가 이루어졌으며, writer's cramp 또는 musician's dystonia가 있는 환자였다.
 - **다양한 결과**를 보였다.
 - 20% 아무런 변화가 없었고, 약 45%는 moderate to marked benefit이 있었다.
 - **good outcome**과 **연관된 factor**로는
 - Trial 시작 시 more severe dystonia가 있었던 경우
 - fatiguing contraction이후 transient improvement를 보인 경우
 - younger age
 - Overuse와 연관되어 증상이 시작된 경우
 - 이전에 botulinum toxin 치료를 받지 않은 경우(Pesenti et al., 2004).
- **Controlled study**로 이러한 **finding**에 대한 **confirm**이 아직 이루어지지 않았으며, **dystonia가 casting으로 인한 장기간의 immobilization에 의해 발생할 수 있음을 주의해야 한다.** (Okun et al., 2002).

Sensory Motor Retuning and Constraint Therapies

- Dystonia가 있는 일부 환자들은 spatial discrimination에 대한 sensory abnormality가 있다.(Bara-Jimenez et al., 2000a, 2000b)
- 이러한 관찰을 바탕으로 점자 읽기(reading braille) 등과 같은 sensory training이 치료법으로 제시되어 왔다.
- Hand dystonia가 있는 10명의 환자를 대상으로 한 study에서 점자읽기 훈련은 sensory perception과 hand posturing의 호전을 가져왔다.(Zeuner et al., 2002).
- 계속적인 훈련을 통해 1년 이상 호전된 상태를 유지하였으나 훈련을 중단한 경우는 원래 상태로 돌아갔다. (Zeuner and Hallett, 2003).
- Controlled trials는 아직 이루어지지 않았다.

PHARMACOLOGIC TREATMENTS: ORAL MEDICATIONS



Anti-cholinergic Drugs

- Anti-cholinergic drugs, 특히 trihexyphenidyl은 generalized dystonia가 있는 어린 환자의 치료에 유용하다.(Level B)
- The anticholinergic agents는 다음과 같은 약물들을 포함한다.
 - trihexyphenidyl, benztropine, biperiden, atropine, procyclidine, orphenadrine, scopolamine and ethopropazine.
- 대부분이 placebo controlled study가 아니고 validated outcome measures가 없는 retrospective study였다(Class III and IV).
- Predominantly generalized dystonia 31명의 환자를 대상으로 한 placebo-controlled double blind, crossover study에서 18주 동안의 치료로 71%의 환자가 호전을 보였다.(Class II).
 - 2.4 년의 follow-up 기간 동안 trihexyphenidyl을 하루 5-120 mg을 지속적으로 복용한 68%의 환자들 중 42%에서 지속적인 증상의 호전을 보고하였다.
 - Trihexyphenidyl은 study에 포함되었던 젊은 환자들(age range 9—32 years)에게 tolerable하였으며, 가장 흔한 2가지 side effect는 blurred vision과 dry mouth 였다.(Burke, 1986)

Anti-cholinergic Drugs

- 무작위로 IV atropine, benztropine, chlorpheniramine and normal saline을 투여한 second placebo-controlled trial 결과 focal dystonia에 대한 의미있는 호전을 보이지 않았다.(Class II) (Lang et al., 1982).
- Trihexyphenidyl 또는 ethopropazine로 치료 받은 환자를 대상으로 한 prospective, open-label study에서 23 children 중 61%, 52 adults 중 38%에서 호전을 보였다.
- 성인 환자의 절반 이상이 약물 부작용으로 치료를 중단한 반면 아이들은 심각한 부작용을 보이지 않았으며 성인보다 고용량의 치료도 가능하였다 (Fahn, 1983) (Class III)
- 다양한 anti-cholinergic agent를 이용한 open-label and retrospective reports는 이러한 결과를 confirm하였다(Marsden, 1984; Greene, 1988) (Class IV).

Anti-cholinergic Drugs

- anti-cholinergic agents에 대한 반응이 일관되지 못하기 때문에 cholinergic mechanism을 dystonia에 1차적으로 적용할 수 없지만 (Lang et al., 1982; Lang et al., 1983; Lang, 1982) 어떤 환자들은 anti-cholinergic therapy로 분명히 dystonic symptom이 호전된다(Greene et al., 1988)
- 증상 호전을 위해서는 high doses anti-cholinergic agent가 필요하지만 초기 치료시 최소 용량으로 시작하여 몇 주에서 몇 달에 걸쳐 서서히 증량해야 한다. 하루 3-4회로 분복 해야하며 효과가 서서히 나타나기 때문에 용량 조절은 1-2주에 걸쳐 서서히 해야 한다.
- 성인은 종종 부작용 때문에 고용량을 사용할 수 없으나 아이들은 고용량에 tolerable하며 나이를 먹어감에 따라 부작용 발생을 계속 감시해야 한다.

Anti-cholinergic Drugs

- Anti-cholinergics를 사용함에 있어서 가장 큰 장애물은 부작용 발생이 흔하다는 것이다.
- 부작용의 발생은 serum level과는 관련이 없고 나이와 큰 관련이 있다. (Fahn, 1983; Burke and Fahn, 1985).
- Peripheral side effect
 - Dry mouth, blurred vision, urinary retention
 - cholinesterase inhibitor(glycopyrrolate)를 사용함으로써 되돌릴 수 있다.
- Central side effect
 - memory loss, confusion and sedation, psychiatric disorders, chorea and insomnia 등
 - 용량을 제한하게 하는 요소
- 만약 한 종류의 anti-cholinergic agent에서 부작용이 발생하면 다른 종류로 바꾸어 투여하는 것이 가능하다
- Ethopropazine 은 다른 anti-cholinergic agent에 비해 peripheral side effect가 거의 없다.
- 만약 별다른 이득 없이 side effect가 발생한다면 약물을 중단해야 하며 withdrawal effect가 발생할 수 있기 때문에 서서히 감량하며 끊어야한다. (Fahn, 1983).

Dopaminergic Drugs

- Dopa-responsive dystonia에 levodopa를 사용하는 것은 etiologic treatment에 있어 필수이며 low dose 사용으로 빠르게 증상을 완전히 정상화시킬 수 있다.
- 다른 종류의 primary dystonia에 있어서도 carbidopa/levodopa 그리고 다른 dopamine agonist drug들이 유용할 수 있으나 아직 충분한 평가가 이루어지지 않았다.
 - 대부분의 evidence가 Class III-IV로 낮다.
- 초기 연구 결과들은 일관성이 없었다.
 - 어떤 open-label study는 이득이 있다고 제안하였고(Coleman, 1970; Fletcher et al., 1993)
 - 다른 보고들은 효과가 없거나 오히려 악화시킨다고 하였다. (Barrett et al., 1970; Mandell, 1970)

Dopaminergic Drugs

- 한 retrospective study에서 **dopamine agonist**로 치료 받은 41명의 dystonia 환자 중 약 **12%**에서 좋은 반응을 보였다.(Greene et al., 1988).
- **Direct dopamine agonist**인 bromocriptine, lisuride and apomorphine은 **그다지 반응이 좋지 않았다**. (Lang, 1988)
- Primary dystonia에 levodopa를 사용하는 것에 대한 아직 충분한 evidence는 없지만 tolerability가 좋고, test trial이 급속히 진행되고 있으며, dopa-responsive dystonia phenotype이 많아지고 있으므로(Nygaard et al., 1990; Bandmann et al., 1998b; Schneider et al., 2006) **primary generalized and focal dystonia 환자에게 경험적 치료로써 시도할 만하다**. (Albanese et al., 2006).
- Levodopa와 carbidopa combination 치료는 **low doses (50-100 mg per day)**로 시작하고 점차 증량하여 **maximum dose 600-1000 mg**까지 사용할 수 있다.
- Levodopa의 가장 흔한 adverse effect는 특히 치료 시작시 발생하는 **nausea**이며 이는 carbidopa를 첨가하여 치료한다.
- 만약 levodopa를 600 mg까지 올려 4주간 사용하여도 효과가 없으면 치료를 중단해야 한다. (Bandmann et al., 1998a).

Table 13.1 Oral medications useful for the treatment of dystonia.

Pharmacological agent	Efficacy and comment (level of evidence)	Side effects
<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Benztropine (Cogentin)</p> <p>Procyclidine (Kemadrin)</p> <p>Diphenhydramine (Benedryl)</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>May be effective in [redacted] dystonia (Class II, III, IV)</p> <p>[redacted]</p> <p>Requires slow upward titration</p>	<p>[redacted]</p> <p>May lead to dental caries</p> <p>[redacted]</p>
<p>[redacted]</p>	<p>Effective in [redacted] (Class III and IV)</p> <p>[redacted]</p> <p>Benefits limited by side effects; [redacted] baclofen minimally successful</p>	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted] (in those with spasticity associated)</p> <p>[redacted] on sudden discontinuation</p>

Pharmacological agent	Efficacy and comment (level of evidence)	Side effects
[REDACTED]	[REDACTED] (Class IV) Possibility for addiction Withdrawal effects on sudden discontinuation	Sedation Depression Confusion Dependence
[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] (Class IV) Test for levodopa response in young-onset generalized and focal dystonia to rule out DRD	Nausea (especially at initiation of therapy) [REDACTED] Rapid discontinuation possible
[REDACTED] Tizanidine (Zanaflex) Cyclobenzaprine (Flexoril)	[REDACTED] Side effects frequent (Class IV)	[REDACTED]
[REDACTED] Carbamazepine (Tegretol) Gabapentin (Neurontin)	[REDACTED]	Ataxia Sedation
Dopamine Depleting agents [REDACTED]	Benefit for dystonia (Class IV) Requires a very slow upward titration	Depression Dysphoria Parkinsonism

Table 13.1 (Continued)

Pharmacological agent	Efficacy and comment (level of evidence)	Side effects
<p>[Redacted]</p> <p><i>Atypical</i></p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted] (Class IV)</p> <p>[Redacted]</p> <p>and may cause [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>Atypical anti-psychotics:</p> <p>Sedation, orthostatic hypotension, metabolic syndrome, sudden death, seizures</p> <p>Clozapine: agranulocytosis (requires monitoring).</p> <p>Typical anti-psychotics possibility of tardive dyskinesia and the other adverse effects from this class of medications severely limits usefulness.</p>
<p>[Redacted]</p> <p>Typical</p> <p>Pimozide</p> <p>Haloperidol</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Dopamine Receptor Antagonists and Dopamine Depletion

- Dopamine receptor antagonists ([anti-psychotic agents](#))는 dystonia 치료제로서 [아직 충분히 연구되지는 않았다](#).
- 한 Open-label study에서 장기적으로 치료한 26명의 환자 중 35% 정도에서 좋은 결과를 보였다. (Greene et al., 1988).
- Pimozide(anti-cholinergic agent) and tetrabenazine 등과의 Combination therapy가 심한 axial or generalized dystonia환자에게 유용할 수 있다는 것이 open-label observational study에서 제시되기도 하였다. (Marsden et al., 1984).
- Haloperidol and phenothiazines을 포함한 다른 typical DA antagonist들도 일회성이긴 하지만 dystonia의 호전이 관찰되기도 하였다 (Lang, 1988), 하지만 controlled trials는 부족한 상태이다.
- Typical antipsychotics의 Side effect는 reversible drug-induced parkinsonism과 potentially permanent tardive dyskinesia 등이 있다.

Dopamine Receptor Antagonists and Dopamine Depletion

- Clozapine and quetiapine 을 포함한 **atypical antipsychotics**로 시행한 small number of open-label study(Thiel et al., 1994; Trugman et al., 1994; Burbaud et al., 1998; Karp et al., 1999; Hanagasi et al., 2004)들의 결과가 일관성을 보이진 않지만 **generalized dystonia, craniofacial dystonias and oromandibular dystonia**에 유용할 수 있다.
- Primary dystonia에 대한 효과는 case reports만 있다. (Reeves and Liberto, 2003)
- Clozapine은 side effect인 **agranulocytosis** 때문에 **blood monitoring**이 필요하지만 Quetiapine은 필요하지 않다.
- 다른 atypical anti-psychotics의 부작용
 - Sedation
 - Orthostatic hypotension
 - lowered seizure threshold
 - Metabolic syndrome (diabetes, dyslipidemia and hypertension, with associated obesity) (Shirzadi and Ghaemi, 2006).

Dopamine Receptor Antagonists and Dopamine Depletion

- **Tetrabenazine**은 vesicular monoamine transporter2(VMAT2)를 억제하고 dopamine receptor antagonist 역할을 하기 때문에 **dopamine**을 포함한 **monoamine** 수치를 떨어뜨린다. (Kenney et al., 2006).
- Tetrabenazine는 tardive dyskinesia, Tourette's syndrome and Huntington's disease 등 다양한 **hyperkinetic movement disorder**에 효과가 있다고 보고되고 있다.(HSG, 2006).
- Early case series and retrospective chart를 통해 tetrabenazine monotherapy 또는 combination therapy로 25%의 dystonia 환자에서 효과가 있음을 보고하였다.(Marsden et al., 1984; Greene et al., 1988; Jankovic and Beach, 1997; Paleacu et al., 2004).
- Randomized, placebo-controlled study cranial dystonia 환자 6명 중 4명에서 호전을 보였고 (Meige syndrome), 다른 form의 dystonia 6명 중 5명에서 호전을 보였다. (Jankovic, 1982).

Dopamine Receptor Antagonists and Dopamine Depletion

- 또 다른 retrospective chart study에서는 108명의 idiopathic dystonia 환자 중 64%에서 호전을 보였다. (Jankovic and Orman, 1988; Jankovic and Beach, 1997).
- 좀 더 최근의 retrospective chart review에서는 132명의 dystonia 환자중에서 67%가 tetrabenazine 50-75 mg의 치료로 중등도 이상의 호전을 보였으며, 44%의 환자에서는 그 효과가 3년 이상 지속되었다. (Kenney and Jankovic, 2006).
- Side effect가 종종 발생한다. : sedation, depression, parkinsonism, akathisia, nervousness and insomnia (Kenney et al., 2006; Kenney and Jankovic, 2006).
 - 따라서 아주 낮은 용량으로 시작하여 서서히 증량하여야 한다.

Benzodiazepine Drugs: Clonazepam

- Clonazepam은 benzodiazepine으로서 dystonia에 자주 이용되나 아직 controlled study가 이루어진 적이 없다.
- 한 retrospective study에서 하루 1.5-12 mg 용량으로 치료한 CD 환자의 21%가 호전을 보였다고 보고하였다. (Greene et al., 1988).
 - 특히 dystonic head tremor가 dominant한 CD 환자에서 유용하였다. (Hughes et al., 1991; Davis et al., 1995).
- Blepharospasm에도 효과가 있다는 Small case series의 보고도 있다. (Jankovic and Ford, 1983).
- Intravenous clonazepam은 dystonia에는 별로 효과가 좋지 않다고 보고되었다. (Povlsen and Pakkenberg, 1990).
- Myoclonic dystonia에도 유용하다는 보고도 있음. (Asmus and Gasser, 2004).
- 일반적인 starting dose는 저녁에 0.5 mg이다. 부작용을 관찰하며 서서히 증량하여야 하며 8 mg 까지 증량할 수 있다.
- Sedation, depression, confusion and dependence 등의 부작용이 발생할 수 있다.

Baclofen

- Baclofen은 pre-synaptic GABA-B receptor agonist로서 dystonia and spasticity 치료에 oral과 intrathecal route로 사용해 왔다.
- Retrospective study에서 약 20%의 dystonia 환자들이 좋은 결과를 보고하였다. (Greene et al., 1988)
- Primary generalized dystonia가 있는 아이들에 대한 case series에서는 16명 중 7명에서 호전이 있음을 보였다. (Greene and Fahn, 1992).
- 어린이 dystonia 환자에게 하루 40 to 180 mg 용량을 투여하였을 때 31명 중 14명에서 호전을 보인 보고도 있었다. (Greene, 1992).
- Cranial dystonia와 blepharospasm에 대해서는 처음에는 60명 중 28명에서 효과가 있었으나 부작용으로 인해 11명만이 치료를 계속할 수 있었다. (Greene, 1992).
- Cervical dystonia에서는 하루 25-200 mg을 투여하여 약 11%에서만 좋은 반응을 보여 그 효과가 미미하였다. (Greene, 1992).
- Baclofen은 적은 용량(5 mg three times a day)으로 시작하여 1주일 간격으로 서서히 증량하여야 한다.
- Baclofen의 가장 흔한 부작용은 dizziness, sedation, nausea and urinary symptoms이다.
- Confusion, hallucinations and paranoia도 보고되긴 하였지만 아주 드물다.
- Baclofen을 갑자기 중단하면 psychosis or seizures or 갑작스런 dystonia의 증가 등의 금단 증상이 발생할 수 있다.

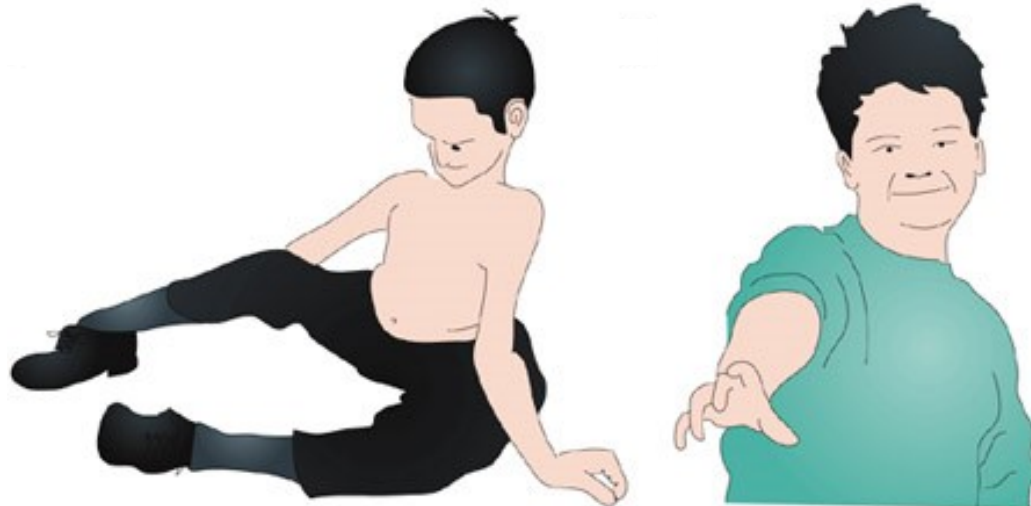
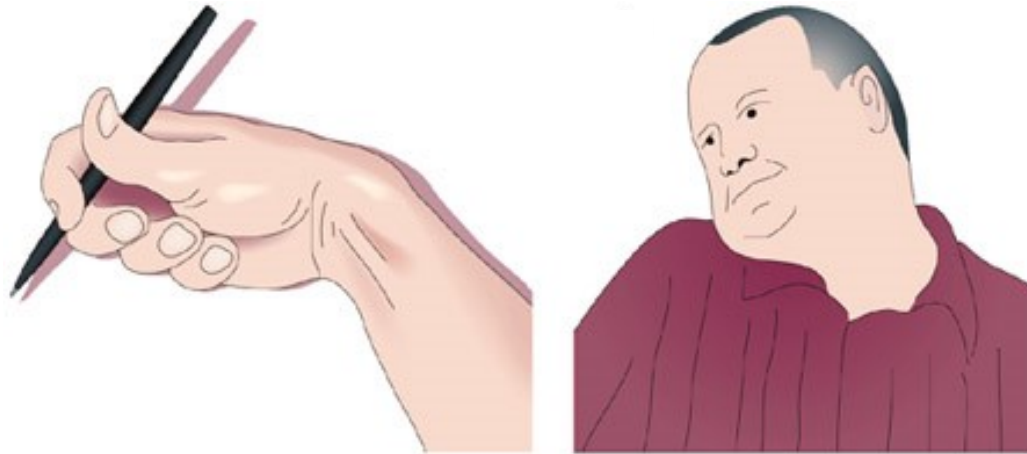
Baclofen

- Oral administration과는 다르게 infusion pump로 주입하는 intrathecal administration of baclofen (ITB)은 높은 spinal fluid level을 유지할 수 있고 lower thecal sac에 가장 높은 농도를 유지할 수 있다. (Kroin, 1993).
- 이론적으로 이 치료 방법은 **central side effect**를 줄일 수 있다.
- ITB 는 spasticity와 spasticity와 연관된 dystonia의 치료에 효과적임이 보고되어 왔다. (Meythaler et al., 1999).
- **Primary generalized or focal dystonia**의 치료로서의 유용성은 아직 확립되지 않았으며 여러 상충되는 case report들이 있다. (Narayan et al., 1991; Ford et al., 1996; Diederich et al., 1997; Walker et al., 2000; Jaffe and Nienstedt, 2001).
- Intrathecal baclofen은 surgical complication과 pump의 malfunction으로 인한 **sudden withdrawal** 등 여러 심각한 합병증이 발생할 가능성이 있다. (Santiago-Palma et al., 2004; Vender et al., 2006).
- ITB를 primary dystonia의 치료로는 선택하지 않는다.

Other Treatments

- Lidocaine의 Local injection은 focal dystonia를 일시적으로 호전시킬 수 있다. (Jacome, 1988; Mubaidin, 2000; Yoshida et al., 2002).
- Mexiletine
 - lidocaine 유도체로서 cardiac ventricular arrhythmia의 치료에 사용되었다
 - Open-label trial로 cervical and generalized dystonia 환자의 치료로 하루 복용량 450-1200 mg을 사용한 결과 보고가 있다. (Ohara et al., 1997; Ohara et al., 1998; Lucetti et al., 2000).
 - 결과는 좋았으나 아직 published된 controlled trial은 없다.
 - Mexiletine은 tolerable 하며, 가장 흔한 부작용은 upper GI symptoms, dizziness, ataxia and dysarthria이다.
- 그 외 다른 치료 법으로 1회성의 보고들이 있다.
 - tizanidine, cyclobenzaprine, orphenadrine and methocarbamol과 같은 muscle relaxant들이 dystonia를 호전시킨다는 보고가 있지만 evidence가 부족하다. (Lang and Riley, 1992).
 - carbamazepine (Geller et al., 1976; Garg, 1982), topiramate (Papapetropoulos and Singer, 2006) and gabapentin과 같은 anti-convulsant들은 paroxysmal dyskinesia에 유용하지만 primary dystonia에 대해서는 적절한 study가 이루어지지 않았다.
 - Riluzole은 small open trial을 통해 cervical dystonia 환자에게 유용함을 증명하였다. (Muller et al., 2002).

TREATMENT GUIDELINES FOR DYSTONIA



Generalized Dystonia

- Generalized dystonia가 있는 어린이의 **first line treatment**는 **oral medication**이다.
- **Carbidopa**를 첨가한 **Levodopa**가 **first drug**으로 추천되며 **1000mg**까지 사용할 수 있다.
- Levodopa에 반응이 매우 좋으면 **dopa-responsive dystonia**로 진단할 수 있고 다른 치료는 필요없다.
- **Levodopa**로 실패한 경우 **oral anti-cholinergic agent**를 사용한다.
- **Anti-cholinergic agent**는 **high dose**에서 효과가 좋으며 어린이는 **tolerable**하다.
- 만약 **anti-cholinergics**로 효과가 부족하면 **tetrabenazine(if available), baclofen or clonazepam**과의 복합치료도 유용하다.

Generalized Dystonia

- 재활치료는 아직 연구결과가 확립되어있지 않지만 약물치료와의 병용은 유용하다
- Muscle contracture를 방지하고 prosthetic device를 최적화하고 효율성을 검사함으로써 물리치료와 작업치료는 환자의 management에 있어서 아주 중요 역할을 한다.
- Botulinum toxin과 deep brain stimulation surgery는 다음장에서 언급되며 약물치료에 실패한 경우 second line 치료로서 유용성이 있다.

Focal Dystonia

- Focal and segmental dystonia는 전형적으로 성인에서 발생한다.
- 대부분의 focal dystonia의 treatment of choice는 botulinum toxin이다.
- 하지만 oral medication이 유용한 경우가 있다.
 - botulinum toxin의 indication이 아닌 경우
 - botulinum toxin이 효과가 없거나
 - botulinum toxin의 효과를 높이거나 다음 injection까지의 interval을 늘리기 위해
- Oral medication의 한계는 대부분 성인에서 tolerability의 부족때문이다.

Focal Dystonia

- 재활치료는 **range of motion**과 **flexibility** 유지를 위한 보조치료로서 유용하다.
 - foot dystonia환자에서 특별히 고안된 신발이나 ankle-foot orthotic은 sensory “trick.”의 측면에서 유리하다.
 - writer’s cramp환자에서 두꺼운 펜이나 special grip은 기능을 향상시켜준다.
- Constraint therapy, sensorimotor retraining and sensory training 등의 technique도 고려해 볼 수 있으며 **잘 훈련 받은 치료사와 의사에 의해** 시행되어야 한다.

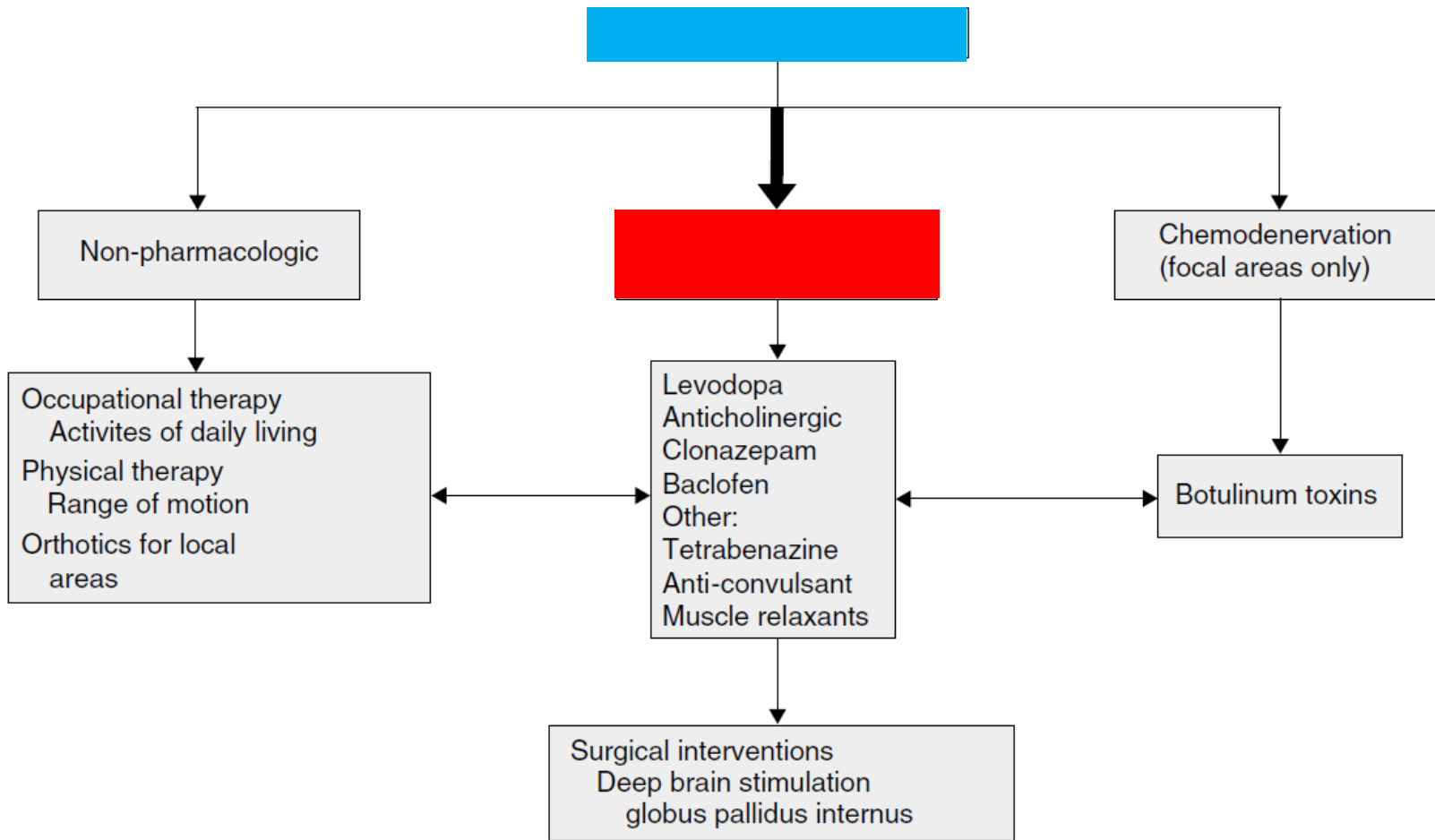


Figure 13.1 Guidelines for treatment of generalized dystonia. The thick arrow indicates the primary treatment option. The therapies indicated should be modified to the specific patient.

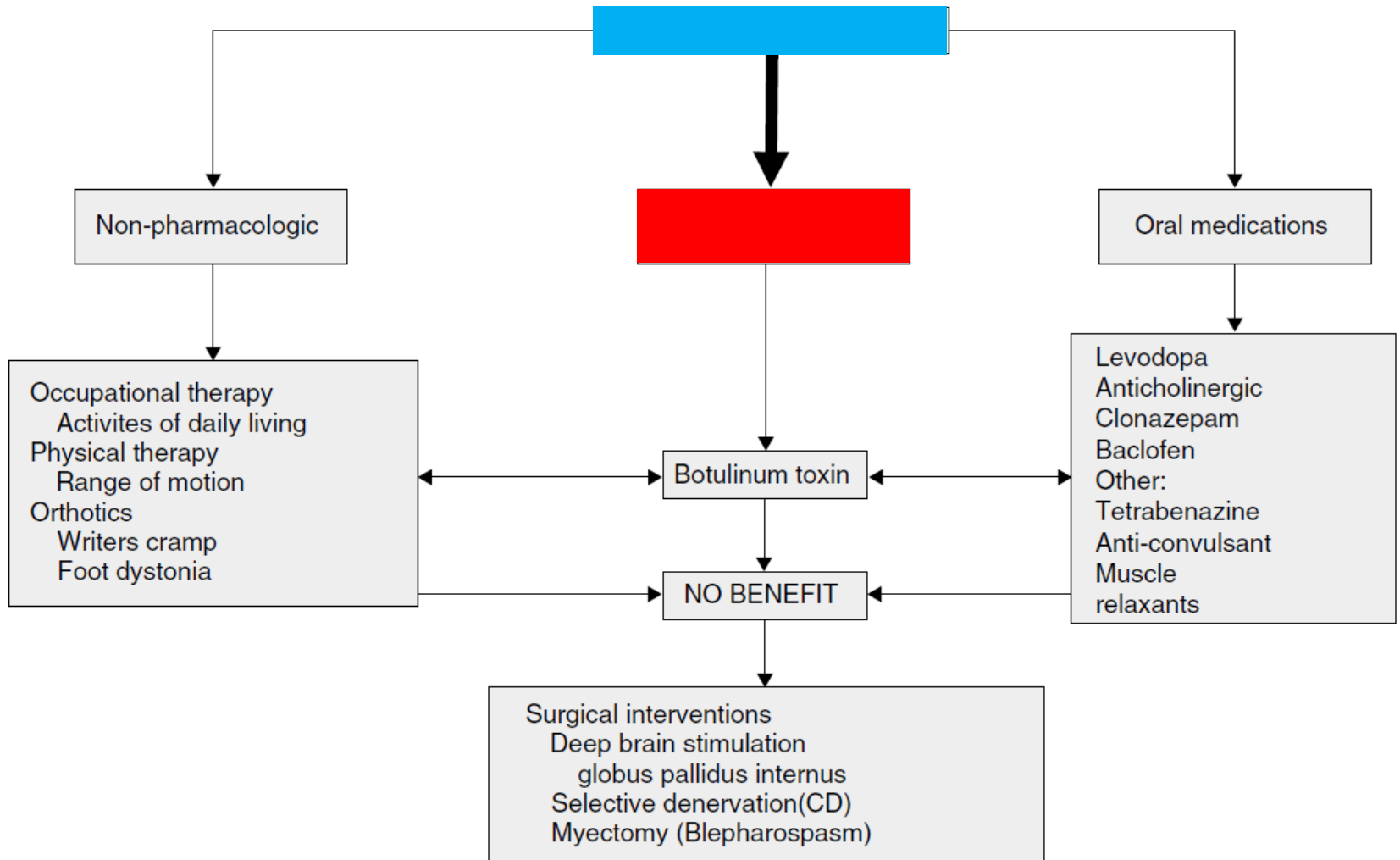


Figure 13.2 Guidelines for treatment of focal and segmental dystonia. The thick arrow indicates the primary treatment option. The therapies indicated should be modified to the specific patient.

Summary

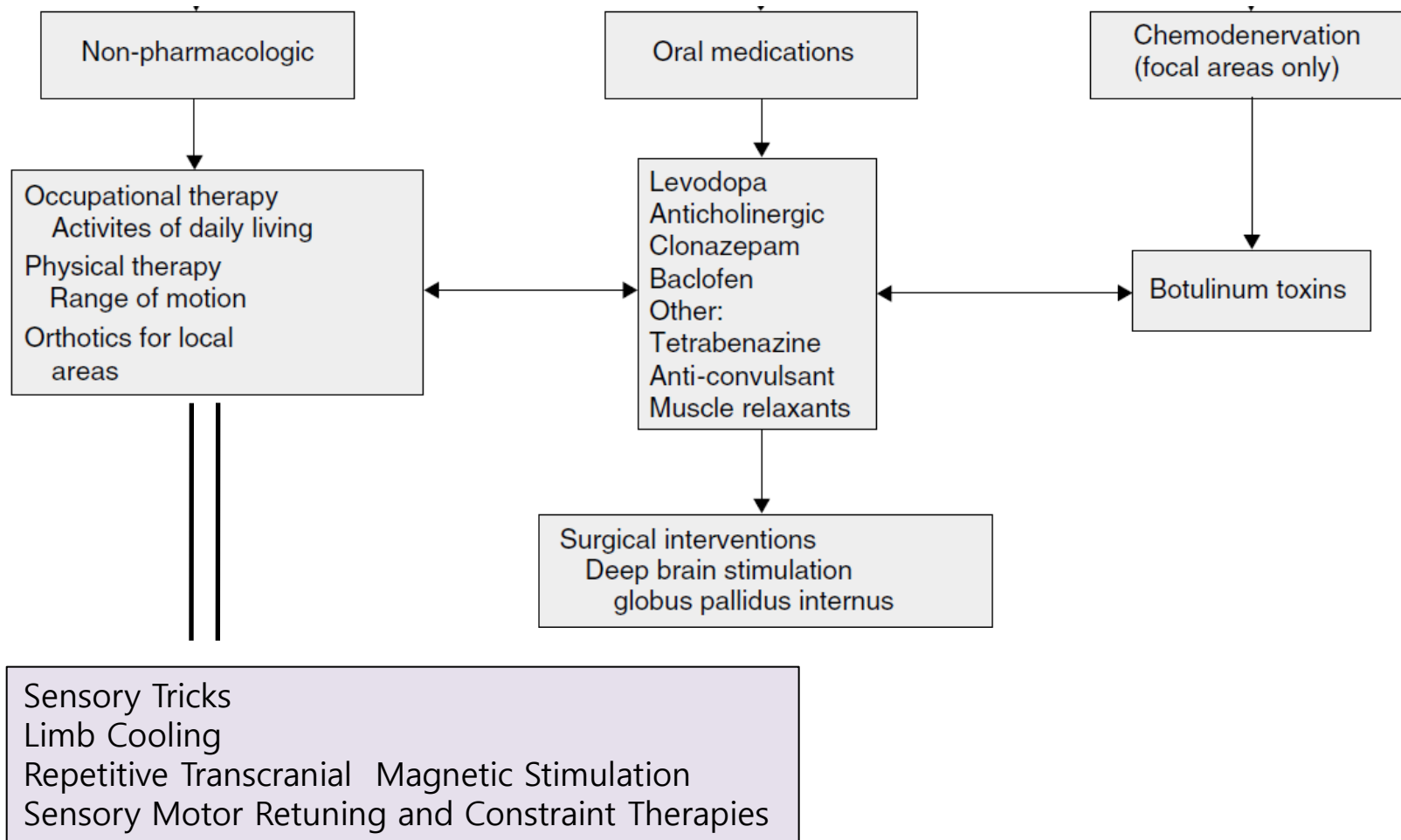


Table 13.1 Oral medications useful for the treatment of dystonia.

Pharmacological agent	Efficacy and comment (level of evidence)	Side effects
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Benztropine (Cogentin)</p> <p>Procyclidine (Kemadrin)</p> <p>Diphenhydramine (Benedryl)</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>May be effective in [Redacted] dystonia (Class II, III, IV)</p> <p>[Redacted]</p> <p>Requires slow upward titration</p>	<p>[Redacted]</p> <p>May lead to dental caries</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>Effective in [Redacted] (Class III and IV)</p> <p>[Redacted]</p> <p>Benefits limited by side effects; [Redacted] baclofen minimally successful</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted] (in those with spasticity associated)</p> <p>[Redacted] on sudden discontinuation</p>

Pharmacological agent	Efficacy and comment (level of evidence)	Side effects
[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>(Class IV)</p> <p>Possibility for addiction</p> <p>Withdrawal effects on sudden discontinuation</p>	<p>Sedation</p> <p>Depression</p> <p>Confusion</p> <p>Dependence</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>(Class IV)</p> <p>Test for levodopa response in young-onset generalized and focal dystonia to rule out DRD</p>	<p>Nausea (especially at initiation of therapy)</p> <p>[Redacted]</p> <p>Rapid discontinuation possible</p>
<p>[Redacted]</p> <p>Tizanidine (Zanaflex)</p> <p>Cyclobenzaprine (Flexoril)</p>	<p>[Redacted]</p> <p>Side effects frequent (Class IV)</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>Carbamazepine (Tegretol)</p> <p>Gabapentin (Neurontin)</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>Ataxia</p> <p>Sedation</p>
<p>Dopamine Depleting agents</p> <p>[Redacted]</p>	<p>Benefit for dystonia (Class IV)</p> <p>Requires a very slow upward titration</p>	<p>Depression</p> <p>Dysphoria</p> <p>Parkinsonism</p>

Table 13.1 (Continued)

Pharmacological agent	Efficacy and comment (level of evidence)	Side effects
<p>[Redacted]</p> <p><i>Atypical</i></p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted] (Class IV)</p> <p>[Redacted]</p> <p>and may cause [Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>Atypical anti-psychotics:</p> <p>Sedation, orthostatic hypotension, metabolic syndrome, sudden death, seizures</p> <p>[Redacted] (requires monitoring).</p> <p>Typical anti-psychotics possibility of tardive dyskinesia and the other adverse effects from this class of medications severely limits usefulness.</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>Typical</p> <p>Pimozide</p> <p>Haloperidol</p>		