



Gdański Uniwersytet Medyczny

Małgorzata Tyślerowicz

**Ocena skuteczności leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową
pod kontrolą USG**

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek

Gdańsk 2023

*Składam serdeczne podziękowania
mojemu Promotorowi Panu Prof. dr hab. n. med. Jarosławowi Sławkowi za opiekę
merytoryczną oraz nieocenioną pomoc przy tworzeniu niniejszej pracy.*

Spis treści

Używane skróty	3
I. Wstęp.....	4
1. Definicja dystonii szyjnej	4
2. Epidemiologia dystonii szyjnej	4
3. Obraz kliniczny dystonii szyjnej	4
4. Przebieg choroby	5
5. Leczenie dystonii szyjnej.....	5
6. Metody monitorowania iniekcji BoNT w dystonii szyjnej	6
7. Czynniki wpływające na skuteczność leczenia dystonii szyjnej	7
II. Cele pracy	9
III. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy	10
IV. Materiał i metody	11
V. Omówienie publikacji.....	14
VI. Wnioski.....	22
VII. Bibliografia	23
VIII. Streszczenie pracy	30
IX. Summary in English.....	33
X. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej	37

Używane skróty

AL – ang. anatomical landmarks, punkty anatomiczne

BoNT – ang. Botulinum neurotoxin, neurotoksyna botulinowa

BoNT-A - ang. Botulinum neurotoxin A, neurotoksyna botulinowa typu A

CDQ-24 - Craniocervical Dystonia Questionnaire

CGI-I - Clinical Global Impression– Improvement score

DS - dystonia szyjna

EMG - elektromiografia

MEiN – Ministerstwo Edukacji i Nauki

m. m-o-s - mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy

MMN- ang. multifocal motor neuropathy, wielogniskowa neuropatia ruchowa

MSA- ang. multiple system atrophy, zanik wieloukładowy

NBIA- ang. neurodegeneration with iron accumulation, neurodegeneracja z akumulacją żelaza w mózgu

NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia

PSP- ang. progressive supranuclear palsy, postępujące porażenie nadjądrowe

SSRI - selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny

TWSTRS - Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

USG – ultrasonografia

WWCOiT - Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

I. Wstęp

1. Definicja dystonii szyjnej

Dystonia szyjna (DS) należy do zaburzeń ruchowych i charakteryzuje się występowaniem niezależnych od woli okresowych lub też utrwalonych skurczów mięśni, które doprowadzają do nieprawidłowego ustawienia głowy i/lub szyi. W znacznej części przypadków, bo aż w 67-75%, objawom ruchowym towarzyszy ból [1]. DS często współistnieje ze stanami lękowo-depresyjnymi [2], wpływa na życie zawodowe, stygmatyzuje społecznie obniżając istotnie jakość życia [3,4,5].

2. Epidemiologia dystonii szyjnej

DS jest najczęstszą dystonią ogniskową o późnym początku i jak pokazują meta-analizy jej częstość występowania wynosi 4.98 przypadków na 100 000 mieszkańców, aczkolwiek obserwowana jest znacząca zmienność w zależności od szerokości geograficznej (np. w Japonii 2.52 podczas gdy w Europie 6.71) [6].

3. Obraz kliniczny dystonii szyjnej

Niezależne od woli skurcze mięśni mogą doprowadzić do zmiany położenia głowy i/lub szyi w trzech płaszczyznach: w płaszczyźnie poprzecznej, czołowej i strzałkowej. W przeszłości rozpoznawano 4 typy dystonii: o charakterze skrętu szyi (torticollis), pochylenia do boku (laterocollis), do tyłu (retrocollis) lub do przodu (anterocollis), z czego ponad 50% stanowiła DS o charakterze skrętu, 10-15% o charakterze pochylenia do boku lub tyłu i najmniejszy procent stanowiły przypadki z pochyleniem do przodu [7]. W 2009 r. Reichel i wsp. [8] przedstawili koncepcję Col-Cap, która powstała w oparciu o anatomię czynnościową oraz wyniki badań obrazowych, na podstawie których wyróżniono zmianę położenia głowy (poziom powyżej C2) lub szyi (poziom poniżej C2). Na podstawie tej koncepcji zaproponowano rozpoznawanie 8 podstawowych typów DS z uwzględnieniem oddzielnie ruchów głowy (-caput) oraz szyi (-collis): torticaput, torticollis, laterocaput, laterocollis, anterocaput, anterocollis, retrocaput oraz retrocollis) oraz 3 dodatkowych związanych z jednoczesną zmianą położenia głowy i szyi w jednej płaszczyźnie, ale w 2 różnych kierunkach (ang. lateral shift, anterior sagittal shift oraz posterior sagittal shift) [9,10]. Wieloośrodkowe badanie

[11] wykazało, że czyste postaci DS (zmiana położenia głowy i/lub szyi w jednej płaszczyźnie) stanowią jedynie 16.3%, podczas gdy przeważają kombinacje różnych podtypów (83.7%), wśród których najczęściej występuje torticaput (49%) i laterocaput (16.7%). Dodatkowo DS może towarzyszyć drżenie, które obserwuje się u 14-71% pacjentów [12]. Drżenie może mieć charakter potakiwania, przeczenia lub też może mieć charakter mieszany. Charakterystyczną cechą dystonii są triki dotykowe hamujące ruch dystoniczny. Występują one u 70% pacjentów i mogą mieć różnorodny charakter, najczęściej jest to dotknięcie ręką brody lub policzka. Takie czynniki jak stres emocjonalny, zmęczenie czy wysiłek fizyczny nasilają zazwyczaj ruchy dystoniczne, podczas gdy relaks czy odpoczynek redukuje ich nasilenie [13].

4. Przebieg choroby

Objawy choroby mogą pojawić się nagle lub też mieć powolny, postępujący charakter. U 30% pacjentów zakres ruchów dystonicznych rozszerza się i obejmuje mięśnie sąsiadujące przechodząc w dystonię segmentalną. W przebiegu dystonii w wyniku nieprawidłowego ustawienia głowy i/lub szyi, przerostu nadaktywnych mięśni u 18-41.2% pacjentów dochodzi do występowania przedwczesnych zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa, dyskopatii czy też mielopatii szyjnej [14]. Spontaniczne remisje występują u 10-15% pacjentów, zazwyczaj tylko na pewien okres [15,16] i mogą być wyzwolone leczeniem neurotoksyną botulinową (BoNT) [17].

5. Leczenie dystonii szyjnej

Iniekcje BoNT są uznawane za leczenie z wyboru w DS. BoNT jest enzymem, który po podaniu do mięśnia (lub innej docelowej tkanki) wiąże się ze specyficznym receptorem SV2C na wewnętrznej powierzchni pęcherzyka synaptycznego, uwalniającego acetylocholinę do szczeliny synaptycznej i tym samym blokuje przekaznictwo cholinergiczne zarówno w płytce motorycznej mięśni szkieletowych, jak i w zazwojowych włóknach autonomicznych [18,19]. W komercyjnym użyciu dostępne są dwa serotypy: A i B. W Polsce dostępne są następujące preparaty: onabotulinumtoxinA (Botox), incobotulinumtoxinA (Xeomin) oraz abobotulinumtoxinA (Dysport). Skuteczność tej terapii została zauważona już w 1985 r. [20] oraz potwierdzona przez liczne randomizowane, kontrolowane placebo badania [21,22,23,24,25,26]. Iniekcje BoNT zmniejszają nasilenie objawów dystonii oraz towarzyszący jej ból. Jedno z badań

przeprowadzone na grupie 233 pacjentów wykazało poprawę o 9.9 lub 10.9 punktów (w zależności od dawki) w skali Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) w 4-tym tygodniu po podaniu leku, podczas gdy w grupie otrzymującej placebo poprawa wyniosła 2.2 punktu [26]. Pozytywny wpływ na jakość życia również został potwierdzony w badaniach poprzez ocenę w różnych skalach, np. przy użyciu kwestionariusza Short-form 36 [27,28,29] czy też Europejskiego Kwestionariusza Dystonii [27,28]. Leczenie BoNT może być związane z wystąpieniem objawów niepożądanych takich jak opadanie głowy, ból w miejscu iniekcji, zaburzenia połykania czy też suchość w ustach [21].

6. Metody monitorowania iniekcji BoNT w dystonii szyjnej

BoNT można podawać opierając się jedynie na palpacji mięśni oraz wykonując iniekcje według punktów anatomicznych (ang. anatomical landmarks, AL) bądź też można wykorzystać metody monitorujące takie jak np. elektromiografia (EMG) lub ultrasonografia (USG). Użycie EMG służy głównie do oceny aktywności mięśni i wyboru mięśni do iniekcji na jej podstawie. Użycie jedynie punktów anatomicznych do lokalizacji mięśni może być obciążone znacznym odsetkiem błędnych podań do sąsiednich mięśni, tak jak to wykazało jedno z badań (83% trafność w przypadku wyboru mięśnia mostkowo-obojęzycowo-sutkowego (m. m-o-s), ale jedynie 47% w przypadku głębiej położonego mięśnia dźwigacza łopatki) [30]. Użyteczność zastosowania EMG w porównaniu z wyborem mięśni w oparciu jedynie o punkty anatomiczne wykazały randomizowane, zaślepione badania, gdzie w grupie z kontrolowanym podaniem leku uzyskiwano wyraźnie lepsze wyniki mierzone w skali TWRSTS [31] lub skali Jankovica [32]. Z drugiej strony niektóre badania nie potwierdzają przewagi stosowania EMG [33]. Należy zaznaczyć, że aktywność mięśniowa w badaniu EMG może być myląca z uwagi na aktywność także w mięśniach kompensujących ruch dystoniczny. Użycie USG jako metody kontroli podania toksyny botulinowej podlega nieustannej dyskusji, a jej potencjalne znaczenie zostało szeroko przedstawione w literaturze [34], przy czym brak jest randomizowanych, kontrolowanych badań potwierdzających jednoznacznie skuteczność tej metody dla poprawienia efektów leczenia w DS. Badania przeprowadzone na preparatach pośmiertnych (ang. cadaver studies) wskazują, że wykorzystanie USG zwiększa precyzję podania do mięśni niezależnie od głębokości ich położenia do 88.2% w porównaniu z 48% w grupie bez użycia USG [35], a w innym

badaniu odpowiednio do 97.2% w porównaniu z 62.5% [36]. Wydaje się, że iniekcje pod kontrolą USG powinny dać również powtarzalność wyników leczenia BoNT oraz zwiększyć bezpieczeństwo poprzez możliwość uniknięcia uszkodzenia sąsiadujących struktur (naczynia, nerwy). Jedno z badań wskazuje na możliwość zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych jak np. dysfagia z 34.7% (podanie pod kontrolą EMG) do 0% (z kontrolą USG) [37]. Większość dostępnych badań z użyciem USG dotyczy prezentacji pojedynczych przypadków lub też przedstawia małe grupy chorych i dotyczy głównie iniekcji do mięśni głębokich szyi [38,39,40,41]. W ostatnim czasie przedstawiono wyniki badania porównującego skuteczność leczenia przy użyciu USG na większej grupie pacjentów, które nie wykazało zwiększenia przewagi użycia USG jako metody monitorującej podanie BoNT [42], jednak grupy poddane ocenie nie były jednorodnie pod względem typów dystonii, wyboru mięśni do iniekcji czy nawet rodzaju i dawki toksyny botulinowej, co w istotny sposób mogło wpłynąć na wyniki. Z uwagi na heterogenność obrazu klinicznego DS istotną trudność sprawia porównywanie grup chorych. Trudne jest także stworzenie modelu, który w przekonujący sposób oceniałby skuteczność leczenia. Dodatkowo, skuteczność mierzona znamionym statystycznie w stosunku do placebo efektem poprawy w dostępnych tylko 2 skalach (TWSTRS, Tsui) nie zawsze przekłada się na poprawę jakości życia i tzw. klinicznie istotny efekt poprawy. W końcu także stosowane dotychczas skale powstały przed koncepcją Col-Cap, która w istotny sposób zmieniła paradygmat leczenia DS.

7. Czynniki wpływające na skuteczność leczenia dystonii szyjnej

Liczba pacjentów odpowiadających na terapię BoNT w poszczególnych badaniach jest różna w zależności od metodologii oceny skuteczności leczenia oraz przyjętych kryteriów oceny. Zidentyfikowano czynniki związane z dobrą odpowiedzią na leczenie, takie jak typ dystonii (pochylenie do boku), młody wiek początku choroby (do 40 r.ż.), brak drżenia czy brak terapii współistniejącej [43]. Z kolei brak odpowiedzi na terapię może być związany ze zbyt niską dawką BoNT, nieodpowiednim wyborem mięśni do iniekcji, trudnym typem dystonii (formy z pochyleniem do przodu, mieszane postaci i wzorce, postaci z aktywnością mięśni położonych głęboko w ryzykownych anatomicznie okolicach jak np. m. długi szyi) lub po prostu nieprawidłowym rozpoznaniem choroby [44]. Średnio ok. 30% (19-46%) pacjentów rezygnuje z kontynuacji terapii z różnych względów [45,46,47,48,49]. U części chorych może

dochodzić także do wyczerpania się z czasem efektu działania BoNT z powodu powstania przeciwciał neutralizujących. Do najbardziej jednak istotnych przyczyn niepowodzeń w leczeniu należy zaliczyć nieprawidłowe rozpoznanie wzorca DS, zły wybór mięśni oraz sposób podania leku (AL, EMG, USG), który nie doprowadza do wyłączenia aktywności kluczowych mięśni.

II. Cele pracy

1. Analiza czynników, które wpływają na skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową ze szczególnym uwzględnieniem koncepcji Col-Cap oraz czynników pozaruchowych oraz wskazanie działań mogących zwiększyć skuteczność leczenia dystonii szyjnej toksyną botulinową.
2. Ocena czy użycie USG jako metody kontroli podania toksyny botulinowej wpływa na skuteczność leczenia dystonii szyjnej w porównaniu z iniekcjami wykonywanymi według punktów anatomicznych.
3. Wskazanie na przykładzie mięśni trudno dostępnych możliwości dotarcia do nich właśnie z użyciem technik monitorujących.

III. Wykaz publikacji wchodzących w skład rozprawy

1. [Tyślerowicz M](#), Kiedrzyńska W, Adamkiewicz B, Jost W.H, Sławek J. [Cervical dystonia - improving the effectiveness of botulinum toxin therapy.](#) *Neurol. Neurochir. Pol.* 2020, 54, 232–242.
DOI:10.5603/PJNNS.a2020.0021
Impact Factor: **1.621**; Punktacja MEiN: **100 pkt**
2. [Tyślerowicz M](#), Dulski J, Gawryluk J, Sławek J . [Does Ultrasound Guidance Improve the Effectiveness of Neurotoxin Injections in Patients with Cervical Dystonia? \(A Prospective, Partially-Blinded, Clinical Study\)](#), *Toxins* (Basel). 2022 Sep 28;14(10):674.
DOI: 10.3390/toxins14100674.PMID: 36287943
Impact Factor: **5.075**; Punktacja MEiN **100 pkt**
3. [Tyślerowicz M](#), Jost W.H. [Injection into the Longus Colli Muscle via the Thyroid Gland.](#) *Tremor Other Hyperkinet. Mov.* 2019, 9, 718,
DOI: 10.5334/tohm.489
Punktacja MEiN: **20 pkt**

Sumaryczny współczynnik Impact Factor: **6,696**

Sumaryczna punktacja MEiN: **220 pkt**

IV. Materiał i metody

Praca nr 1

W oparciu o publikacje dostępne w medycznej bazie danych PubMed dokonano szczegółowej analizy czynników mogących wpływać na skuteczność leczenia DS za pomocą BoNT, przedstawiono wyniki badań naukowych, meta-analiz oraz opinie ekspertów związane z ww. problematyką. Powyższy materiał uzupełniono spostrzeżeniami wynikającymi z własnych obserwacji i doświadczeń. Łączna analiza powyższych danych pozwoliła na przedstawienie wszystkich czynników mogących wpływać na efektywność leczenia oraz wskazanie działań mogących zwiększyć skuteczność leczenia i stanowiła przesłankę do podjęcia kolejnej pracy o charakterze badawczym.

Praca nr 2

Do grupy badawczej zostało zakwalifikowanych 35 pacjentów (12 mężczyzn, 23 kobiety; średni wiek 52.49 ± 10.05 lat, u których rozpoznano idiopatyczną DS. Uczestnicy badania byli leczeni w Oddziale Neurologii Wojewódzkiego Wielospecjalistycznego Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi (WWCOiT) w ramach Programu lekowego „Leczenie dystonii ogniskowych i połowiczego kurczu twarzy toksyną botulinową” refundowanego w ramach środków publicznych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ).

Do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy spełnili następujące kryteria włączenia: ukończyli 18 r. ż. oraz uzyskiwali stabilną poprawę po wcześniejszym leczeniu BoNT-A. Badanie zaprojektowano jako badanie prospektywne, w którym każdy z pacjentów poddany był leczeniu BoNT-A w dwóch sesjach: pierwszej, gdzie iniekcje wykonywano według AL oraz drugiej, z użyciem USG. Czas reiniekcji uzależniony był od stanu pacjenta i powrotu do stanu wyjściowego sprzed poprzedniej iniekcji (ta sama liczba punktów w zastosowanych skalach). Minimalny okres odstępu pomiędzy sesjami wynosił 12 tyg. Przed iniekcjami pacjenci byli badani przez lekarza doświadczonego w zakresie terapii DS oraz jej monitorowania (EMG, USG). Typ dystonii określano według koncepcji Col-Cap. Wybór mięśni do iniekcji, rodzaj toksyny botulinowej, jej całkowita dawka, dystrybucja na poszczególne mięśnie były takie same w każdej sesji. Stan pacjentów przed każdą sesją oraz 4 tyg. po podaniu BoNT-A był rejestrowany kamerą

wideo według wcześniej ustalonego dla potrzeb badania protokołu. Do kontroli podania BoNT-A użyto aparatu USG Hitachi Arietta 50 z sondą liniową 6-13 MHz używając metody wykonania iniekcji „out of plane”. W czasie pierwszej sesji dokonywano iniekcji według następujących punktów anatomicznych: m. m-o-s w 1/3 jego górnej części (głębokość iniekcji około 1 cm); m. czworoboczny w miejscu na granicy szyi i barku (głębokość iniekcji około 1 cm); m. płatowaty głowy na poziomie C2 wzdłuż linii łączącej C7 z wyrostkiem sutkowatym (głębokość iniekcji około 1 cm); m. dźwigacz łopatki na poziomie C7, około 1 cm do przodu od miejsca iniekcji m. czworobocznego (głębokość iniekcji około 1 cm); m. pochyły środkowy na poziomie C7 około 2 cm do przodu od miejsca iniekcji m. czworobocznego (głębokość iniekcji około 1 cm); m. półkolcowy głowy na poziomie C2, 2 cm bocznie w stosunku do linii kręgosłupa (głębokość iniekcji około 2 cm); m. półkolcowy szyi na poziomie C5 w części tylnej szyi, około 2 cm bocznie od linii kręgosłupa (głębokość iniekcji około 2,5 cm); m. skośny dolny głowy na poziomie C2, 2 cm bocznie w stosunku do kręgosłupa (głębokość iniekcji około 3 cm). Iniekcji mięśni przy użyciu USG dokonywano w tych samych punktach różnicując głębokość iniekcji w zależności od warunków anatomicznych i uzyskanego obrazu w USG.

Wszyscy pacjenci byli badani i oceniani przed każdą sesją oraz 4 tyg. po każdej z nich (szczyt działania leku) przez lekarza wykonującego iniekcje przy użyciu następujących skal: TWSTRS (obejmującej całkowitą punktację oraz punktację w każdej z podskal oceniających nasilenie, niesprawność oraz ból) oraz zmodyfikowanej skali Tsui (Tsui-modified score) określającej nasilenie dystonii.

Jakość życia oceniana była przy użyciu Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) przez samych pacjentów przed każdą z sesji i 4 tyg. po każdej z nich. Dodatkowo ogólne wrażenie efektywności leczenia było mierzone skalą Clinical Global Impression– Improvement (CGI-I) score 4 tyg. po wykonanych iniekcjach zarówno przez lekarza prowadzącego, pacjenta jak również dwóch „zaślepionych” badaczy.

„Zaślepieni” badacze (również z doświadczeniem w leczeniu DS za pomocą iniekcji BoNT) oceniali skuteczność podania na podstawie przesłanych filmów przedstawiających pacjentów według tego samego protokołu.

W pracy oceniano także częstość występowania działań niepożądanych takich jak zaburzenia połykania, ból mięśni w miejscu iniekcji, opadanie głowy oraz innych, które były zgłaszane przez pacjentów.

Opracowanie statystyczne wyników zostało wykonane z użyciem

oprogramowania GraphPad Prism 9 oraz Statistica 13 (Statsoft, Tulsa, USA). W przypadku zmiennych ciągłych do przedstawienia miar tendencji centralnej wykorzystano średnią arytmetyczną, do przedstawienia miar rozproszenia odchylenie standardowe oraz wartości minimalne i maksymalne. Testowanie statystyczne poprzedzone zostało analizą rozkładu zmiennych z użyciem testu Shapiro-Wilka. Test t-Studenta w modyfikacji Welcha lub test U Manna-Whitneya został wykorzystany do określenia istotności różnic między badanymi grupami. Do oceny zmienności badanych parametrów w czasie wykorzystano uogólniony model liniowy. Ocena korelacji została dokonana w oparciu o macierze korelacji i współczynnik korelacji Spearmana. Za poziom istotności statystycznej dla wszystkich analiz przyjęto $p < 0,05$. Wykresy wykonano w programach Microsoft Excel i Statistica 13.

Praca nr 3

Przedstawiono przypadek pacjentki Oddziału Neurologii WWCOiT w Łodzi, która prezentowała rzadko spotykany wzorzec DS o charakterze anterior sagittal shift, który wymagał podania BoNT-A w mięśnie głębokie szyi. U pacjentki wykonano rzadko wykonywaną iniekcję do m. długiego szyi wykorzystując drogę przyśrodkową, wymagającą przejścia przez tarczykę przy użyciu jednocześnie dwóch metod kontroli, zarówno EMG jak i USG. Cały proces podania BoNT-A został zarejestrowany przy użyciu kamery, dodatkowo zarejestrowano aktywność mięśnia w badaniu EMG oraz drogę podania przy użyciu aparatu USG. Efekt leczenia został udokumentowany na filmie przedstawiającym pacjentkę przed i 4 tyg. po podaniu BoNT-A.

V. Omówienie publikacji

Na rozprawę doktorską składają się trzy prace.

1. Praca pogładowa pt. „**Cervical dystonia-Improving the effectiveness of botulinum toxin therapy**” opublikowana w czasopiśmie Neurologia i Neurochirurgia Polska (Impact Factor: 1.621; Punktacja MEiN: 100 pkt) w 2020 roku, stanowi analizę czynników wpływających na skuteczność leczenia DS za pomocą BoNT ze szczególnym uwzględnieniem koncepcji Col-Cap oraz czynników pozaruchowych. Biorąc pod uwagę fakt, że aż ok. 30% (19-46%) pacjentów rezygnuje z kontynuacji terapii z różnych względów [45,46,47,48,49] celem pracy było przeanalizowanie czynników, które mogą wpływać na taki stan rzeczy oraz wskazanie działań mogących zmniejszyć ten odsetek poprzez zwiększenie skuteczności leczenia.

Na początku pracy zwrócono uwagę na konieczność postawienia prawidłowego rozpoznania, a więc dokładną analizę historii medycznej pacjenta, która pozwoli na wykluczenie np. tzw. pseudodystonii (innych chorób w obrazie klinicznym przypominających ruchy dystoniczne), w przypadku których należy spodziewać się niepowodzenia terapii BoNT [50]. Dokładnie omówiono nową koncepcję Col-Cap [8] różnicującą poziom, na którym dochodzi do zmiany położenia głowy i/lub szyi, przedstawiając nowe, nierozpoznanane do tej pory wzorce oraz nowe, wcześniej zwykle nieostrzykiwane mięśnie [9,10]. Obszerny fragment pracy poświęcono wyjaśnieniu jak przy pomocy orientacyjnych punktów anatomicznych i topograficznych należy prawidłowo zbadać pacjenta [51], co ma znaczenie kluczowe dla dokonania wyboru wzorca DS i odpowiednich mięśni do iniekcji. Konsekwencją powstania koncepcji Col-Cap było wskazanie nowych mięśni, często głęboko położonych, trudnych do precyzyjnego podania jedynie w oparciu o AL, które wcześniej nie były ostrzykiwane lub też były ostrzykiwane bardzo rzadko. W związku z potrzebą zastosowania dodatkowych metod nawigacji, które pozwoliłyby na bezpieczne, precyzyjne podanie leku, przeanalizowano dostępne publikacje oceniające takie metody kontroli jak EMG czy USG. Przedstawiono zarówno prace, które potwierdzają, że zastosowanie EMG zwiększa precyzję podania i skuteczność leczenia [30,31,32], jak również takie, które nie wykazały przewagi użycia tej metody [33]. Publikacje dotyczące zastosowania USG są nieliczne i

dotyczą głównie iniekcji do wybranych mięśni głębokich szyi [38,39,40,41]. Wiadomo jednak, że również podanie bez kontroli USG do mięśni powierzchownych jak np. m. czworoboczny może być „nietrafione” z uwagi na jego niewielką grubość. Brak jest randomizowanych, kontrolowanych badań i z tego też względu nie ma możliwości jednoznacznego stwierdzenia czy zastosowanie USG zwiększa skuteczność leczenia. Brak jest również jednoznacznych wytycznych dotyczących dawek BoNT-A. Dawki w procesie tworzenia protokołów badań klinicznych oraz tworzenia standardów leczenia były wybrane arbitralnie przez badaczy. Dostępne są także badania wskazujące np. że podanie większych dawek BoNT przedłuża jej efekt działania, dając jednakże jednocześnie większy odsetek działań niepożądanych [23]. Jedno z badań pokazało, że dzięki kontroli EMG możliwe jest skuteczne zastosowanie mniejszych dawek leku [52]. Wydaje się, że słuszną sugestią jest dostosowanie dawki leku w zależności od masy ciała pacjenta oraz masy danego mięśnia jednocześnie wykonując odpowiednią liczbę iniekcji w dany mięsień [53,54]. Zwrócono szczególną uwagę na ogromne znaczenie chorób współistniejących oraz objawów pozaruchowych w dystonii, które mają istotny wpływ na finalną efektywność leczenia. Powołano się na badania, które określają częstość występowania braku pewności siebie w wyniku stygmatyzacji społecznej na 61.8% u pacjentów z DS, zaburzeń snu na 59.8%, zmęczenia na 51% a zaburzeń depresyjnych na 47.5% [55]. Potwierdzono, że zaburzenia te istotnie wpływają na obniżenie jakości życia [3]. Ważę problemu występowania objawów pozaruchowych u pacjentów z dystoniami potwierdzają przytoczone badania wskazujące, że zaburzenia nastroju powiązane z lękiem czy też zaburzenia obsesyjno-kompulsywne wyraźnie częściej występują u pacjentów z dystoniami ogniskowymi niż w populacji zdrowych osób, odpowiednio 57.3% vs. 24.1% [56]. Nie znaleziono w badaniach korelacji pomiędzy występowaniem tych zaburzeń a wiekiem wystąpienia dystonii, czasem jej trwania oraz nasileniem, a także czasem trwania terapii BoNT, co może wskazywać na ich niezależne występowanie bez związku z zaburzeniami ruchowymi. W pracy Berardelli i wsp. [57] wykazano, że w długofalowej 5-letniej obserwacji pacjentów, podczas przewlekłej terapii BoNT-A utrzymywała się poprawa w zakresie objawów ruchowych, natomiast nie było istotnej poprawy w zakresie występowania schorzeń neuropsychiatrycznych (u 65% na początku obserwacji oraz u 64% po 5 latach), co może skłaniać do wprowadzenia dodatkowej ukierunkowanej terapii tych objawów pozaruchowych DS. Do podobnych wniosków prowadzi również praca Sławka i wsp., w której wykazano korzystny wpływ (ang. effect size) na podanie leku w zakresie skali TWSTRS, ale umiarkowany/słaby w zakresie skali

depresji [3]. W związku z powyższym, poddano do rozważenia koncepcję stosowania leków przeciwlękowych czy przeciwdepresyjnych u pacjentów z DS. Ze względu jednak na brak randomizowanych, kontrolowanych badań w tym zakresie decyzję należy podejmować indywidualnie w każdym z przypadków. Poddano dyskusji również istotność pierwotnej i wtórnej oporności, dochodząc do wniosku o obecnie marginalnym znaczeniu tego czynnika. Szacuje się, że oporność wtórna dotyczy jedynie ok. 3-5% pacjentów [58]. Podobnie niewielkie znaczenie w niepowodzeniu terapii przypisano wtórnemu zwłóknieniu mięśni czy utrwalonym przykurczom. Jednocześnie zwrócono większą uwagę na możliwość zmiany wzorca dystonii w przebiegu terapii w wyniku obwodowego hamowania przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego określonych mięśni oraz ośrodkowej aktywacji innych mięśni [59,60,61].

Celem pracy była analiza czynników mogących wpływać na skuteczność leczenia dystonii szyjnej. Wszystkie czynniki zebrano i przedstawiono w tabeli nr 1. Zwrócono uwagę na potrzebę stworzenia odpowiednich narzędzi, skal do oceny skuteczności leczenia, które obejmowałyby ocenę nie tylko zaburzeń ruchowych, ale również pozaruchowych. Wskazano ponadto, że kolejnym aspektem, wymagającym działań jest stworzenie zaleceń dotyczących rehabilitacji osób z DS.

Tabela nr 1. Zestawienie czynników mogących wpływać na brak skuteczności leczenia dystonii szyjnej BoNT

<p>1. OPORNOŚĆ PIERWOTNA</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze wytworzenie przeciwciał przeciwko BoNT-A, przewlekła ekspozycja na BoNT-A w dzieciństwie, reakcje krzyżowe z innymi przeciwciałami (np. toksyną tężca)
<p>2. OPORNOŚĆ WTÓRNA</p> <ul style="list-style-type: none"> wytworzenie p-ciał neutralizujących zmiana wzorca dystonii uwarunkowana poprzez ośrodkowy mechanizm niespecyficznego aktywowania mięśni
<p>3. ZŁA DIAGNOZA</p> <ul style="list-style-type: none"> dystonia w przebiegu schorzeń neurodegeneracyjnych (PSP – zwykle retrocollis, MSA - zwykle anterocollis) choroby genetycznie uwarunkowane: choroba Wilsona, choroba Huntingtona, ataksja rdzeniowo-mózdkowa, neuroakantocytoza, NBIA dystonia w przebiegu schorzeń mitochondrialnych dystonia wtórna wywołana przez zidentyfikowany czynnik: dystonia pourazowa dystonia poudarowa, dystonia poinfekcyjna, dystonia o późnym początku, dystonia toksyczna

<ul style="list-style-type: none"> • dystonia czynnościowa (psychogenna) • pseudodystonie: <ul style="list-style-type: none"> a) związane z deformacjami mięśniowo-szkieletowymi: camptocormia, skrzywienie kręgosłupa, zespół Grisela, zespół Arnolda-Chiariego, zespół Klippela-Feila, deformacje stawów, artrogrypoza, przykurcz Dupuytrena, wrodzony kręcz karku, zespół Sandifera b) związane z kompensacją nieprawidłowości w zakresie ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego (kompensacyjne pochylenie głowy): choroby układu przedsionkowego, porażenie nerwów okoruchowych (6th, 4th), masywne uszkodzenie w obrębie tylnego dołu czaszki c) choroby w obrębie drogi czuciowej: uszkodzenie płata ciemieniowego, syringomielia, mielopatia, mono- and polineuropatia d) choroby w obrębie drogi ruchowej: zespół Isaacs, zespół sztywnego człowieka, tęzec, miotonia, MMN
<p>4. NIEPRAWIDŁOWE OKREŚLENIE TYPU DYSTONII</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowa klasyfikacja - zgodnie z koncepcją Col-Cap oraz nowe typy CD obejmujące mięśnie, które wcześniej nie były poddawane iniekcji
<p>5. NIEPRAWIDŁOWY WYBÓR MIĘŚNI DO INIEKCJI</p> <ul style="list-style-type: none"> • iniekcje mięśni, które nie odpowiadają za dany typ wzorca dystonii <p>ORAZ BRAK PRECYZJI PODANIA</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak użycia narzędzi monitorowania iniekcji, zbyt krótka igła, nieprecyzyjne podanie, np. zbyt głębokie iniekcje poza obręb mięśnia
<p>6. BRAK TECHNIK MONITORUJĄCYCH LECZENIE: USG, EMG</p> <ul style="list-style-type: none"> • najbardziej optymalne jest użycie obu metod monitorowania, ponieważ wizualizacja nie pozwala na określenie aktywności mięśnia
<p>7. NIEPRAWIDŁOWY DOBÓR CAŁKOWITEJ DAWKI LEKU ORAZ NIEODPOWIEDNIA DYSTRYBUCJA NA POSZCZEGÓLNE MIĘŚNIE</p>
<p>8. SUBIEKTYWNE ODCZUCIE BRAKU POPRAWY</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy dominujących pozaruchowych objawach jak depresja, niepokój, fobie, zaburzenia snu
<p>9. ZMIANY WYWOŁANE DŁUGOTRWAŁĄ CHOROBA JAK ZWŁÓKIENIE MIĘŚNI CZY UTRWALONE PRZYKURCZE</p>
<p>10. NIEWŁAŚCIWE PRZECHOWYWANIE ORAZ TRANSPORT LEKU</p>

Wkład doktorantki w powstanie publikacji: tworzenie koncepcji pracy, zbiór i analiza piśmiennictwa, redakcja manuskryptu, redagowanie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów i redakcji, pełnienie funkcji autora odpowiedzialnego za korespondencję z redakcją.

2. Praca oryginalna pt. „**Does Ultrasound Guidance Improve the Effectiveness of Neurotoxin Injections in Patients with Cervical Dystonia? (A Prospective, Partially-Blinded, Clinical Study)**”, opublikowana w czasopiśmie *Toxins (Basel)* w 2022 r. (Impact Factor 5.075; punktacja MEiN: 100 pkt). Do grupy badawczej zostało zakwalifikowanych 35 pacjentów (12 mężczyzn, 23 kobiety; średni wiek 52.49 ± 10.05 lat), u których rozpoznano idiopatyczną dystonię szyjną. Uczestnicy badania byli leczeni w Oddziale Neurologii WWCOIT w Łodzi w ramach Programu lekowego refundowanego przez NFZ. Średni czas leczenia przed włączeniem do badania wynosił 43.06 ± 28.96 m-cy, średni czas trwania choroby 9.43 ± 2.93 lat.

Do badania zakwalifikowano pacjentów, którzy ukończyli 18 r.ż. oraz uzyskiwali stabilną poprawę po wcześniejszym leczeniu BoNT-A. Każdy z pacjentów poddany był leczeniu w dwóch sesjach: pierwszej, gdzie iniekcje wykonywano według AL oraz drugiej z użyciem USG. Minimalny okres odstępu pomiędzy sesjami wynosił 12 tyg., natomiast maksymalny uzależniony był od czasu, w którym u pacjenta wystąpił nawrót objawów do poziomu sprzed pierwszej sesji. Typ dystonii określano według koncepcji Col-Cap. Należy podkreślić, że wybór mięśni do iniekcji, rodzaj BoNT, jej całkowita dawka, dystrybucja na poszczególne mięśnie były takie same w każdej sesji. Dane te przedstawiono w odpowiednich tabelach oraz na rycinach.

Wszyscy pacjenci byli badani i oceniani przed każdą sesją oraz 4 tyg. po każdej z nich przez lekarza wykonującego iniekcje przy użyciu następujących skal: TWSTRS (obejmującej całkowitą punktację oraz punktację w każdej z podskal oceniających nasilenie, niesprawność oraz ból) oraz zmodyfikowanej skali Tsui określającej nasilenie dystonii.

Jakość życia oceniana była przy użyciu CDQ-24 przez samych pacjentów przed każdą z sesji i 4 tyg. po każdej z nich. Dodatkowo ogólne wrażenie efektywności leczenia było mierzone skalą CGI-I score 4 tyg. po wykonanych iniekcjach zarówno przez lekarza prowadzącego, pacjenta jak również dwóch zaślepionych badaczy.

Zaślepieni badacze oceniali skuteczność podania na podstawie przesłanych filmów przedstawiających pacjentów według tego samego protokołu. W pracy oceniono również częstość występowania działań niepożądanych takich jak: zaburzenia połykania, ból mięśni w miejscu iniekcji, opadanie głowy oraz innych, które były zgłaszane przez pacjentów.

Większość pacjentów prezentowała złożony typ DS (n = 28. 80%), u 45.7% stwierdzono torticaput w połączeniu z laterocaput, u 11.4% torticaput z laterocollis, u

8.5% lateral shift, u 8.5% anterior sagittal shift i u 5.7% retrocaput z laterocaput. Pozostała grupa 20% prezentowała czystą postać torticaput. 20% pacjentów przyjmowało okresowo baclofen oraz 28.5% (n = 10) pacjentów leczyło się z powodu depresji przyjmując leki z grupy SSRI.

W badaniu w obu sesjach, zarówno w sesji gdzie iniekcje wykonywano według AL jak również w sesji z użyciem USG, uzyskano istotną statystycznie poprawę w następujących skalach: total TWSTRS (sesja AL przed 42.71 ± 9.67 i po 35.11 ± 11.97 , $p = 0.0047$; sesja USG, przed 42.49 ± 9.50 i po 27.46 ± 11.34 , $p < 0.0001$); podskali TWSTRS określającej nasilenie dystonii (sesja AL przed 20.94 ± 4.22 i po 16.77 ± 6.12 , $p = 0.0015$; sesja USG przed 20.94 ± 3.94 i po 12.66 ± 6.92 , $p < 0.0001$); w skali Tsui (sesja AL przed 9.60 ± 3.77 i po 6.97 ± 3.57 , $p = 0.0038$; sesja USG przed 9.66 ± 3.72 i po 4.86 ± 3.46 , $p < 0.0001$) oraz w skali CDQ-24 (sesja AL przed 55.09 ± 18.84 i po 44.34 ± 19.63 , $p = 0.0224$; sesja USG przed 54.34 ± 19.19 i po 36.74 ± 19.89 , $p = 0.0003$). Natomiast w podskali TWSTRS niesprawności i bólu uzyskano jedynie istotną statystycznie poprawę w grupie z USG (przed 12.54 ± 4.27 i po 8.69 ± 3.9 , $p = 0.0002$ oraz przed 9.00 ± 4.47 i po 5.83 ± 4.23 , $p = 0.0033$, odpowiednio). Celem oceny samego wpływu użycia USG na skuteczność leczenia zdecydowano się na porównanie wartości różnicy między pomiarami początkowymi i końcowymi (wartość delta) dla skal TWSTRS, Tsui i CDQ-24, uzyskując istotnie większą poprawę ocenianą w ww. skalach w grupie z kontrolą USG, niż w grupie bez kontroli USG. Poddano analizie korelację między ocenami w skali CGI-I wystawionymi przez pacjenta, lekarza prowadzącego oraz zaślepionych badaczy uzyskując istotną korelację pomiędzy ich ocenami w obu sesjach. Obliczono częstość działań niepożądanych. Zaburzenia połykania wystąpiły: w grupie AL u 5 pacjentów (14.29%) vs. USG u 1 (2.86%); ból w miejscu iniekcji w grupie AL u 10 osób (28.57%) vs. USG u 12 (34.29%); opadanie głowy w grupie AL u 2 osób (5.71%) vs. USG u 2 (5.71%) nie uzyskując jednak istotności statystycznej. Wszystkie wyniki przedstawiono w tabelach, na wykresach i rycinach.

Jest to pierwsze tak kompleksowe badanie oceniające skuteczność leczenia DS za pomocą iniekcji BoNT pod kontrolą USG. Zastosowano w nim także oryginalny, własnego pomysłu protokół badawczy. Należy zaznaczyć, że w przedstawionym badaniu jedyną zmienną było użycie USG do kontroli podania BoNT. Każdy pacjent był leczony dwukrotnie, z i bez kontroli USG, co pozwalało zindywidualizować uzyskane wyniki. Ma to istotne znaczenie z powodu wspomnianej wcześniej ogromnej heterogenności wzorców DS i szerokiego spektrum objawów pozaruchowych. Wykluczono tym samym

wpływ na wyniki innych czynników, takich jak wzorzec dystonii, rodzaj wybranych mięśni, całkowita dawka leku oraz jego dystrybucja na poszczególne mięśnie. Uzyskane wyniki wskazały, że zastosowanie USG zwiększa skuteczność leczenia DS za pomocą BoNT ocenianą skalami CGI-I zarówno w ocenie niezaślepionego lekarza i pacjenta, jak również w ocenie zaślepionych badaczy. Tym niemniej w przypadku jednego z zaślepionych badaczy obserwowano niższy współczynnik korelacji oceny w skali CGI-I niż w przypadku drugiego. Nie zmienia to jednak faktu, że obliczone współczynniki korelacji wskazywały na silne lub bardzo silne skorelowanie z ocenami lekarza prowadzącego. Warto zaznaczyć, że w przypadku tego typu badań poza przedyskutowanymi w manuskrypcie problemami (skale, dobór grupy, złożoność dystonii, doświadczenie w stosowaniu USG) kwestią istotną może być również doświadczenie lekarza podającego lek od wielu lat pod kontrolą USG, którego „wycucie” anatomii mięśni szyi, głębokości podania leku jest zapewne lepsze niż lekarza leczącego zazwyczaj tylko wg punktów anatomicznych.

Wkład doktorantki w powstanie publikacji: tworzenie koncepcji pracy oraz opracowanie metodologii, koordynacja projektu, rekrutacja grupy badanej, stworzenie bazy danych, wykonanie iniekcji w poszczególnych grupach, badanie w skalach klinicznych, nagrania wideo, analiza statystyczna zebranych danych i przygotowanie rycin, zbiór i analiza piśmiennictwa, redakcja manuskryptu, redagowanie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów i redakcji, pełnienie funkcji autora odpowiedzialnego za korespondencję z redakcją.

3. Praca kazuistyczna pt. „**Injection into the Longus Colli Muscle via the Thyroid Gland**”. Opublikowana w czasopiśmie „Tremor and Other Hyperkinetic Movements” w 2019 r. Punktacja MEiN: 20 pkt. Przedstawiono przypadek pacjentki, lat 60, która prezentowała rzadko spotykany wzorzec dystonii szyjnej o charakterze anterior sagittal shift. Jest to typ DS, który powstaje w wyniku przesunięcia szyi w płaszczyźnie strzałkowej do przodu (anterocollis) oraz jednocześnie następuje przesunięcie głowy w tej samej płaszczyźnie do tyłu (retrocaput). W literaturze nie ma jednego schematu leczenia tego typu dystonii, można opierać się na koncepcji Col-Cap [9] lub też wykonywać iniekcje w mięśnie wybrane na podstawie aktywności w EMG, jak proponują Flowers i wsp. [62]. U prezentowanej pacjentki mimo kombinacji różnych schematów podania BoNT, żadna z podjętych prób nie dała zadowalającego efektu, w związku z

czym podjęto decyzję o wykonaniu iniekcji do mięśnia długiego szyi. Jest to mięsień leżący głęboko w strukturach szyi, który wymaga zastosowania dodatkowych metod monitorujących podanie jak np. fluoroskopia [63], tomografia komputerowa [64,65], elektromiografia [62] lub ultrasonografia [66]. U pacjentki wykonano iniekcję wykorzystując drogę przyśrodkową, wymagającą przejścia przez tarczycę przy użyciu jednocześnie dwóch metod kontroli, zarówno EMG jak i USG. W trakcie iniekcji, USG umożliwiło wizualizację docelowego mięśnia oraz sąsiadujących struktur, natomiast EMG okazało się niezbędne do uzyskania precyzyjnego położenia igły. Pacjentce podano po 15 j. onabotulinumtoxinA obustronnie oraz dodatkowo po 30 j. obustronnie w m. m-o-s oraz mięsień płatowaty głowy uzyskując po raz pierwszy wyraźną poprawę.

W publikacji przedstawiono w pełni udokumentowany przypadek rzadkiej, trudnej dystonii szyjnej wymagającej iniekcji toksyny botulinowej w m. długi szyi z dostępu przyśrodkowego przez tarczycę z wykorzystaniem dwóch metod nawigacji. Wskazano jak istotna jest nie tylko wizualizacja docelowej struktury celem bezpiecznego podania, ale również jak równie ważna jest kontrola aktywności mięśnia w badaniu EMG, która poprawia precyzję iniekcji.

Wkład doktorantki w powstanie publikacji: tworzenie koncepcji pracy, przygotowanie oraz przeprowadzenie zabiegu iniekcji, opracowanie zdjęć, filmów i analiza piśmiennictwa, redakcja manuskryptu, redagowanie pracy zgodnie z zaleceniami recenzentów i redakcji, pełnienie funkcji autora odpowiedzialnego za korespondencję z redakcją.

VI. Wnioski

1. Istnieje wiele czynników wpływających na skuteczność leczenia dystonii szyjnej. Postawienie prawidłowej diagnozy z wykluczeniem pseudodystonii, prawidłowe rozpoznanie wzorca DS w oparciu o nową koncepcję Col-Cap, odpowiedni wybór mięśni oraz wykonanie precyzyjnych iniekcji pod kontrolą EMG i/lub USG wydaje się kluczem do sukcesu terapeutycznego. Schorzenia współistniejące oraz terapia objawów pozaruchowych takich jak depresja, zaburzenia lękowe, snu mają istotne, często niedoceniane znaczenie dla całkowitego efektu leczenia.
2. Zastosowanie kontrolowanych za pomocą USG wstrzyknięć BoNT może zwiększać skuteczność leczenia DS za pomocą BoNT ocenianą w skalach TWSTRS, Tsui i CDQ-24 poprzez istotne zmniejszenie nasilenia objawów (disability) oraz dolegliwości bólowych w porównaniu do podawania jedynie wg tzw. punktów anatomicznych. Z uwagi na rozmiar badanej grupy niezbędne są dalsze badania.
3. Iniekcje pod kontrolą USG znajdują niewątpliwe zastosowanie w podawaniu BoNT do mięśni trudno dostępnych (np. m. długi szyi).

VII. Bibliografia

1. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T, Pain in spasmodic torticollis. *Pain* 1997; 69:279-286; DOI:10.1016/s0304-3959(96)03296-4.
2. Timmers ER, Smit M, Kuiper A, Bartels AL, van der S, van der Stouwe AMM, et al. Myoclonus-dystonia: Distinctive motor and non-motor phenotype from other dystonia syndromes. *Parkinsonism Relat Disord* 2019; 69:85-90. DOI:10.1016/j.parkreldis.2019.10.015.
3. Sławek J, Friedman A, Potulska A, Krystkowiak P, Gervais C, Banach M, Ochudlo S, Budrewicz S, Reclawowicz D, Rynkowski M, Opala G. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. *Funct Neurol* 2007 22(2):95-100.
4. Muller J, Wissel J, Kemmler G et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24) development and validation of a disease-specific quality of life instrument. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 77:749-753; DOI:10.1136/jnnp.2003.013441.
5. Jankovic J., Leder S., Warner D., Schwartz K., Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991; 41:1088-1091; DOI:10.1212/wnl.41.7.1088.
6. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* (2012) 27:1789-96.10.1002/mds.25244; DOI:10.1002/mds.25244.
7. Benecke R., Moore P., Dressler D., Naumann M., Cervical and Atrial dystonia. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Blackwell Science, Massachusetts 2003:158-194.
8. Reichel G, Stenner A, Jahn A, The phenomenology of cervical dystonia Proposed New treatment strategy with botulinum toxin, *Fortschr Neurol Psychiat*, 2009;77:272-277.
9. Reichel G. Cervical dystonia: A new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia* 2011.
10. Jost WH, Tatu L, Selection of muscles for botulinum toxin injections in cervical dystonia, *Mov Disord Clin Pract*, 2015 May 7; 2(3):224-226;

DOI:10.1002/mdc3.12172.

11. Jost W.H., Tatu L., Pandey S., Sławek J., Drużdż A., BieringSørensen B., Altmann CF., Kreisler A., Frequency of different subtypes of cervical dystonia: a prospective multicenter study according to Col–Cap concept, *Journal of Neural Transmission*, 2019 Dec 11. DOI: 10.1007/s00702-019-02116-7.
12. Pandey S, Kreisler A, Drużdż A, Biering-Sorensen B, Sławek J, Tatu L, et al. Tremor in idiopathic cervical dystonia- possible implications for botulinum toxin treatment considering the Col-Cap classification. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2020; 10(1), DOI: 10.5334/tohm.63.
13. Fahn S, Jankovic J, Principles and Practice of Movement Disorders. Dystonia: phenomenology, classification, etiology, pathology, biochemistry and genetics. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2007: 307-344.
14. Konrad C, Vollmer-Haase J, Anneken K, Knecht S. Orthopedic and neurological complications of cervical dystonia- review of the literature. *Acta Neurol Scand* 2004;109:369-73; DOI:10.1111/j.1600-0404.2004.00281.x.
15. Friedman A, Fahn S Spontaneous remission in spasmodic torticollis, *Neurology* 1986 Mar;36(3):398-400; DOI:10.1212/wnl.36.3.398.
16. Mainka T, Erro R, Rothwell J, Kuhn AA, Bhatia KP, Ganos C, Remission in dystonia-Systematic review of the literature and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.*2019 Feb 16, pii S1353-8020(19)30066-5; DOI:10.1016/j.parkreldis.2019.02.020.
17. Giladi N, Meer J, Kidan H, Honigman S. Long-term remission of idiopathic cervical dystonia after treatment with botulinum toxin. *Eur Neurol* 2000; 44:144-146; DOI:10.1159/000008223.
18. Jahn R. Neuroscience. A neuronal receptor for botulinum toxin. *Science* 2006; 312:540-541.
19. Aoki R.K, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur. J. Neurol.* 2001;8 (supl.5): 21-29.
20. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne DB, A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis, *Can J Neurol Sci* 1985;12:314-6, DOI: 10.1017/s031716710003540x.
21. Castelao M, Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Ferreira J, Sampaio C, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia, *Cochrane Database*

- Syst Rev [Internet] 2017, DOI: 10.1002/14651858.CD003633.pub3.
22. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990; 40:1213–1218; DOI:10.1212/wnl.40.8.1213.
 23. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64:13–17; DOI:10.1136/jnnp.64.1.13.
 24. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology*. 1996; 46:1066–1072; DOI:10.1212/wnl.46.4.1066.
 25. Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2005; 20:783–791; DOI:10.1002/mds.20403.
 26. Comella CL, Jankovic J, Troung DD, Hanschmann A, Grafe S. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *J Neurol Sci* 2011; 308:103-9, DOI: 10.1016/j.jns.2011.05.041.
 27. Gudex CM, Hawthorne MR, Butler AG, Duffey P. Effect of dystonia and botulinum toxin treatment on health-related quality of life. *Mov Disord* 1998; 13:941-6. DOI: 10.1002/mds.870130613.
 28. Muller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J, et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J Neurol* 2002; 249:842-6. DOI: 10.1007/s00415-002-0733-1.
 29. Jagota P, Kaewwilai I, Boonrod N, Singmaneesakulchai S, Boonpang K, Sringean J, et al. Impact of NeurobotulinumtoxinA on the severity and quality of life of cervical dystonia patients. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2016; 6:407; DOI: 10.7916/D8736R2H.
 30. Speelman JD, Brans JW., Cervical dystonia and botulinum treatment: is electromyographic guidance necessary? *Mov Disord* 1995; 10:802; DOI:10.1002/mds.870100619.
 31. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG,

- Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* 1992 Apr; 42(4):878-82; DOI:10.1212/wnl.42.4.878.
32. Werdelin L, Dalager T, Fuglsang-Frederiksen A, Regeur L, Karlsborg M, Korbo L, et al. The utility of EMG interference pattern analysis in botulinum toxin treatment of torticollis: a randomised, controlled and blinded study. *Neurophysiol Clin* (2011) 122:2305-9. DOI:10.1016/j.clinph.2011.04.012.
 33. Jinnah H.A., Factor S., The role of polymyography in the treatment of cervical dystonia: the authors reply. *J. Neurol.* 2016 Aug; 263(8):1665. DOI: 10.1007/s00415-016-8222-0.
 34. Schramm A, Baumer T, Fietzek U, Heitman S, Walter U, Jost W, Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: an expert statement, *J Neural Transm* (2015) 122:1457-1463; DOI:10.1007/s00702-014-1356-2.
 35. Kreisler A, Gerrebout C, Defebvre L, Demondion X. Accuracy of non-guided versus ultrasound-guided injections in cervical muscles: a cadaver study. *J Neurol* 2021, DOI: 10.1007/s00415-020-10365-w.
 36. Ko YD, Yun SI, Ryoo D, Chung ME, Park J. Accuracy of ultrasound-guided and non-guided botulinum toxin injection into neck muscles involved in cervical dystonia: a cadaver study. *Ann Rehabil med.* 2020; 44:370-7, DOI: 10.5535/arm.19211.
 37. Hong JS, Sathe GG, Niyonkuru C, Munin MC, Elimination of dysphagia using ultrasound guidance for botulinum toxin injections in cervical dystonia. *Muscle Nerve* (2012) 46:535-9. DOI:10.1002/mus.23409.
 38. Bhidayasiri R (2011) Treatment of complex cervical dystonia with botulinum toxin: involvement of deep-cervical muscles may contribute to suboptimal responses. *Parkinsonism Relat Disord* 17 (suppl 1): S20-S24; DOI:10.1016/j.parkreldis.2011.06.015.
 39. Fujimoto H, Mezaki T, Yokoe M, Mochizuki H (2012) Sonographic guidance provides a low-risk approach to the longus colli muscle. *Mov Disord* 27(7):928-929; DOI:10.1002/mds.25024.
 40. Sung DH, Choi JY, Kim DH, Kim ES, Son YI, Cho YS, Lee SJ, Lee KH, Kim

- BT (2007) Localization of dystonic muscles with 18F-FDG PET/CT in idiopathic cervical dystonia. *J Nucl Med.* 48(11):1790-1795; DOI:10.2967/jnumed.107.044024.
41. Lee IH, Yoon YC, Sung DH, Kwon JW., Jung JY (2009) Initial experience with imaging-guided intramuscular botulinum toxin injection on patients with idiopathic cervical dystonia. *AJR Am J Roentgenol* 192(4):996-1001; DOI:10.2214/AJR.08.1535.
42. Kreisler, A.; Djelad, S.; Simonin, C.; Baille, G.; Mutez, E.; Degardin, A.; Defebvre, L.; Labreuche, J.; Cailliau, E.; Duhamel, A. Does ultrasound-guidance improve the outcome of botulinum toxin injections in cervical dystonia? *Rev. Neurol.* 2022, 178, 591–602. DOI: 10.1016/j.neurol.2021.11.005.
43. Misra VP, Ehler E, Zakine B, Maisonobe P, Simonetta-Moreau M, INTEREST IN CD group. Factors influencing response to Botulinum toxin type A in patients with idiopathic cervical dystonia: results from an international observational study. *BMJ Open* 2012; 2:e000881. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000881.
44. Jinnah HA, Comella CL, Perlmutter J, Lungu C, Hallett M, Dystonia Coalition Investigators. Longitudinal studies of botulinum toxin in cervical dystonia: Why do patients discontinue therapy? *Toxicon* 2018; 147:89-95. DOI: 10.1016/j.toxicon.2017.09.004.
45. Kessler KR, Skutta M, Benecke R, et al. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. *German Dystonia Study Group J Neurol* 1999; 246:265-74; DOI:10.1007/s004150050345.
46. Brashear A, Bergan K, Wojcieszek J, Siemers E.R., Ambrosius W., Patients perception of stopping or continuing treatment of cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Mov.Disord.* 15, 150-153; DOI:10.1002/1531-8257(200001)15:1<150::aid-mds1024>3.0.co;2-x.
47. Hsiung G.Y., Das S.K., Ranaway R, Lafontaine A/L/. Suchowersky O, Longterm efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period, *Mov Disord.* 17, 1288-1293, 2002; DOI:10.1002/mds.10252.
48. Skogseid I.M, Kerty E, 2005, The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment. *Eur J. Neurol*, 12, 163-

- 170; DOI:10.1111/j.1468-1331.2004.01053.x.
49. Gill C.E, Manus N.D., Pelster M.W., Cook J.A., Title W., Molinari A.L., Charles D., 2013. Continuation of long-term care for cervical dystonia a tan academic movement disorders clinic. *Toxins (Basel)* 5, 776-783; DOI:10.3390/toxins5040776.
 50. Berlot, R., Bhatia, K. P.,Kojović, M. (2019). Pseudodystonia: A new perspective on an old phenomenon. *Parkinsonism & Related Disorders*; DOI:10.1016/j.parkreldis.2019.02.008.
 51. Tatu L., Jost W.H., Anatomy and cervical dystonia”Dysfunction follows form”, *J Neural Transm* (2017) 124; 237-243.
 52. Brans JW., de Boer IP, Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Speelman JD. Botulinum toxin in cervical dystonia: low dosage with electromyographic guidance. *J Neurol*.1995 Aug; 242(8):529-34; DOI:10.1007/bf00867425.
 53. Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M, Botulinum a toxin for spasmodic torticollis: multiple vs single injection points per muscle. *Head Neck* (1992) 14:33-7.10.1002; DOI:10.1002/hed.2880140108.
 54. Novak I, Campbell L, Boyce M, Fung VS, Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement. *Eur J Neurol* (2010) 17 (Suppl2):94-108.10.1111; DOI:10.1111/j.1468-1331.2010.03130.x.
 55. Klingelhofer L, D Martino, P.Martinez-Martin, A. Sauerbier, A.Rizos, W.Jost, T.Warner, Nonmotor symptoms and focal cervical dystonia:Observations from 102 patients. *Basal ganglia* 4 (2014) 117-120; DOI:10.1002/acn3.50900.
 56. Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord* 2010; 25: 459-65; DOI:10.1002/mds.22983.
 57. J.Berardelli, G.Ferrazzano, M.Pasquini, M.Biondi, A.Berardelli, G.Fabbrini, Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry Research* 229(2015) 583-585; DOI:10.1016/j.psychres.2015.07.076.
 58. Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, Krampfl K, Dengler R, Kollwe K. A long-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res* (2009) 31:463-6.10.1179; DOI:10.1179/174313209X405137.
 59. Marin C, Marti MJ, Tolosa E, Alvarez R, Montserrat L, Santamaria J, Muscle activity changes in spasmodic torticollis after botulinum toxin treatment., *Eur*

- J Neurol, 1995 Jan ;1(3): 243-7; DOI:10.1111/j.1468-1331.1995.tb00078.x.
60. Gelb DJ , Yoshimura DM, Olney RK, Lowenstein DH, Aminoff MJ, Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis, Ann Neurol 1991 Apr;29(4):370-6; DOI:10.1002/ana.410290407.
61. Kanovsky P, Dufek J, Halackova H, Rektor I, Change in the pattern of cervical dystonia might be the cause of benefit loss during botulinum toxin treatment. Eur J Neurol 1997 Jan; 4(1): 79-84; DOI:10.1111/j.1468-1331.1997.tb00303.x.
62. Flowers JM, Hicklin LA, Marion M-H. Anterior and posterior sagittal shift in cervical dystonia: a clinical and electromyographic study, including a new EMG approach of the longus colli muscle. Mov Disord 2011; 26(13):2409–2414. DOI: 10.1002/mds.23905.
63. Glass GA, Ku S, Ostrem JL, Heath S, Larson PS. Fluoroscopic, EMG-guided injection of botulinum toxin into the longus colli for the treatment of anterocollis. Parkinsonism Relat Disord 2009; 15(8):610–613, DOI: 10.1016/j.parkreldis.2009.01.006.
64. Herting B, Wunderlich S, Glöckler T, Bendszus M, Mucha D, Reichmann H, et al. Computed tomographically-controlled injection of botulinum toxin into the longus colli muscle in severe anterocollis Mov Disord 2004; 19(5):588–590. DOI: 10.1002/mds.10704.
65. Hefter H, Blondin D, Kahlen U, Moll M, Antoch G, Schek J. CT-guided intramuscular botulinum toxin A injections into the deep anterior neck muscles in patients with pure antecaput or antecollis. Basal Ganglia 2012; 2(2):97–101. DOI: 10.1016/j.baga.2012.03.003.
66. Allison SK, Odderson IR. Ultrasound and electromyography guidance for injection of the longus colli with botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. Ultrasound Q 2016;32(3):302–306, DOI: 10.1097/RUQ.0000000000000226.

VIII. Streszczenie pracy

Dystonia szyjna (DS) jest chorobą należąca do zaburzeń ruchowych, charakteryzującą się występowaniem długotrwałych lub okresowych ruchów mimowolnych, które doprowadzają do nieprawidłowego ustawienia głowy i/lub szyi. Neurotoksyna botulinowa (BoNT) jest rekomendowana jako leczenie z wyboru u pacjentów z DS, dając w badaniach klinicznych istotną statystycznie poprawę u 70-90% pacjentów, jednakże dosyć często suboptymalną co powoduje, że aż ok. 30% z nich rezygnuje z kontynuacji terapii.

W trzech pracach wchodzących w skład rozprawy doktorskiej poddano analizie czynniki wpływające na skuteczność leczenia DS za pomocą BoNT jak również wskazano działania mogące zmniejszyć odsetek pacjentów rezygnujących z leczenia w wyniku braku uzyskania zadowalającej poprawy. Ponadto dokonano oceny użycia USG jako metody kontroli podania BoNT w kontekście skuteczności leczenia DS w porównaniu z iniekcjami wykonywanymi według punktów anatomicznych (AL). Wskazano także na przykładzie mięśni głęboko położonych i tym samym trudno dostępnych na możliwość dotarcia do nich z użyciem technik monitorujących.

W pierwszej pracy przeanalizowano czynniki wpływające na skuteczność leczenia DS za pomocą BoNT ze szczególnym uwzględnieniem koncepcji Col-Cap oraz czynników pozaruchowych. Dokładnie omówiono nową koncepcję Col-Cap różnicującą poziom, na którym dochodzi do zmiany położenia głowy i/lub szyi, przedstawiającą nowe, nierozpoznawane do tej pory wzorce oraz wcześniej zwykle nieostrzykiwane mięśnie. Wyjaśniono jak przy pomocy punktów topograficznych należy prawidłowo zbadać pacjenta. W związku z koniecznością wykonywania iniekcji do mięśni głęboko położonych przeanalizowano dostępne publikacje oceniające takie metody kontroli podania BoNT jak EMG i USG. Przedstawiono zarówno prace, które potwierdzają, że zastosowanie EMG zwiększa precyzję podania i skuteczność leczenia, jak również takie, które nie wykazały przewagi użycia tej metody. Natomiast w odniesieniu do USG ze względu na brak randomizowanych, kontrolowanych badań przytoczono dostępne w niewielkiej liczbie publikacje dotyczące iniekcji jedynie mięśni głęboko położonych. Zwrócono szczególną uwagę na ogromne znaczenie chorób współistniejących oraz objawów pozaruchowych w dystonii, które mają istotny wpływ na finalną efektywność leczenia. Potwierdzono, że zaburzenia te istotnie wpływają na obniżenie jakości życia.

Nie znaleziono w badaniach korelacji pomiędzy występowaniem tych zaburzeń a wiekiem wystąpienia dystonii, czasem jej trwania oraz nasileniem, a także czasem trwania terapii BoNT, co może wskazywać na ich niezależne występowanie bez związku z zaburzeniami ruchowymi. W związku z powyższym, poddano pod rozwagę koncepcję stosowania leków przeciwłękowych czy przeciwdepresyjnych u pacjentów z dystoniami. Poddano dyskusji również istotność pierwotnej i wtórnej oporności, dochodząc do wniosku o obecnie marginalnym znaczeniu tego czynnika. Zwrócono uwagę na możliwość zmiany wzorca DS w przebiegu terapii w wyniku obwodowego hamowania przewodzenia nerwowo-mięśniowego określonych mięśni oraz ośrodkowej aktywacji innych mięśni. W podsumowaniu wskazano na potrzebę stworzenia odpowiednich narzędzi, skal do oceny skuteczności leczenia, które obejmowałyby ocenę nie tylko zaburzeń ruchowych, ale również pozaruchowych jak również na konieczność opracowania zaleceń dotyczących rehabilitacji osób z DS.

W drugiej pracy dokonano oceny użycia USG jako metody kontroli podania BoNT u pacjentów z DS na skuteczność leczenia w porównaniu z iniekcjami wykonywanymi według AL. Do grupy badawczej zostało zakwalifikowanych 35 pacjentów, u których rozpoznano idiopatyczną dystonię szyjną. Byli to pacjenci, którzy ukończyli 18 r.ż. oraz uzyskiwali stabilną poprawę po wcześniejszym leczeniu BoNT-A. Każdy z pacjentów poddany był leczeniu w dwóch sesjach: pierwszej, gdzie iniekcje wykonywano według AL oraz drugiej z użyciem USG. Wybór mięśni do iniekcji, rodzaj BoNT, jej całkowita dawka, dystrybucja na poszczególne mięśnie były takie same w każdej sesji. Wszyscy pacjenci byli badani i oceniani przed każdą sesją oraz 4 tyg. po każdej z nich przez lekarza wykonującego iniekcje przy użyciu skali TWSTRS oraz zmodyfikowanej skali Tsui określającej nasilenie dystonii. Jakość życia oceniana była przy użyciu CDQ-24 przez samych pacjentów przed każdą z sesji i 4 tyg. po każdej z nich. Dodatkowo ogólne wrażenie efektywności leczenia było mierzone skalą CGI-I score 4 tyg. po wykonanych iniekcjach zarówno przez lekarza prowadzącego, pacjenta jak również dwóch zaślepionych badaczy. Zaślepieni badacze oceniali skuteczność podania na podstawie przesłanych filmów przedstawiających pacjentów według tego samego protokołu. W pracy oceniono również częstość występowania działań niepożądanych takich jak: zaburzenia połykania, ból mięśni w miejscu iniekcji, opadanie głowy oraz innych, które były zgłaszane przez pacjentów. W badaniu w obu sesjach, zarówno w sesji, gdzie iniekcje wykonywano według AL jak również w sesji z użyciem USG, uzyskano istotną statystycznie poprawę w następujących skalach: total TWSTRS,

podskali TWSTRS określającej nasilenie dystonii, w skali Tsui oraz w skali CDQ-24. W podskali TWSTRS oceniającej niesprawność i ból uzyskano istotną statystycznie poprawę jedynie w grupie z zastosowaniem USG. Celem oceny samego wpływu użycia USG na skuteczność leczenia zdecydowano się na porównanie wartości różnicy między pomiarami początkowymi i końcowymi (wartość delta) dla skal TWSTRS, Tsui i CDQ-24, uzyskując istotnie większą poprawę ocenianą w ww. skalach w grupie z kontrolą USG, niż w grupie bez kontroli USG. Jest to pierwsze tak kompleksowe badanie oceniające skuteczność leczenia DS za pomocą iniekcji BoNT pod kontrolą USG, w którym jedyną zmienną było użycie USG jako metody nawigacji. Uzyskane wyniki wskazały, że zastosowanie USG może zwiększyć skuteczność leczenia DS w porównaniu do iniekcji wykonywanych jedynie wg tzw. punktów anatomicznych.

W trzeciej publikacji przedstawiono w pełni udokumentowany przypadek rzadkiej, trudnej DS wymagającej iniekcji BoNT w m. długi szyi z dostępu przyśrodkowego przez tarczycę z wykorzystaniem dwóch metod nawigacji. Wykazano jak istotna jest nie tylko wizualizacja docelowej struktury celem bezpiecznego podania, ale jak równie ważna jest kontrola aktywności mięśnia w badaniu EMG, która poprawia precyzję iniekcji.

IX. Summary in English

Introduction:

Cervical dystonia (CD) is the most common form of focal dystonia characterized by sustained, involuntary or intermittent muscle contractions and/or twitching resulting in abnormal postures and/or positioning of the head and/or neck. Botulinum neurotoxin (BoNT) is recommended as the first line treatment for CD, with statistically significant improvement in clinical studies in 70–90% of patients. In everyday practice many patients experience an improvement; nevertheless, it is suboptimal in a majority of them. This may be caused by several factors including inaccurate diagnosis, primary or secondary resistance to treatment and invalid drug storage. Nevertheless, it seems that appropriate pattern classification, a physician's experience, BoNT-A dose and precision of injections are the most important factors contributing to successful treatment of CD. Initially, CD was classified into four types, related to: turning the head (torticollis), tilting the head to one side (laterocollis), backwards (retrocollis), or forwards (anterocollis). The Col-Cap concept, introduced by Reichel et al. in consonance with anatomic and imaging studies, identified 11 main types of CD. According to this concept, deeply located muscles like obliquus capitis inferior (OCI), semispinalis cervicis or longus colli are involved. It seems to be that deep lying muscles are difficult to be located and precisely injected without any visualization. Muscles can be injected using anatomical landmarks, under electromyography (EMG), computed tomography (CT) or ultrasound (US) guidance, but it remains controversial whether EMG and/or US are helpful in clinical practice. Ultrasonography provides real-time visualization of muscles and adjacent anatomical structures, which eventually may result in more precise injections and potentially a lower number of side effects. Nevertheless, thus far there is a lack of research elucidating the real effectiveness of US-guided treatment. Most of the studies have been performed in small groups of patients or were focused on injections into deep cervical muscles only. There is only one recently published study directly comparing the results of US-guided and non-guided BoNT-A injections in two groups of patients. Nevertheless, there are no randomized, controlled studies proving the higher effectiveness of US-guided versus blinded injections.

Aims:

1. Analysis and characteristics of the possible causes responsible for treatment failures with special regard to the new classification of CD known as Col-Cap concept and non-motor symptoms and proposal of actions which might affect improvement of effectiveness of BoNT-A treatment.
2. Assessment of effectiveness of US-guided BoNT-A injections in comparison with using anatomic landmarks (AL).
3. Clinical exemplification of the use of BoNT to deeply located muscles (e.g. longus colli).

Materials and methods:

1. Based on PubMed the analysis the possible factors responsible for treatment failures of cervical dystonia (CD) with special regard to the new classification known as Col-Cap concept and non-motor symptom was conducted. The presented information has been enriched with observations resulting from own observations and experiences. The review was enriched with observations resulting from own experiences. The analysis of the above information made it possible to present all the factors that may affect the effectiveness of treatment and to propose actions that may increase the effectiveness of BoNT therapy.
2. Thirty-five patients (12 males, 23 females) with a clinical diagnosis of CD were included in the study. Intramuscular administration of BoNT-A was performed using either US guidance, or with AL, in two separate therapeutic sessions. The efficacy of BoNT-A administration was assessed with the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), Tsui modified scale, Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) and Clinical Global Impression-Improvement scale (CGI-I). Additionally, patients at therapeutic sessions were digitally recorded and evaluated by two blinded and independent raters. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9 and Statistica 13 software. Continuous variables were presented using mean and standard deviation, while numerical and non-continuous variables as number of cases (n) and percentage, median and interquartile range. Distribution of the variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. To compare differences between groups, the Student's t-

test in Welch's modification or the Mann-Whitney U test were used. The correlation was performed using the Spearman correlation coefficient. A correlation coefficient ranging from 0.00 to 0.19 was considered as very weak, 0.20 to 0.39 as weak, 0.40 to 0.59 as moderate, 0.60 to 0.79 as strong and 0.80 to 1.0 as very strong. A p value below 0.05 was deemed significant.

3. The case of a woman with cervical dystonia was reported who presented with anterior sagittal shift, which required injections through the longus colli muscle to obtain a satisfactory outcome. The approach via the thyroid gland was chosen. We injected longus colli muscle using both ultrasonography and electromyography guidance as excellent complementary techniques for injection at the C5-C6 level. All procedure was digital registered with details (EMG activity and US visualisation).

Results:

1. Identification and the creation of clinically useful guide for clinicians on the differential diagnosis and treatment failures during CD treatment.
2. A significant decrease in total TWSTRS, severity subscale TWSTRS, Tsui score, and CDQ-24 was found in both the AL and US group; however, in the TWSTRS disability and pain subscales, a significant decrease was found only in the US group. Moreover, US guided treatment also resulted in a greater decrease in TWSTRS, Tsui score and CDQ-24 compared to anatomical landmarks use only.
3. Clinical presentation of the practical use of USG guidance for monitoring injections into deeply located muscles (e.g. longus colli) in complex CD pattern.

Conclusions:

1. Several factors are responsible for effective treatment: proper diagnosis of dystonia and exclusion of pseudodystonias, correct recognition of dystonia pattern and the identification of new patterns according to Col-Cap concept, muscle selection and precise injections under EMG and/or US guidance. Concomitant diagnosis and treatment of non-motor symptoms like depression, anxiety, fatigue, sleep problems, phobias and stigmatization are crucial for overall effect of the treatment.

2. US guidance might be helpful in improving the results of BoNT-A injections in cervical dystonia assessed with TWSTRS, Tsui modified scale and CDQ-24, specifically in reducing associated pain and disability.
3. US guidance is helpful to localize deep cervical muscles in CD complex patterns.

X. Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

Cervical dystonia — improving the effectiveness of botulinum toxin therapy

Małgorzata Tyślerowicz¹, Weronika Kiedrzyńska¹,
Bożena Adamkiewicz¹, Wolfgang H. Jost², Jarosław Sławek³

¹Neurology and Neurophysiology Department, Copernicus Memorial Hospital in Lodz,
Comprehensive Cancer Centre and Traumatology, Lodz, Poland

²Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Germany

³Department of Neurological-Psychiatric Nursing, Medical University of Gdansk, Poland;
Department of Neurology, St Adalbert Hospital, Copernicus Ltd, Gdansk, Poland

ABSTRACT

Introduction. Cervical dystonia is the most frequent form of focal dystonia. It is characterised by involuntary muscular contractions resulting in abnormal head/neck and shoulder movements and postures, which can be associated with tremor and pain. Local intramuscular injections of botulinum toxin type A (BoNT-A) is the treatment of choice, being both effective and well-tolerated. However, a considerable number (c. 30%) of patients discontinue this treatment.

The aim of this review was to analyse the factors possibly responsible for treatment failures of cervical dystonia (CD), with special regard to the new classification known as the 'Col-Cap' concept and non-motor symptoms.

Clinical implications. Several factors analysed in this review are responsible for effective treatment: proper diagnosis of dystonia and exclusion of pseudodystonias, correct recognition of dystonia pattern and identification of new patterns according to the Col-Cap concept, muscle selection and precise injections under electromyography (EMG) and/or ultrasonography (US) guidance. Furthermore, concomitant diagnosis and treatment of non-motor symptoms such as depression, anxiety, fatigue, sleep problems, phobias and stigmatisation are crucial in obtaining the best overall effect of the treatment. Primary and secondary immunisation and non-responsiveness seem to be marginal problems nowadays due to a low potential of new BoNT-A formulations to produce neutralising antibodies.

Future directions. There is a need for new and relevant scales combining the Col-Cap concept patterns with non-motor symptoms and quality of life. There is also a lack of specific rehabilitation protocols which could enhance BoNT-A treatment results.

Key words: cervical dystonia, Col-Cap concept, botulinum toxin, treatment failures, primary non-responsiveness, secondary non-responsiveness

Introduction

Cervical dystonia (CD) is a movement disorder characterised by involuntary, sustained or intermittent muscle contractions leading to abnormal head movements and/or positioning. It is accompanied by pain in 67–75% of patients [1]. Typical features include sensory ticks and head tremors. A substantial number of patients (18–41%) demonstrate complications manifesting in premature degenerative disorder of the cervical spine, discopathy or cervical myelopathy [2]. CD

significantly reduces quality of life, affects the ability to work, and socially stigmatises patients [2–3]. Spontaneous remission occurs in up to 15% of patients and is usually temporal [5, 6], but may be triggered by botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) treatment [4]. CD is the most common focal dystonia: a meta-analysis reveals that it affects a mean 4.98 of every 100,000 people. However, a significant difference has been observed with regards to geographical location: in Japan the rate is 2.52, whereas in Europe it is 6.71 [5].

Address for correspondence: Małgorzata Tyślerowicz, Neurology and Neurophysiology Department, Copernicus Memorial Hospital in Lodz, Comprehensive Cancer Centre and Traumatology, Lodz, Poland, e-mail: mtyślerowicz@wp.pl

Table 1. Summary of possible causes of non-responsiveness or unsatisfactory effect of Botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia

1. **Primary non-responsiveness**
 - preexisting BoNT-A antibodies, chronic exposure to BoNT-A in childhood, cross-reaction of other antibodies (e.g. tetanus toxin)
2. **Secondary non-responsiveness**
 - neutralizing antibodies
 - change in the pattern of dystonia, conditioned by the central mechanism of non-specific muscle activation
3. **Misdiagnosis**
 - dystonia in neurodegenerative diseases (PSP — usually retrocollis, MSA — usually anterocollis)
 - genetic disorders: Wilson's disease, Huntington's disease, spinocerebellar ataxias, neuroacanthocytosis, NBIA
 - dystonia in mitochondrial disorders
 - secondary dystonia caused by identified factors: post-traumatic dystonia, post-stroke dystonia, post-inflammatory dystonia, tardive dystonia, toxin-related dystonia
 - functional dystonia (psychogenic)
 - pseudodystonias:
 - a. related to musculoskeletal deformations: camptocormia, scoliosis, Grisel's syndrome, Arnold-Chiari syndrome, Klippel-Feil syndrome, joints deformities, arthrogyposis, Dupuytren's contracture, congenital muscular torticollis, Sandifer's syndrome,
 - b. related to the compensation of improper functioning of the central nervous system or peripheral nervous system (compensatory head tilt): vestibular system disorder, oculomotor nerves palsies (6th, 4th), mass lesion in the posterior fossa
 - c. disorders of sensory pathways: parietal lobe damage, syringomyelia, myelopathy, mono- and polyneuropathy
 - d. disorders of motor pathways: Isaac's syndrome, stiff-person syndrome, tetanus, myotonic disorders, MMN
4. **Misidentification of the subtype of dystonia** (new classification –according Col-Cap concept and new CD patterns with involvement of muscles not routinely injected earlier)
5. **Improper selection of active muscles** (injections of muscles that are not responsible for specific pattern) **and missing the muscles** (no guidance, too short needles, too deep injections missing thin muscle layers, e.g. m. trapezius)
6. **Lack of monitoring techniques of injections: us, emg** (combination is the optimal method as visualization does not mean that muscle is really active)
7. **Improper adjustment of the total dose and its distribution in particular muscles**
8. **Subjective feeling of lack of improvement** (dominating non motor symptoms like depression, anxiety, phobias or sleep problems)
9. **Long-lasting dystonias causing secondary changes like myofibrosis, contractures**
10. **Improper storage and transportation of the medication**

PSP — Progressive Supranuclear Palsy, MSA — Multiple System Atrophy, NBIA — Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation, MMN — Multifocal Motor Neuropathy

Treatment of CD with BoNT-A is the treatment of choice as recommended by the American Academy of Neurology (AAN), with high effectiveness and safety profiles [6].

Double-blind, randomised clinical, as well as open, studies have shown that 50–85% of patients demonstrate a significant improvement [7–15]. A considerable number (c. 30%, range 19–46%) of patients discontinue treatment once it appears to be ineffective [16–20]. Treatment may be considered ineffective if neither the patient nor the therapist have observed a satisfactory reduction of symptoms or if significant adverse effects occur (e.g. dysphagia or neck muscles weakness), or when clinical trials observe no significant score reduction in rating scales. Those most commonly used are the Tsui Scale and the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale, TWSTRS.

This article aims to analyse the possible factors responsible for treatment failures, with special regard to the new classification of CD known as the Col-Cap concept and non-motor symptoms.

Making a proper diagnosis

BoNT-A can be effective both in primary and secondary dystonia. However, the latter may require specific treatment to avoid fatal progression and other outcomes such as Wilson's

Disease. Therefore, a proper diagnosis is essential. Particular attention should be paid to pseudodystonias that mimic dystonia and do not respond to treatment. Revised definitions and an extended list of pseudodystonic postures was recently presented by Berlot et al. (Tab. 1) [21]. Pseudodystonic postures must be clearly differentiated from conditions related to muscles weakness which can result in a head-drop e.g. myasthenia, muscular dystrophy, and amyotrophic lateral sclerosis. Moreover, pathological anteflexion can be confusing (e.g. anteflexion in multiple system atrophy) because there is no consensus as to whether it is related to dystonia of flexors or myositis and weakness of neck extensors [22]. It has been speculated that neck extensor myopathy might follow mechanical over-stretching from flexor dystonia. There is evidence that even muscles which are not under mechanical stress can develop myopathic changes. Pathologic changes seen in inflammatory myopathies (IBM) have been found in clinically affected paraspinal muscles. This shows the neurodegenerative nature of both IBM and parkinsonism.

Additionally, functional CD may be refractory to BoNT-A treatment. It usually presents as fixed dystonia or is multidirectional, variable with different patterns at the same time, accompanied by enormous effort put into head positioning, with improvement after distraction, and no sensory twitches.

Proper identification of pattern of dystonia

One of the most common reasons behind therapy failures seems to be incorrect identification of the clinical pattern of CD. To properly identify the subtype of dystonia, the patient should be examined carefully, not only in a relaxed seated position when their upper body is in a resting state, but also with open and closed eyes (because closing eyes can worsen dystonic posture), standing and/or lying positions, while walking or performing activities such as writing (these can enhance dystonic movements).

By observing the patient from the side, the front, and also from the back, we can assess the change in head and neck position in each of the three planes. Sometimes an objective assessment may be difficult due to the activity of compensating muscles as well as coexistence of tremors and/or myoclonus. We should pay attention to the so-called ‘sensory twitches’ (as they may change the pattern temporarily), shoulder and scapula positions, and potential muscle hypertrophy and pain. If the arm is elevated, we should assess the patient by stabilising their arms by pushing down the elevated arm. This may reveal its compensating character to maintain the head erect position due to a severe head tilt.

The Col-Cap concept was first set out by Reichel et al. in 2009 [23]. Their careful examination identified new patterns not previously recognised. Initially, CD had been classified into four types. These related to: turning the head (torticollis), tilting the head to one side (laterocollis), backwards (retrocollis), or forwards (anterocollis). More than 50% of cases were diagnosed as torticollis, 10–15% as laterocollis or retrocollis, and less frequently anterocollis [24]. The ‘Col-Cap’ concept (*collum-caput* = neck-head) was invented on the basis of imaging examinations (CT/MRI of the head, cervical spine and also soft tissues) and functional anatomy. According to this approach, based on the various movements of the head (muscles insertions between skull and C2 spine level) and neck (muscles insertions between C2 and C7 level), 10 major subtypes of CD were identified (Fig. 1): transverse (torticaput/collis), frontal (laterocaput/collis), sagittal with tilting forwards (anterocaput/collis) or backwards (retrocaput/collis) [25, 26]. These distinctive patterns are ‘realised’ by the activity of different (i.e. different from those in the ‘classic four’) muscles involved in the particular type. So an inaccurate diagnosis may result in a lack of effect. According to the multicentre study recently published by Jost et al. analysing 306 consecutive patients with CD, pure forms are rare (16.3%), whereas combinations of 2–6 of the subtypes are common (83.7%). Among all the subtypes, the most common primary form is torticaput (49%), and the second most common is laterocaput (16.7%) [27]. One can also distinguish combinations of incorrect positions such as a mixture of laterocollis to one side and laterocaput in the opposite direction; this is known as lateral shift. In addition, we see a combination of anterocollis and retrocaput called anterior sagittal shift, and consequently

posterior sagittal shift as a combination of retrocollis and anterocaput.

To identify these new patterns, characteristic points/lines should be identified, which enables levels of movement (collis, caput) to be distinguished. In the case of torsion, the main anatomical structures are: superior thyroid incisure of the larynx and manubrium of the sternum above the jugular incisure. Rotational torticollis is diagnosed if, during rotation, the larynx shifts in relation to the sternum. If these points remain in the same line, but the chin shifts in relation to the larynx, rotational head position is diagnosed (torticaput). In the sagittal plane, the meatus acusticus externus and the clavícula are useful anatomical landmarks. If only the ‘head’ is concerned, the meatus acusticus stays in line with the clavícula (anterocaput, retrocaput). If the projection is in front or behind the clavícula, the ‘neck’ level is involved (anero-collis/anterocaput) (Fig. 1) [28]. A treatment protocol differentiating the head and the neck level may result in better outcomes. However, to date this has only been shown in one retrospective study [29].

Based on the Col-Cap concept, ‘main’ muscles should be injected as the first choice, then ‘secondary’ in each subtype. In complex patterns, the leading (or primary) one should be first injected and in refractory cases previous injection patterns should be assessed and modified in the subsequent cycle [29].

Correct selection of active muscles and guided injections (US/EMG)

Before the Col-Cap concept, muscles were selected on the basis of functional anatomy, a physical examination accompanied by assessment of muscle hypertrophy, location of pain, or arm elevation. Several published studies used electromyography (EMG) as an injection technique for the identification and localisation of muscles [30–34]. There are studies which strongly support the role of EMG showing that injections performed only according to anatomical landmarks can be imprecise (83% reached the sternocleidomastoid, but only 47% the levator scapule muscle) [35]. Moreover, EMG guidance increases the sensitivity and specificity of the muscle selection, even when performed by BoNT-A specialists. Clinical predictions of individual muscle involvement are only 59% sensitive and 75% specific without EMG use. It has been pointed out that muscular hypertrophy or shoulder elevation indicates ‘dystonic’ muscle activity in only 70% of patients, showing how a classical physical examination can be confusing [36].

The role of EMG has been supported by randomised, blinded studies which have demonstrated that EMG-guided injections vs. anatomically-based bring significantly better results, measured by rating scales and subjective assessment: 82% (TWSTRS) and 61% (patients assessment) vs. 8% (TWSTRS) and 25% (patient report) respectively [34]. The same was proved in another study, which showed a significant difference in Jankovic scale ($p = 0.05$) between guided and blinded injections [37]. Retrospective analysis confirmed the benefits of

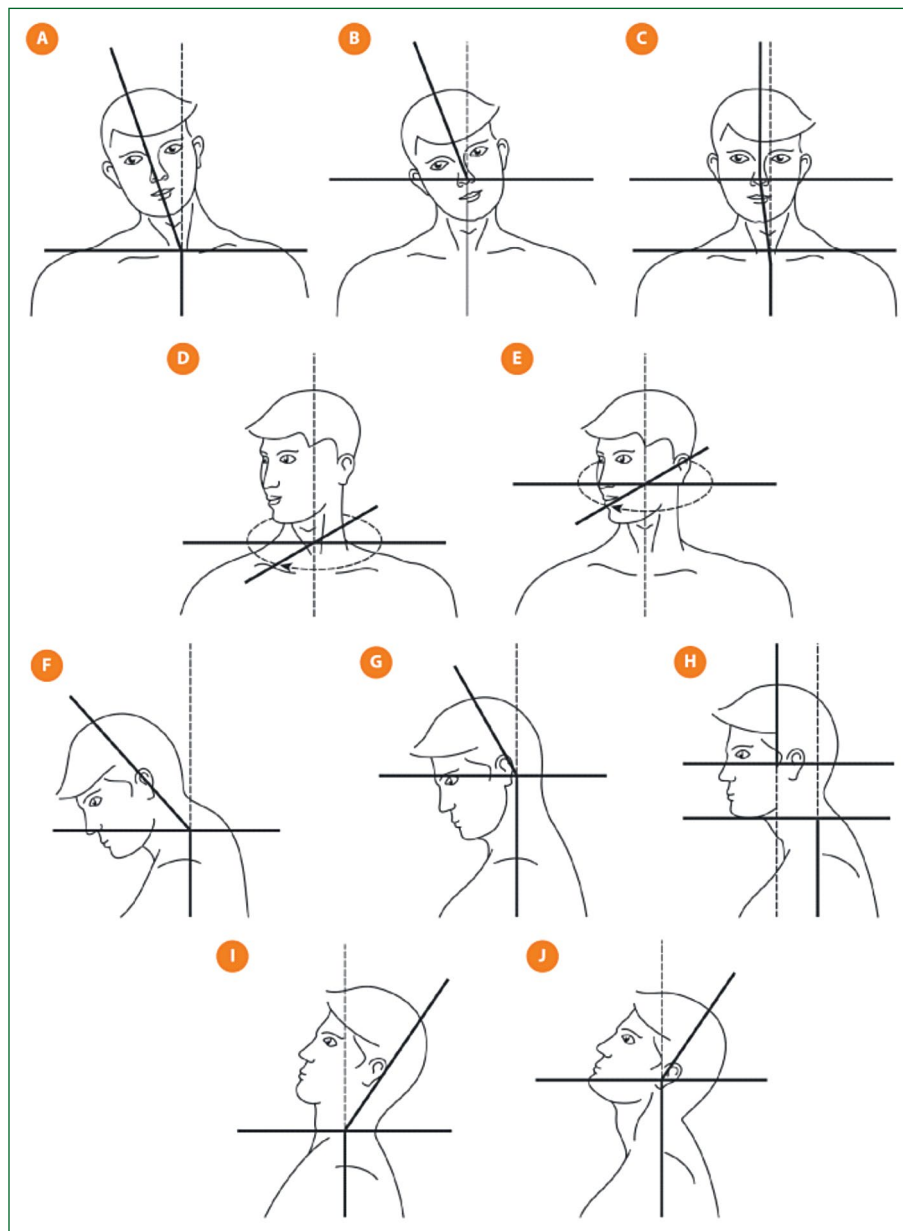


Figure 1. Ten basic clinical patterns of cervical dystonia according to col-cap concept. **A.** Laterocollis, **B.** Laterocaput, **C.** Lateral shift (combination of laterocollis to one and laterocaput to opposite side), **D.** Torticollis, **E.** Torticaput, **F.** Anterocollis, **G.** Anterocaput, **H.** Sagittal-anterior shift (combination of anterocollis and retrocaput), **I.** Retrocollis, **J.** Retrocaput. Additional rare variant may be present (no picture) presenting as Sagittal posterior shift (combination of retrocollis and anterocaput). Courtesy of Via Medica and Jarosław Sławek, Monika Rudzińska eds, In: Toksyna botulinowa w praktyce neurologicznej, Via Medica, Gdańsk 2015, vol. 1, Fig. 2

using polymyography in groups of patients previously treated with BoNT with an unsatisfactory response. After one year of treatment, reasonable or good final results were obtained in 60% of patients measured on both the Tsui Scale ($p < 0.01$) and the subjective assessment of patients ($p < 0.001$) [38]. Subsequently, one small open trial showed that EMG improved the treatment outcome in 9/10 patients, demonstrating a significant improvement in TWSTRS (mean improvement of 64%) [39]. In contrast, there are studies which do not confirm the utility

of EMG guided injections. In a systematic review by Nijmeijer et al., the average improvement on the Tsui Scale was greater (31.9 vs. 43.7%) in studies that used only clinical evaluation [40]. But because of profound differences in methodology, dosage, patient characteristics, and primary and secondary endpoints, no statistical analysis could be performed, and no firm conclusions could be drawn.

To sum up, a consensus of experts recommends a combination of clinical assessment and EMG examination as well

as EMG-guided injections in patients treated for the first time (Level A) [34, 41]. But for those who have undergone unsuccessful treatment, EMG usefulness is less proven (Class III studies and Level C) [42, 43].

We must remember that EMG use does not allow us to distinguish between 'dystonic' and compensatory muscle activities or to visualise the tip of the needle (the injector is not sure if the needle is positioned in the intended muscle). Such precise targeting of muscles can be achieved using other methods such as ultrasonography (US) or computed tomography.

Ultrasound is an easily available, non-invasive method enabling the visualisation of muscles and surrounding structures (nerve bundles and large vessels) in real time, which may increase the accuracy of injections of not only deep, but also superficial (sometimes as superficial as for example very flat trapezius) muscles. Studies regarding spasticity treatment with BoNT under US guidance have shown its efficacy in localising especially deep muscles. Recent publications are open studies conducted in small groups of patients or case studies on injections of deeply located muscles where the approach is challenging, such as the longus colli muscle or obliquus capitis inferior [41–44]. One of these studies assessed the impact of monitoring techniques such as US and/or CT in a group of eight patients requiring injections in deep cervical muscles (the obliquus capitis inferior, the longus colli muscle, obliquus capitis superior, scalenus anterior and scalenus posterior). The Tsui Scale confirmed a significant improvement occurring within four weeks (11.75 vs. 1.50) and on the TWSTRS scale in each of the subscales (20.0 vs. 5.25, 20.0 vs. 7.00, and 13.10 vs. 6.50) [48]. A study conducted in a group of five patients to assess the incidence of swallowing problems after injections revealed that an ultrasound examination, carried out in order to locate the EMG needle during injections in the sternocleidomastoid, significantly reduced such adverse effects (0% vs. 34.7%) (45). Nevertheless, no randomised, controlled studies have proved the greater effectiveness of US-guided versus blinded injections.

Muscles which seem to 'benefit' mostly from US monitoring include: suprahyoid muscles, scalenus muscles, the longissimus capitis and cervicis, semispinalis capitis and cervicis, obliquus capitis inferior (crucial muscles in some col-cap patterns), but also the sternocleidomastoid, levator scapulae, and trapezius (frequently injected too deeply) [46].

It seems that in some cases, particularly with accompanying tremors or after several non-effective treatment attempts, EMG and US methods, applied simultaneously, should be considered [47]. The needle size should also be adjusted because one that is too short will not reach deep muscle layers, although these can be easily detected thanks to US guidance.

Optimal dosage and its distribution in particular muscles

The optimal dose of BoNT-A was obtained in pivotal studies. The recommendations according to SPC (summary

product characteristics) are based on these clinical trials. However, dosage should be adjusted in subsequent treatment cycles both in terms of effectiveness and safety. There are studies which indicate that efficacy and the incidence of side effects depend on the BONT-A dose. A study assessing abobotulinumtoxin A showed that the largest and longest improvements were obtained in the 1,000U group [12]. Nevertheless, the highest number of adverse events also occurred in this group. All groups (placebo, 250U, 500U and 1,000U) demonstrated improvements > 20% on the Tsui Scale after two weeks. However, in week 4 such improvements were still observed only in the 500 U and the 1,000 U groups. In these groups, also compared to the 250U and placebo groups, patients reported > 50% improvement on CGI scale statistically more frequently. Therefore, the experts' recommendations, based on those studies [12, 48], suggest starting treatment by administering 500 U of abobotulinumtoxin. However, lower (200–400U) doses might be equally effective and safe if precisely administered e.g. under EMG guidance [49]. In clinical practice, the dose should be adjusted to muscle bulk and body mass, although formal studies have not been performed.

There are no randomised, controlled studies comparing the effectiveness of the number of injections per muscle. A comparative study on 49 patients showed that multi-point injections increased treatment effectiveness: they reduced pain ($p < 0.002$), increased the range of motion ($p < 0.001$), and lengthened the duration of effect ($p < 0.001$) [50]. Experts recommend distributing the dose to 1–4 points, depending on the area of the muscle [51].

Subjective feelings of lack of improvement and non-motor symptoms

Patients suffering from cervical dystonia, like those with other movement disorders, present a wide spectrum of non-motor symptoms which have not been considered in clinical trials assessing BoNT-A effectiveness, but may influence the overall result of therapy.

Patients with CD appear to be more aware of having abnormal dyskinetic movements than do patients with Huntington's or Parkinson's Diseases [52]. Non-motor symptoms have been noted in several studies: 61.8% of patients with CD presented lack of self-confidence due to stigmatisation, 59.8% had sleep problems, and 51% fatigue [53]. Depression was prevalent in as many as 47.5% of patients and this was the major determinant of poor quality of life [3]. In another study, poor quality of life was more common in CD than in blepharospasm. Writer's cramp, depression and anxiety were the major correlates [54].

Depression, along with other emotional-psychological disorders, may constitute a clinical spectrum of CD independently of motor symptoms. Mood disturbances coupled with anxiety, also adjustment disorders or obsessive-compulsive behaviours, occur significantly more often in patients with focal dystonias (57.3% of patients with dystonia, compared to

24.1% of healthy subjects and 34.6% of patients with hemifacial spasm) [55]. Another study showed that patients with CD are much more frequently affected by depression (15–53.4%) and anxiety disorders (26.4– 83.3%), and 4.5 times more often by agoraphobia or panic attacks than the general population. No correlation was found between age, duration of dystonia or its severity, as well as duration of BoNT-A treatment, which may indicate that mental disorders are primary, but not secondary, to dystonia.

A study by Berardelli et al. showed that during a five-year follow up of treatment with BoNT injections, it significantly improved dystonic movements (TWSTRS 33.4 +/- 11.1 at baseline, 26.9 +/- 10.9 after five years). However, the incidence of neuropsychiatric disorders did not improve at all (65% at baseline, 64% after five years), which suggests an independent mechanism and, possibly, the need for additional treatment [56]. A similar effect was observed in Slawek et al.'s study, showing in a group of 101 patients with CD treated with BoNT-A that size effect for TWSTRS (motor presentation) was significant after treatment: 1.1 (SD ± 0.6), but for depression (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale) it was only 0.5 (SD ± 0.7) [4].

Stamelou et al. presented evidence indicating an important non-motor component to primary dystonia, including abnormalities in sensory and perceptual functions, as well as the neuropsychiatric, cognitive and sleep domains [57]. Widespread loss of inhibition and pathologically increased plasticity appear to play important roles in the pathophysiology of primary dystonia [58]. The hypothesis is that non-motor features of dystonia could be explained by a common pathophysiological deficit that also underlies the motor symptoms [59–61]. Genetic susceptibility is the key to the pathophysiology of dystonia, indicated by the numerous non-motor abnormalities that are found in unaffected first-degree relatives of patients with adult-onset focal dystonia and non-manifesting gene mutations carriers. This genetic background may predispose patients to develop dystonia in the presence of other factors that may have important non-motor components, such as repetitive activity, trauma, or emotional distress [61].

Considering the accompanying non-motor disorders, such as pain or a broad spectrum of psychiatric diseases, it seems that analgesics or antidepressants would be beneficial. There are, however no controlled studies supporting such practice. The only randomised, controlled trial conducted recently looked at the efficacy of escitalopram in the treatment of CD with concomitant tremor. It did not reveal any beneficial effects of the drug on either motor or non-motor symptoms; the authors underline however that this should not be a reason for resigning from such therapy [62].

Primary and secondary immunoresistance

Patients who do not respond to the therapy can be classified as those who did not respond at all from the beginning

(so-called primary non-responders, PNR), or those who stopped responding to the treatment after a good initial effect (so-called secondary non-responders, SNR).

It is suspected that primary resistance may be associated with preexisting BoNT-A antibodies (AB), chronic exposure to BoNT-A in childhood, or cross-reaction of other AB (tetanus toxin AB) [63, 64]. However, this is only speculation unsupported by studies. Secondary non-responsiveness is defined differently by different authors. Some authors claim that two consecutive ineffective treatment cycles (i.e. no subjective improvement or exacerbation by at least 2 points on the Tsui Scale as well as absence of side effects typical for BoNT-A) which occur after at least two effective cycles in the past (defined as improvement on the Tsui Scale by at least 3 points and/or atrophy in injected muscles and/or an occurrence of side effects typical for BoNT-A) are enough to diagnose secondary resistance [18]. Others believe that secondary resistance can be diagnosed only after three consecutive ineffective treatment cycles [65]. One should remember that it may be a pseudoimmunoresistance due to other reasons mentioned earlier, and that the real one should be confirmed in laboratory or clinical tests (see below).

It is estimated that secondary resistance affects approximately 3–5% of patients [66]. Previously the production of AB to BoNT-A was considered the main cause of secondary treatment failure (STF). Some publications indicate that higher BoNT-A doses, administered at shorter intervals and frequent injections (within six weeks of the previous injection, so called booster injections), increase this risk of development of AB [67, 68]. Most of the previous studies reporting AB in groups of CD patients were unbiased regarding STF and had a short duration. Therefore, AB rates reported in these studies more or less represent the incidence of AB induction during 1-2 years of therapy and the range is between 0.5% and 2.0% [69–71]. In long-term treated patients with CD, the prevalence of AB is higher, indicating 14% in the group of patients still responding to therapy who underwent BoNT-A injections over 10 years [72]. Another study showed that duration of treatment of ~15 years carries a risk of up to 40% of becoming AB positive, not influencing the treatment result. In addition, the study showed that single dose per session and BoNT-A formulation were the most significant factors influencing AB formation [73].

Furthermore, the amount of complexing proteins, which differs in the three most commonly used preparations, plays an essential role. Antibodies were found in 9.5% of patients treated only with original onabotulinumtoxinA with a large amount of complexing proteins (100 U/25ng protein), whereas AB were not detected in any patients treated exclusively with the new preparation of onabotulinumtoxinA (100U/5ng protein) marketed more than 20 years ago [74]. Antibodies were not found in patients treated with incobotulinumtoxinA, which does not contain complexing proteins [75, 76].

Neutralising antibody titre decreases after discontinuation of therapy. The rate of decline differs for each individual, and

the decline can last for up to four years. Minimum 12-week intervals between injections are still advisable. However, some studies on incobotulinumtoxinA reveal that shorter intervals are also safe and do not produce antibodies [19].

In summary, studies show that AB and their titre do not necessarily contribute to secondary resistance; subsequent studies revealed that antibodies are found in approximately 50% of patients with secondary resistance [77, 78] and the reasons for this situation possibly differ.

According to some studies, secondary resistance could be associated with a higher dose of BoNT-A, administration of other therapies (rehabilitation, pharmacological treatment), a significant number of side effects, and more frequent interruptions in BoNT-A treatment [79].

The lack of response due to the neutralising antibodies formation may be diagnosed with specific tests. MPA (mouse protection assay), HDA (hemidiaphragm assay (HDA)), and new enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) are currently available. According to the latest reports, a combination of ELISA and HDA is a quick method characterised by the highest sensitivity and its price is reasonable. For 100% sensitivity its specificity is 90%, and for 100% specificity its sensitivity is 55%. Sensitivity of previously used tests, such as MPA or WBA (western blot assay) was lower and ranged from 33% to 53% [80].

Instead of laboratory tests, in clinical practice we can use simple, objective tests involving a unilateral application of BoNT-A in the frontal muscle [74] or in the extensor digitorum brevis muscle. The frontal test is performed by administering 30 units of abobotulinumtoxinA or 10 units of onabotulinumtoxinA [71] in the frontalis muscle on one side. Clinical assessment (ability to raise eyebrows) is recommended after 2–4 weeks. Asymmetry indicates that BoNT-A is effective [43]. For an extensor digitorum brevis muscle test we administer 100U of abo- or 20 units of onabotulinumtoxinA in this muscle and assess the compound muscle action potential response (CMAP) by stimulating the peroneal nerve at baseline and two weeks after injection (CMAP should more than halve compared to its original value). For a decline of up to 20%, immunoresistance is quite probable; for values of 20–50%, the result is doubtful [81].

In patients with immunoresistance, we can discontinue injections for 12–18 months and observe the patient at regular intervals. If dystonia significantly reduces quality of life, an alternative is re-administration of BoNT-A. Or one may consider the use of botulinum toxin B, which is safe and effective in the treatment of cervical dystonia, but presents high immunogenicity potential, in particular in patients already resistant to BoNT-A treatment [82, 83].

Intrinsic muscle changes and change of dystonia pattern

Muscle fibrosis and contractures, being the result of long-lasting disease as well as a change in the pattern of dystonia,

play an important role in secondary resistance apart from immunisation. The muscular dystonia pattern may change in some patients over time. BoNT-A injections may ‘activate’ other previously inactive muscles (contributing to the similar clinical pattern of dystonia), which implies the activity of a central mechanism, conditioning the position of the head or neck through non-specific muscle activation. The clinical pattern of dystonia in the course of the disease can also change. This probably results from activation of other muscles, which in turn results from a peripheral block of initially active dystonic muscles, or a change of the activation centre at the level of the central nervous system [84–86].

Evaluating the effectiveness of treatment

A lack of improvement in a patient’s assessment may contradict the positive change in rating scales. The most commonly used are Tsui, CIDP-58 and TWSTRS.

The TWSTRS is most commonly used in clinical trials and serves as the primary endpoint for assessing the effectiveness of BoNT-A in treating CD [14, 17, 87–90]. In most studies, an improvement by 25–30% measured with this scale is considered significant. It shows a strong correlation with the Tsui Scale [91]. Despite many advantages however, it does not take into account the evaluation of dystonic tremor; there is no clear definition of the midline and the full range of motion [92]. This scale also cannot assess properly the complex patterns of CD demonstrated in the Col-Cap concept.

In addition, due to its complex nature, the scale can hardly ever be applied in everyday practice. The authors of one recent study determined the number of points in the TWSTRS scale which contributes to a minimally clinically perceptible change in the Patient Global Impression of Change (PGIC) scale: a change by 3 points in milder cases (≤ 28.5) and 18 points in severe cases (> 52) [93]. A linear relationship was also found between the TWSTRS total scores and the PGIC: an improvement by 2.9 points in the TWSTRS scale corresponded to a change by one category in the PGIC scale.

The lack of a specified rating scale including both motor (with respect to the new Col-Cap patterns) and wide spectrum of non-motor CD features seems to be an unmet need. Moreover, it may create difficulties when planning new studies [94].

The next unmet need is the lack of consensus on specific rehabilitation programmes dedicated to CD patients and aimed at enhancing the effect of BoNT-A therapy.

In conclusion, CD treatment with BoNT-A remains a challenge for the physician. It is rare for satisfactory effects to be obtained at the first session. If unsuccessful, the long list of possible reasons, which have been the subject of this paper, should be considered.

Conflicts of interest: All authors declare no conflict of interest

Funding: No funding sources

Ethical committee permission: *Not necessary as this paper is a review, with no participation by patients or animals and no experiments*

Acknowledgements: None

References:

- Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain*. 1997; 69(3): 279–286, doi: [10.1016/s0304-3959\(96\)03296-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03296-4), indexed in Pubmed: 9085302.
- Konrad C, Vollmer-Haase J, Anneken K, et al. Orthopedic and neurological complications of cervical dystonia—review of the literature. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109(6): 369–373, doi: [10.1111/j.1600-0404.2004.00281.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00281.x), indexed in Pubmed: 15147457.
- Ślawek J, Friedman A, et al. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. *Funct Neurol* 2007 22(2):95-100.
- Jankovic J, Leder S, Warner D, et al. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991; 41(7): 1088–1091, doi: [10.1212/wnl.41.7.1088](https://doi.org/10.1212/wnl.41.7.1088), indexed in Pubmed: 2067638.
- Friedman A, Fahn S. Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. *Neurology*. 1986; 36(3): 398–400, doi: [10.1212/wnl.36.3.398](https://doi.org/10.1212/wnl.36.3.398), indexed in Pubmed: 3951708.
- Mainka T, Erro R, Rothwell J, et al. Remission in dystonia - Systematic review of the literature and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 66: 9–15, doi: [10.1016/j.parkreldis.2019.02.020](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.020), indexed in Pubmed: 30898428.
- Giladi N, Meer J, Kidan H, et al. Long-term remission of idiopathic cervical dystonia after treatment with botulinum toxin. *Eur Neurol*. 2000; 44(3): 144–146, doi: [10.1159/000008223](https://doi.org/10.1159/000008223), indexed in Pubmed: 11053961.
- Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012; 27(14): 1789–1796, doi: [10.1002/mds.25244](https://doi.org/10.1002/mds.25244), indexed in Pubmed: 23114997.
- Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, et al. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016; 86(19): 1818–1826, doi: [10.1212/WNL.0000000000002560](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560), indexed in Pubmed: 27164716.
- Greene P, Kang U, Fahn S, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1990; 40(8): 1213–1218, doi: [10.1212/wnl.40.8.1213](https://doi.org/10.1212/wnl.40.8.1213), indexed in Pubmed: 2199847.
- Poewe W, Deuschl G, Nebe A, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64(1): 13–17, doi: [10.1136/jnnp.64.1.13](https://doi.org/10.1136/jnnp.64.1.13), indexed in Pubmed: 9436721.
- Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology*. 1996; 46(4): 1066–1072, doi: [10.1212/wnl.46.4.1066](https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.1066), indexed in Pubmed: 8780093.
- Truong D, Duane DD, Jankovic J, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2005; 20(7): 783–791, doi: [10.1002/mds.20403](https://doi.org/10.1002/mds.20403), indexed in Pubmed: 15736159.
- Comella C, Jankovic J, Truong D, et al. Efficacy and safety of incobotulinumtoxinA (NT 201, XEOMIN®, botulinum neurotoxin type A, without accessory proteins) in patients with cervical dystonia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011; 308(1-2): 103–109, doi: [10.1016/j.jns.2011.05.041](https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.05.041).
- Evidente VG, Pappert EJ. Botulinum toxin therapy for cervical dystonia: the science of dosing. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2014; 4: 273, doi: [10.7916/D84X56BF](https://doi.org/10.7916/D84X56BF), indexed in Pubmed: 25414799.
- Truong D, Brodsky M, Lew M, et al. Global Dysport Cervical Dystonia Study Group. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(5): 316–323, doi: [10.1016/j.parkreldis.2010.03.002](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.03.002), indexed in Pubmed: 20359934.
- Charles D, Brashear A, Hauser RA, et al. CD 140 Study Group. Efficacy, tolerability, and immunogenicity of onabotulinumtoxin A in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol*. 2012; 35(5): 208–214, doi: [10.1097/WNF.0b013e31826538c7](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31826538c7), indexed in Pubmed: 22948497.
- Evidente VG, Fernandez HH, LeDoux MS, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013; 120(12): 1699–1707, doi: [10.1007/s00702-013-1048-3](https://doi.org/10.1007/s00702-013-1048-3), indexed in Pubmed: 23779062.
- Kessler KR, Skutta M, Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J Neurol*. 1999; 246(4): 265–274, doi: [10.1007/s004150050345](https://doi.org/10.1007/s004150050345), indexed in Pubmed: 10367694.
- Brashear A, Bergan K, Wojcieszek J, et al. Patients' perception of stopping or continuing treatment of cervical dystonia with botulinum toxin type A. *Movement Disorders*. 2001; 15(1): 150–153, doi: [10.1002/1531-8257\(200001\)15:1<150::aid-mds1024>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/1531-8257(200001)15:1<150::aid-mds1024>3.0.co;2-x).
- Hsiung GYR, Das SK, Ranaway R, et al. Long-term efficacy of botulinum toxin A in treatment of various movement disorders over a 10-year period. *Mov Disord*. 2002; 17(6): 1288–1293, doi: [10.1002/mds.10252](https://doi.org/10.1002/mds.10252), indexed in Pubmed: 12465070.
- Skogseid IM, Kerty E. The course of cervical dystonia and patient satisfaction with long-term botulinum toxin A treatment. *Eur J Neurol*. 2005; 12(3): 163–170, doi: [10.1111/j.1468-1331.2004.01053.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.01053.x), indexed in Pubmed: 15693803.
- Gill CE, Manus ND, Pelster MW, et al. Continuation of long-term care for cervical dystonia at an academic movement disorders clinic. *Toxins (Basel)*. 2013; 5(4): 776–783, doi: [10.3390/toxins5040776](https://doi.org/10.3390/toxins5040776), indexed in Pubmed: 23612751.
- Berlot R, Bhatia KP, Kojović M. Pseudodystonia: A new perspective on an old phenomenon. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019; 62: 44–50, doi: [10.1016/j.parkreldis.2019.02.008](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.008), indexed in Pubmed: 30819557.
- Finsterer J, Maeztu C, Revuelta GJ, et al. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. *J Neurol Sci*. 2015; 355(1-2): 37–43, doi: [10.1016/j.jns.2015.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.015), indexed in Pubmed: 26088286.
- Reichel G, Stenner A, Jahn A. Zur Phänomenologie der zervikalen Dystonien. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*. 2009; 77(05): 272–277, doi: [10.1055/s-0028-1109416](https://doi.org/10.1055/s-0028-1109416).
- Benecke R, Moore P, Dressler D, et al. Cervical and Arial dystonia. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Blackwell Science, Massachusetts. ; 2003: 158–194.



28. Reichel G. Cervical dystonia: A new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia*. 2011; 1(1): 5–12, doi: [10.1016/j.baga.2011.01.001](https://doi.org/10.1016/j.baga.2011.01.001).
29. Jost WH, Tatu L. Selection of Muscles for Botulinum Toxin Injections in Cervical Dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. 2015; 2(3): 224–226, doi: [10.1002/mdc3.12172](https://doi.org/10.1002/mdc3.12172), indexed in Pubmed: 30838229.
30. Jost WH, Tatu L, Pandey S, et al. Frequency of different subtypes of cervical dystonia: a prospective multicenter study according to Col-Cap concept. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020; 127(1): 45–50, doi: [10.1007/s00702-019-02116-7](https://doi.org/10.1007/s00702-019-02116-7), indexed in Pubmed: 31828512.
31. Tatu L, Jost WH. Anatomy and cervical dystonia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124(2): 237–243, doi: [10.1007/s00702-016-1621-7](https://doi.org/10.1007/s00702-016-1621-7), indexed in Pubmed: 27624726.
32. Jost WH. Torticaput versus Torticollis: Clinical Effects with Modified Classification and Muscle Selection. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2019; 9, doi: [10.7916/tohm.v0.647](https://doi.org/10.7916/tohm.v0.647), indexed in Pubmed: 31413892.
33. Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, et al. Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology*. 1992; 42(4): 878–882, doi: [10.1212/wnl.42.4.878](https://doi.org/10.1212/wnl.42.4.878), indexed in Pubmed: 1565246.
34. Wu C, Xue F, Chang W, et al. Botulinum toxin type A with or without needle electromyographic guidance in patients with cervical dystonia. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1292, doi: [10.1186/s40064-016-2967-x](https://doi.org/10.1186/s40064-016-2967-x), indexed in Pubmed: 27547666.
35. Dubinsky RM, Gray CS, Vetere-Overfield B, et al. Electromyographic guidance of botulinum toxin treatment in cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol*. 1991; 14(3): 262–267, doi: [10.1097/00002826-199106000-00011](https://doi.org/10.1097/00002826-199106000-00011), indexed in Pubmed: 2070367.
36. Erdal J, Ostergaard L, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Quantitative EMG in botulinum toxin treatment of cervical dystonia. A double-blind, placebo-controlled study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994; 93(6): 434–439, doi: [10.1016/0168-5597\(94\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90150-3), indexed in Pubmed: 7529693.
37. Østergaard L, Fuglsang-Frederiksen A, Werdelin L, et al. Quantitative EMG in botulinum toxin treatment of cervical dystonia. A double-blind, placebo-controlled study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*. 1994; 93(6): 434–439, doi: [10.1016/0168-5597\(94\)90150-3](https://doi.org/10.1016/0168-5597(94)90150-3).
38. Speelman JD, Brans JW. Cervical dystonia and botulinum treatment: is electromyographic guidance necessary? *Mov Disord*. 1995; 10(6): 802, doi: [10.1002/mds.870100619](https://doi.org/10.1002/mds.870100619), indexed in Pubmed: 8750005.
39. Gerpen JV, Matsumoto J, Ahlskog J, et al. Utility of an EMG mapping study in treating cervical dystonia. *Muscle & Nerve*. 2000; 23(11): 1752–1756, doi: [10.1002/1097-4598\(200011\)23:11<1752::aid-mus12>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200011)23:11<1752::aid-mus12>3.0.co;2-u).
40. Werdelin L, Dalager T, Fuglsang-Frederiksen A, et al. The utility of EMG interference pattern analysis in botulinum toxin treatment of torticollis: a randomised, controlled and blinded study. *Clin Neurophysiol*. 2011; 122(11): 2305–2309, doi: [10.1016/j.clinph.2011.04.012](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.04.012), indexed in Pubmed: 21636319.
41. Nijmeijer SWR, Koelman JH, Standaar TSM, et al. Cervical dystonia: improved treatment response to botulinum toxin after referral to a tertiary centre and the use of polymyography. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(5): 533–538, doi: [10.1016/j.parkreldis.2013.01.018](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.01.018), indexed in Pubmed: 23466060.
42. Cordivari C, Misra VP, Vincent A, et al. Secondary nonresponsiveness to botulinum toxin A in cervical dystonia: the role of electromyogram-guided injections, botulinum toxin A antibody assay, and the extensor digitorum brevis test. *Mov Disord*. 2006; 21(10): 1737–1741, doi: [10.1002/mds.21051](https://doi.org/10.1002/mds.21051), indexed in Pubmed: 16874756.
43. Nijmeijer SWR, Koelman JH, Kamphuis DJ, et al. Muscle selection for treatment of cervical dystonia with botulinum toxin—a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012; 18(6): 731–736, doi: [10.1016/j.parkreldis.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2012.04.005), indexed in Pubmed: 22575237.
44. Bhidayasiri R. Treatment of complex cervical dystonia with botulinum toxin: involvement of deep-cervical muscles may contribute to suboptimal responses. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011; 17 Suppl 1: S20–S24, doi: [10.1016/j.parkreldis.2011.06.015](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.06.015), indexed in Pubmed: 21999891.
45. Fujimoto H, Mezaki T, Yokoe M, et al. Sonographic guidance provides a low-risk approach to the longus colli muscle. *Mov Disord*. 2012; 27(7): 928–9; author reply 929, doi: [10.1002/mds.25024](https://doi.org/10.1002/mds.25024), indexed in Pubmed: 22648450.
46. Sung DH, Choi JY, Kim DH, et al. Localization of dystonic muscles with 18F-FDG PET/CT in idiopathic cervical dystonia. *J Nucl Med*. 2007; 48(11): 1790–1795, doi: [10.2967/jnumed.107.044024](https://doi.org/10.2967/jnumed.107.044024), indexed in Pubmed: 17942812.
47. Lee InHo, Yoon YC, Sung DH, et al. Initial experience with imaging-guided intramuscular botulinum toxin injection in patients with idiopathic cervical dystonia. *AJR Am J Roentgenol*. 2009; 192(4): 996–1001, doi: [10.2214/AJR.08.1535](https://doi.org/10.2214/AJR.08.1535), indexed in Pubmed: 19304706.
48. Hong JS, Sathe GG, Niyonkuru C, et al. Elimination of dysphagia using ultrasound guidance for botulinum toxin injections in cervical dystonia. *Muscle Nerve*. 2012; 46(4): 535–539, doi: [10.1002/mus.23409](https://doi.org/10.1002/mus.23409), indexed in Pubmed: 22987694.
49. Schramm A, Bäumer T, Fietzek U, et al. Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: an expert statement. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015; 122(10): 1457–1463, doi: [10.1007/s00702-014-1356-2](https://doi.org/10.1007/s00702-014-1356-2), indexed in Pubmed: 25547861.
50. Schramm A, Huber D, Möbius C, et al. Involvement of obliquus capitis inferior muscle in dystonic head tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017; 44: 119–123, doi: [10.1016/j.parkreldis.2017.07.034](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.07.034), indexed in Pubmed: 28802760.
51. Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, et al. Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport (clostridium botulinum toxin type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J Neurol*. 2001; 248(12): 1073–1078, doi: [10.1007/s004150170028](https://doi.org/10.1007/s004150170028), indexed in Pubmed: 12013585.
52. Brans JW, de Boer IP, Aramideh M, et al. Botulinum toxin in cervical dystonia: low dosage with electromyographic guidance. *J Neurol*. 1995; 242(8): 529–534, doi: [10.1007/bf00867425](https://doi.org/10.1007/bf00867425), indexed in Pubmed: 8530982.
53. Borodic GE, Pearce LB, Smith K, et al. Botulinum a toxin for spasmodic torticollis: multiple vs single injection points per muscle. *Head Neck*. 1992; 14(1): 33–37, doi: [10.1002/hed.2880140108](https://doi.org/10.1002/hed.2880140108), indexed in Pubmed: 1624292.
54. Novak I, Campbell L, Boyce M, et al. Cerebral Palsy Institute. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for cervical dystonia and other causes of hypertonia of the neck: international consensus statement. *Eur J Neurol*. 2010; 17 Suppl 2: 94–108, doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.03130.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03130.x), indexed in Pubmed: 20633181.
55. Sitek EJ, Sołtan W, Wieczorek D, et al. Self-awareness of motor dysfunction in patients with Huntington's disease in comparison to Parkinson's disease and cervical dystonia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011; 17(5): 788–795, doi: [10.1017/S1355617711000725](https://doi.org/10.1017/S1355617711000725), indexed in Pubmed: 21729402.

56. Klingelhoefer L, Chaudhuri K, Kamm C, et al. Validation of a self-completed Dystonia Non-Motor Symptoms Questionnaire. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2019; 6(10): 2054–2065, doi: [10.1002/acn3.50900](https://doi.org/10.1002/acn3.50900).
57. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111(2): 161–164, doi: [10.1016/j.clineuro.2008.09.023](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2008.09.023), indexed in Pubmed: 18995953.
58. Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord*. 2010; 25(4): 459–465, doi: [10.1002/mds.22983](https://doi.org/10.1002/mds.22983), indexed in Pubmed: 20108377.
59. Berardelli I, Ferrazzano G, Pasquini M, et al. Clinical course of psychiatric disorders in patients with cervical dystonia. *Psychiatry Res*. 2015; 229(1-2): 583–585, doi: [10.1016/j.psychres.2015.07.076](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.076), indexed in Pubmed: 26239770.
60. Stamelou M, Edwards M, Hallett M, et al. Stamelou M, Edwards M, Hallett M, Bathia K, The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications, *Brain*, 2012 Jun;135(Pt 6):1668-81;doi10.1093. 2015.
61. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis*. 2011; 42(2): 177–184, doi: [10.1016/j.nbd.2010.08.025](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.025), indexed in Pubmed: 20817092.
62. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain*. 2003; 126(Pt 12): 2586–2596, doi: [10.1093/brain/awg273](https://doi.org/10.1093/brain/awg273), indexed in Pubmed: 14506068.
63. Quartarone A, Pisani A. Abnormal plasticity in dystonia: Disruption of synaptic homeostasis. *Neurobiol Dis*. 2011; 42(2): 162–170, doi: [10.1016/j.nbd.2010.12.011](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.12.011), indexed in Pubmed: 21168494.
64. Kojovic M, Caronni A, Bologna M, et al. Botulinum toxin injections reduce associative plasticity in patients with primary dystonia. *Mov Disord*. 2011; 26(7): 1282–1289, doi: [10.1002/mds.23681](https://doi.org/10.1002/mds.23681), indexed in Pubmed: 21469207.
65. Zoons E, Booi J, Delnoo CCS, et al. Randomised controlled trial of escitalopram for cervical dystonia with dystonic jerks/tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89(6): 579–585, doi: [10.1136/jnnp-2017-317352](https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317352), indexed in Pubmed: 29326295.
66. Dobryansky M, Korsh J, Shen AE, et al. Botulinum toxin type A and B primary resistance. *Aesthet Surg J*. 2015; 35(2): NP28–NP30, doi: [10.1093/asj/sju027](https://doi.org/10.1093/asj/sju027), indexed in Pubmed: 25653242.
67. Thompson JA, Glasgow LA, Warpinski JR, et al. Infant botulism: clinical spectrum and epidemiology. *Pediatrics*. 1980; 66(6): 936–942, indexed in Pubmed: 7005856.
68. Ferreira J, Colosimo C, Bhidayasiri R, et al. Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injections in cervical dystonia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015; 21(2): 111–115, doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.09.034](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.034).
69. Mohammadi B, Buhr N, Bigalke H, et al. A long-term follow-up of botulinum toxin A in cervical dystonia. *Neurol Res*. 2009; 31(5): 463–466, doi: [10.1179/174313209X405137](https://doi.org/10.1179/174313209X405137), indexed in Pubmed: 19278576.
70. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord*. 1994; 9(2): 213–217, doi: [10.1002/mds.870090216](https://doi.org/10.1002/mds.870090216), indexed in Pubmed: 8196686.
71. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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(19): 1699–1706, doi: [10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95), indexed in Pubmed: 18458230.
72. Fabbrini M, Leodori G, Fernandes RM, et al. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotox Res*. 2016; 29(1): 105–117, doi: [10.1007/s12640-015-9565-5](https://doi.org/10.1007/s12640-015-9565-5), indexed in Pubmed: 26467676.
73. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX®) across multiple indications. *Mov Disord*. 2010; 25(13): 2211–2218, doi: [10.1002/mds.23254](https://doi.org/10.1002/mds.23254), indexed in Pubmed: 20737546.
74. Naumann M, Boo LM, Ackerman AH, et al. Immunogenicity of botulinum toxins. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013; 120(2): 275–290, doi: [10.1007/s00702-012-0893-9](https://doi.org/10.1007/s00702-012-0893-9), indexed in Pubmed: 23008029.
75. Hefter H, Rosenthal D, Moll M. High Botulinum Toxin-Neutralizing Antibody Prevalence Under Long-Term Cervical Dystonia Treatment. *Mov Disord Clin Pract*. 2016; 3(5): 500–506, doi: [10.1002/mdc3.12322](https://doi.org/10.1002/mdc3.12322), indexed in Pubmed: 30363520.
76. Albrecht P, Jansen A, Lee JJ, et al. High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology*. 2019; 92(1): e48–e54, doi: [10.1212/WNL.0000000000006688](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006688), indexed in Pubmed: 30464031.
77. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology*. 2003; 60(7): 1186–1188, doi: [10.1212/01.wnl.0000055087.96356.bb](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000055087.96356.bb), indexed in Pubmed: 12682332.
78. Benecke R. Clinical relevance of botulinum toxin immunogenicity. *Bio-Drugs*. 2012; 26(2): e1–e9, doi: [10.2165/11599840-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11599840-000000000-00000), indexed in Pubmed: 22385408.
79. Dressler D, Tacik P, Saberi FA. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015; 122(2): 297–300, doi: [10.1007/s00702-014-1253-8](https://doi.org/10.1007/s00702-014-1253-8), indexed in Pubmed: 25052566.
80. Lange O, Bigalke H, Dengler R, et al. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol*. 2009; 32(4): 213–218, doi: [10.1097/WNF.0b013e3181914d0a](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181914d0a), indexed in Pubmed: 19620852.
81. Fabbrini M, Leodori G, Fernandes RM, et al. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotox Res*. 2016; 29(1): 105–117, doi: [10.1007/s12640-015-9565-5](https://doi.org/10.1007/s12640-015-9565-5), indexed in Pubmed: 26467676.
82. Ferreira JJ, Colosimo C, Bhidayasiri R, et al. Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injections in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21(2): 111–115, doi: [10.1016/j.parkreldis.2014.09.034](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2014.09.034), indexed in Pubmed: 25499753.
83. Dressler D, Gessler F, Tacik P, et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of botulinum toxin-antibodies. *Mov Disord*. 2014; 29(10): 1322–1324, doi: [10.1002/mds.25956](https://doi.org/10.1002/mds.25956), indexed in Pubmed: 25073795.
84. Kessler KR, Benecke R. The EBD test—a clinical test for the detection of antibodies to botulinum toxin type A. *Mov Disord*. 1997; 12(1): 95–99, doi: [10.1002/mds.870120116](https://doi.org/10.1002/mds.870120116), indexed in Pubmed: 8990060.
85. Berman B, Seeberger L, Kumar R. Long-term safety, efficacy, dosing, and development of resistance with botulinum toxin type B in cervical dystonia. *Mov Disord*. 2005; 20(2): 233–237, doi: [10.1002/mds.20290](https://doi.org/10.1002/mds.20290), indexed in Pubmed: 15455449.
86. Dressler D, Bigalke H, Benecke R. Botulinum toxin type B in antibody-induced botulinum toxin type A therapy failure. *J Neurol*. 2003; 250(8): 967–969, doi: [10.1007/s00415-003-1129-6](https://doi.org/10.1007/s00415-003-1129-6), indexed in Pubmed: 12928917.

87. Marin C, Martí MJ, Tolosa E, et al. Muscle activity changes in spasmodic torticollis after botulinum toxin treatment. *Eur J Neurol.* 1995; 1(3): 243–247, doi: [10.1111/j.1468-1331.1995.tb00078.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1995.tb00078.x), indexed in Pubmed: [24283525](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24283525/).
88. Gelb DJ, Yoshimura DM, Olney RK, et al. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis. *Ann Neurol.* 1991; 29(4): 370–376, doi: [10.1002/ana.410290407](https://doi.org/10.1002/ana.410290407), indexed in Pubmed: [1929208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1929208/).
89. Kaňovský P, Dušek J, Halačková H, et al. Change in the pattern of cervical dystonia might be the cause of benefit loss during botulinum toxin treatment. *Eur J Neurol.* 1997; 4(1): 79–84, doi: [10.1111/j.1468-1331.1997.tb00303.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.1997.tb00303.x), indexed in Pubmed: [24283826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24283826/).
90. Quagliato EM, Carelli EF, Viana MA. A prospective, randomized, double-blind study comparing the efficacy and safety of type a botulinum toxins botox and prosigne in the treatment of cervical dystonia. *Clin Neuropharmacol.* 2010; 33(1): 22–26, doi: [10.1097/WNF.0b013e3181c46f48](https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e3181c46f48), indexed in Pubmed: [19959960](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19959960/).
91. Pappert EJ, Germanson T. Myobloc/Neurobloc European Cervical Dystonia Study Group. Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naïve patients with cervical dystonia: Randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord.* 2008; 23(4): 510–517, doi: [10.1002/mds.21724](https://doi.org/10.1002/mds.21724), indexed in Pubmed: [18098274](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18098274/).
92. Comella CL, Jankovic J, Shannon KM, et al. Dystonia Study Group. Comparison of botulinum toxin serotypes A and B for the treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 2005; 65(9): 1423–1429, doi: [10.1212/01.wnl.0000183055.81056.5c](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000183055.81056.5c), indexed in Pubmed: [16275831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16275831/).
93. Naumann M, Yakovlev A, Durif F, et al. BOTOX Cervical Dystonia Prospective Study Group. A randomized, double-masked, crossover comparison of the efficacy and safety of botulinum toxin type A produced from the original bulk toxin source and current bulk toxin source for the treatment of cervical dystonia. *J Neurol.* 2002; 249(1): 57–63, doi: [10.1007/pl00007848](https://doi.org/10.1007/pl00007848), indexed in Pubmed: [11954869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11954869/).
94. Tarsy D. Comparison of clinical rating scales in treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord.* 1997; 12(1): 100–102, doi: [10.1002/mds.870120117](https://doi.org/10.1002/mds.870120117), indexed in Pubmed: [8990061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8990061/).
95. Comella CL, Stebbins GT, Goetz CG, et al. Teaching tape for the motor section of the Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale. *Mov Disord.* 1997; 12(4): 570–575, doi: [10.1002/mds.870120414](https://doi.org/10.1002/mds.870120414), indexed in Pubmed: [9251076](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9251076/).
96. Espay AJ, Trosch R, Suarez G, et al. Minimal clinically important change in the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018; 52: 94–97, doi: [10.1016/j.parkrel-dis.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.parkrel-dis.2018.03.002), indexed in Pubmed: [29530726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530726/).
97. Jost WH, Hefter H, Stenner A, et al. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J Neural Transm (Vienna).* 2013; 120(3): 487–496, doi: [10.1007/s00702-012-0887-7](https://doi.org/10.1007/s00702-012-0887-7), indexed in Pubmed: [22899277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22899277/).

Article

Does Ultrasound Guidance Improve the Effectiveness of Neurotoxin Injections in Patients with Cervical Dystonia? (A Prospective, Partially-Blinded, Clinical Study)

Małgorzata Tyślerowicz ^{1,*}, Jarosław Dulski ^{2,3,4}, Justyna Gawryluk ⁵ and Jarosław Sławek ^{3,4,*}¹ Department of Neurophysiology, Copernicus Memorial Hospital, 93-513 Lodz, Poland² Department of Neurology, Mayo Clinic, 4500 San Pablo Rd., Jacksonville, FL 32224, USA³ Department of Neurology, St. Adalbert Hospital, Copernicus PL Ltd., 80-462 Gdansk, Poland⁴ Division of Neurological and Psychiatric Nursing, Faculty of Health Sciences, Medical University of Gdansk, 80-211 Gdansk, Poland⁵ Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, 41-808 Katowice, Poland

* Correspondence: malgorzata.tyslerowicz@gmail.com (M.T.); jaroslaw.slawek@gumed.edu.pl (J.S.)

Abstract: Aim: The aim of this study was to evaluate the efficacy of ultrasound guidance (US) in the treatment of cervical dystonia (CD) with botulinum neurotoxin type A (BoNT-A) injections in comparison to anatomical landmarks (AL). To date, US is routinely used in many centers, but others deny its usefulness. Materials and Methods: Thirty-five patients (12 males, 23 females) with a clinical diagnosis of CD were included in the study. Intramuscular administration of BoNT-A was performed using either US guidance, or with AL, in two separate therapeutic sessions. The efficacy of BoNT-A administration was assessed with the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS), Tsui modified scale, Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) and Clinical Global Impression—Improvement scale (CGI-I). Additionally, patients at therapeutic sessions were digitally recorded and evaluated by two blinded and independent raters. Results: A significant decrease in total TWSTRS, severity subscale TWSTRS, Tsui score, and CDQ-24 was found in both the AL and US group; however, in the TWSTRS disability and pain subscales, a significant decrease was found only in the US group. Moreover, US guided treatment also resulted in a greater decrease in TWSTRS, Tsui score and CDQ-24 compared to anatomical landmarks use only. Conclusions: US guidance might be helpful in improving the results of BoNT-A injections in cervical dystonia, reducing associated pain and disability; however, more studies are needed to evaluate its clinical efficacy.

Keywords: ultrasound guidance; cervical dystonia; botulinum neurotoxin; efficacy

Key Contribution: Anatomical assessment seems to be not enough to reach the deep located muscles or those with very thin layers. Botulinum toxin injections with US guidance seem to be more effective than using anatomical landmarks alone. The study needs confirmation.



Citation: Tyślerowicz, M.; Dulski, J.; Gawryluk, J.; Sławek, J. Does Ultrasound Guidance Improve the Effectiveness of Neurotoxin Injections in Patients with Cervical Dystonia? (A Prospective, Partially-Blinded, Clinical Study). *Toxins* **2022**, *14*, 674. <https://doi.org/10.3390/toxins14100674>

Received: 7 August 2022

Accepted: 20 September 2022

Published: 28 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Cervical dystonia (CD) is the most common form of focal dystonia characterized by sustained, involuntary or intermittent muscle contractions and/or twitching resulting in abnormal postures and/or positioning of the head and/or neck [1]. Botulinum neurotoxin (BoNT) is recommended as the first line treatment for CD [2,3], with statistically significant improvement in clinical studies in 70–90% of patients [4,5]. In everyday practice many patients experience an improvement; nevertheless, it is suboptimal in a majority of them [6,7]. This may be caused by several factors including inaccurate diagnosis, primary or secondary resistance to treatment and invalid drug storage. Nevertheless, it seems that appropriate pattern classification, a physician's experience, BoNT-A dose and precision of injections are the most important factors contributing to successful treatment of CD [8,9].

Initially, CD was classified into four types, related to: turning the head (torticollis), tilting the head to one side (laterocollis), backwards (retrocollis), or forwards (anterocollis) [10]. The Col-Cap concept, introduced by Reichel et al. [11] in consonance with anatomic and imaging studies, identified 10 main types of CD. According to this concept, deeply located muscles like obliquus capitis inferior (OCI), semispinalis cervicis or longus colli are involved. Jost et al. [12] confirmed that during the last several decades some new muscles, which were previously never, or hardly ever, considered, have been added. Based on this study the most common injected muscles besides splenius capitis, sternocleidomastoid (scm) and trapezius were the levator scapulae, semispinalis capitis and OCI. It seems to be that deep lying muscles are difficult to be located and precisely injected without any visualization. Muscles can be injected using anatomical landmarks, under electromyography (EMG), computed tomography (CT) or ultrasound (US) guidance, but it remains controversial whether EMG and/or US are helpful in clinical practice. There are studies that support the role of EMG indicating that injections performed using only anatomic landmarks are unreliable (83% reached sternocleidomastoid, but only 47% the levator scapulae muscle) [13]. The other study evaluating the accuracy of anatomy-guided injections also showed that even targeting first-layer muscles can be difficult (splenius capitis 67.9%, scm 86.7%, trapezius 75%, levator scapulae 78.3% of accuracy) [14].

Ultrasound-guided injection provides real-time visualization of muscles and adjacent anatomical structures, which eventually may result in more precise injections and potentially a lower number of side effects [15]. Nevertheless, thus far there is a lack of research elucidating the real effectiveness of US-guided treatment.

Most of the studies have been performed in small groups of patients or were focused on injections into deep cervical muscles only [16–21]. There is only one recently published study directly comparing the results of US-guided and non-guided BoNT-A injections in two groups of patients [22]. Nevertheless, there are no randomized, controlled studies proving the higher effectiveness of US-guided versus blinded injections. In order to address this hypothesis, the aim of our study was to evaluate the efficacy of US-guided BoNT-A injections in comparison with using anatomic landmarks.

2. Results

The mean disease duration was 9.43 ± 2.93 years and mean treatment time was 43 ± 29 months. The majority of study participants ($n = 28$, 80%) were diagnosed with complex type of CD (45.7% torticaput combined with laterocaput, 11.4% torticaput with laterocollis, 8.5% lateral shift, 8.5% anterior saggital shift and 5.7% retrocaput with laterocaput). Twenty percent of patients presented pure torticaput. Muscles that were injected are shown in Figure 1. All of the participants were previously treated with BoNT-A, but none were treated according to the Col-Cap concept with US-guided injections. Twenty percent of patients ($n = 7$) used baclofen occasionally and 28.5% ($n = 10$) of patients were diagnosed with depression and were treated with SSRIs (selective serotonin reuptake inhibitors). Detailed characteristics of the study group are presented in Table 1.

Table 1. Baseline characteristics of the study group.

	Study Group ($n = 35$)	Males ($n = 12$)	Females ($n = 23$)
Age (years) at the time of study	52.49 ± 10.05	50.00 ± 12.88	53.78 ± 8.23
Treatment time (prior the study)	43.06 ± 28.96	56.92 ± 33.05	35.83 ± 24.30
Disease duration (years)	9.43 ± 2.93	10.28 ± 3.24	8.98 ± 2.73
Type of BoNT-A and doses			
AbobotulinumtoxinA		11 (500–1000 U, mean 863.6 U)	12 (750 U)
OnabotulinumtoxinA		0	7 (200 U)
IncobotulinumtoxinA		1 (200 U)	4 (200 U)

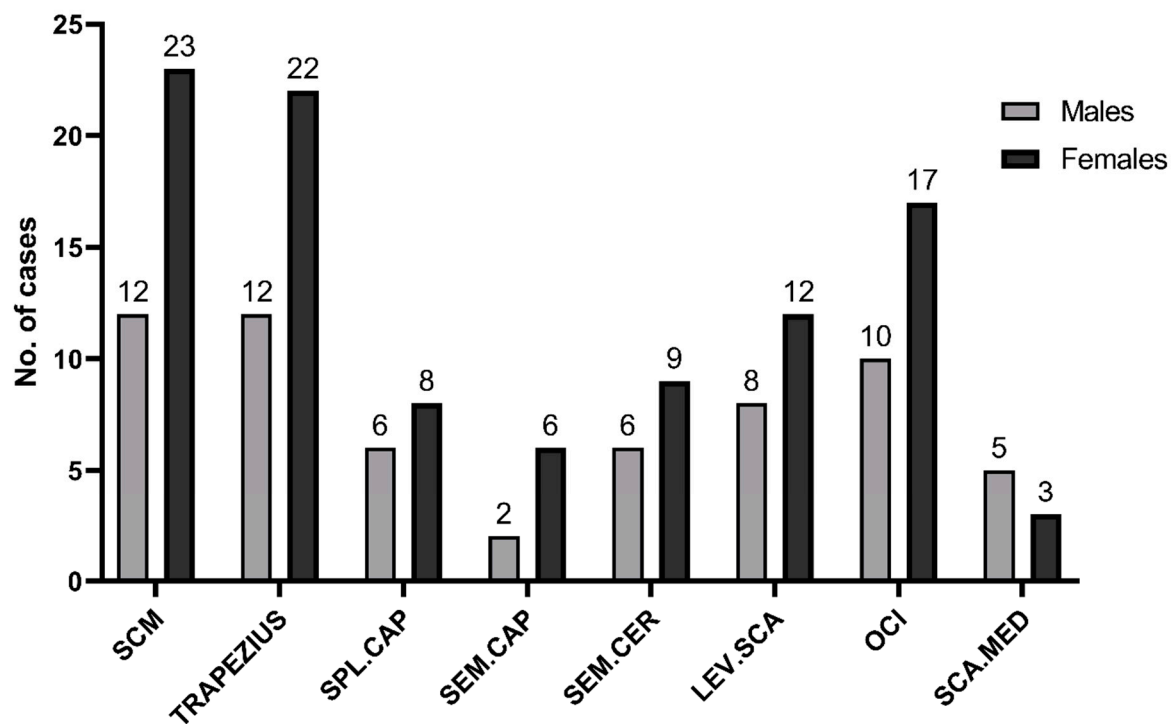


Figure 1. No. of muscles that were injected with botulinum toxin. SCM—m.sternocleidomastoideus. SPL.CAP—m.splenius capitis. SEM.CAP—m.semispinalis capitis. SEM.CER—m.semispinalis cervicis. LEV.SCA—m.levator scapulae. OCI—m.obliquus capitis inferior. SCA.MED—m.scalenus medius.

2.1. Clinical Assessments

A significant decrease in total TWSTRS score was found both in the AL (from 42.71 ± 9.67 to 35.11 ± 11.97 , $p = 0.0047$) and the US (from 42.49 ± 9.50 to 27.46 ± 11.34 , $p < 0.0001$) groups. Detailed analysis of TWSTRS subscales revealed that there was a significant decrease in TWSTRS severity subscale in AL (from 20.94 ± 4.22 to 16.77 ± 6.12 , $p = 0.0015$) and US (from 20.94 ± 3.94 to 12.66 ± 6.92 , $p < 0.0001$); however, in the TWSTRS disability and pain subscales, a significant decrease was found only in the US group (from 12.54 ± 4.27 to 8.69 ± 3.9 , $p = 0.0002$, and from 9.00 ± 4.47 to 5.83 ± 4.23 , $p = 0.0033$, respectively). We also found a significant decrease in Tsui scores in both the AL (from 9.60 ± 3.77 to 6.97 ± 3.57 , $p = 0.0038$) and US groups (from 9.66 ± 3.72 to 4.86 ± 3.46 , $p < 0.0001$). Finally, a significant decrease in the CDQ-24 score was observed both in AL (from 55.09 ± 18.84 to 44.34 ± 19.63 , $p = 0.0224$) and US (from 54.34 ± 19.19 to 36.74 ± 19.89 , $p = 0.0003$). Detailed results are shown in Table 2 and Figures 2 and 3. To study the exact effect of US use on a patient's clinical improvement, we decided to subtract the results of measurements over time ($\text{value}_{\text{after}} - \text{value}_{\text{before}}$) and create a Δ value. Use of US significantly decreased the scores in all studied scales (TWSTRS, Tsui score, CDQ-24) compared to the AL group. Detailed results are shown in Table 3 and Figure 4.

Table 2. Comparison of mean scoring values for AL and US groups.

Scoring	AL			US		
	Before	After	<i>p</i> -Value	Before	After	<i>p</i> -Value
TWSTRS	42.71 ± 9.67	35.11 ± 11.97	0.0047	42.49 ± 9.50	27.46 ± 11.34	<0.0001
severity subscale	20.94 ± 4.22	16.77 ± 6.12	0.0015	20.94 ± 3.94	12.66 ± 6.92	<0.0001
disability subscale	12.57 ± 4.39	10.86 ± 5.11	0.1368	12.54 ± 4.27	8.69 ± 3.93	0.0002
pain subscale	9.11 ± 4.42	7.43 ± 4.58	0.1222	9.00 ± 4.47	5.83 ± 4.23	0.0033
Modified TSUI scale	9.60 ± 3.77	6.97 ± 3.57	0.0038	9.66 ± 3.72	4.86 ± 3.46	<0.0001
CDQ-24	55.09 ± 18.84	44.34 ± 19.63	0.0224	54.34 ± 19.19	36.74 ± 19.89	0.0003

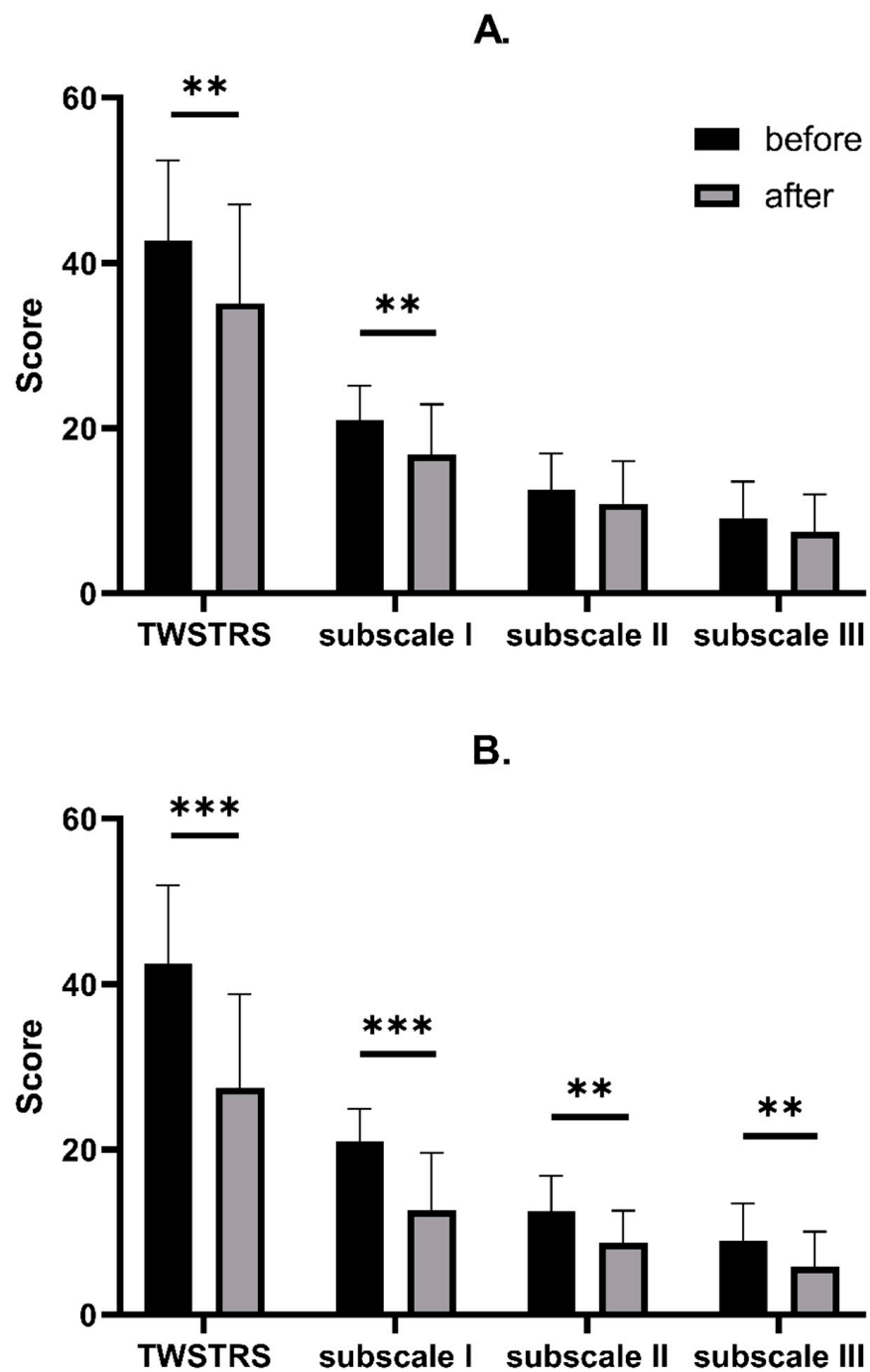


Figure 2. Comparison between TWSTRS decrease after BoNT-A injection with AL (A) and with US (B). Asterisks indicate the level of statistical significance (** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$).

Table 3. Comparison of mean change (Δ) for all scales.

Score	AL	US	<i>p</i> -Value
Δ TWSTRS total	-7.60 ± 7.76	-15.03 ± 15.51	0.0003
Δ severity subscale	-4.17 ± 4.29	-8.29 ± 8.09	0.0007
Δ disability subscale	-1.71 ± 1.15	-3.86 ± 3.05	0.0024
Δ pain subscale	-1.69 ± 1.52	-3.17 ± 3.35	0.0084
Δ Modified Tsui scale	-2.63 ± 2.85	-4.80 ± 4.86	0.0008
Δ CDQ-24	-10.74 ± 10.28	-17.60 ± 17.51	0.0185

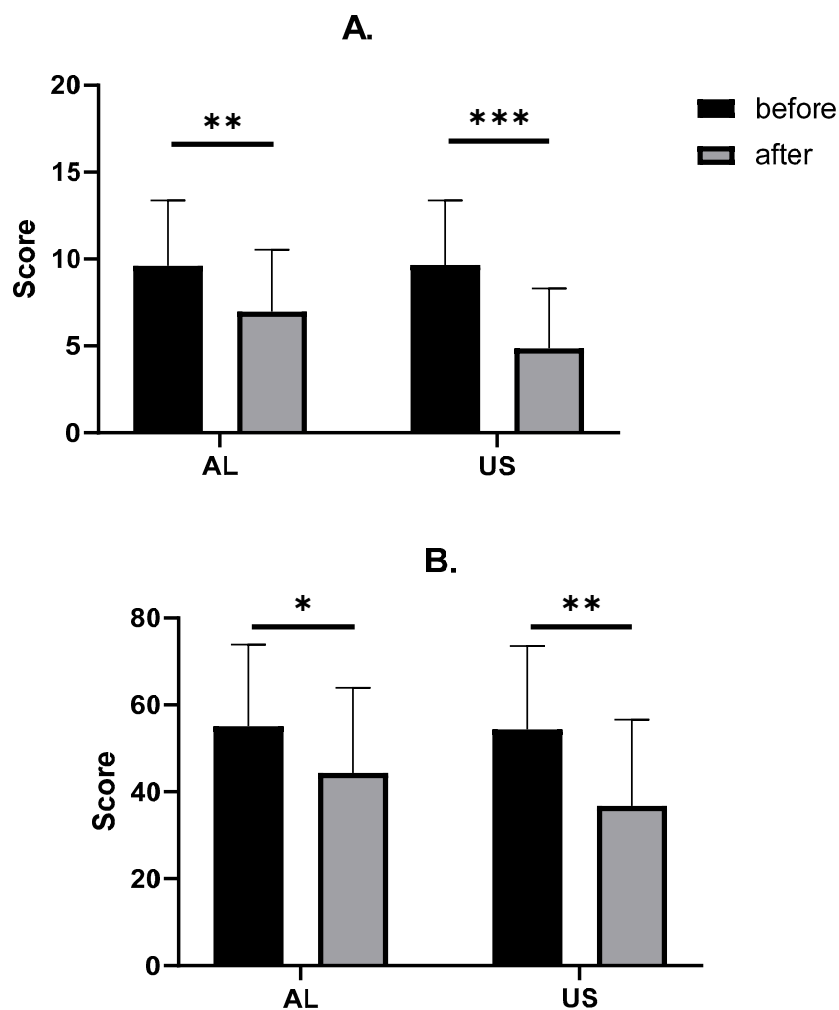


Figure 3. Comparison between TSUI (A) and CDQ-24 (B) changes after BoNT-A injections. Asterisks indicate the level of statistical significance (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$).

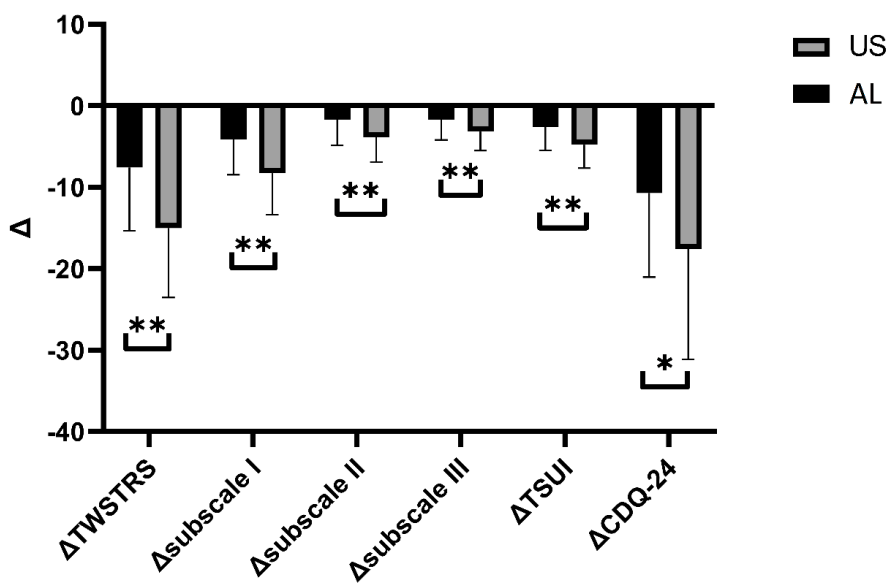


Figure 4. Comparison between Δ values for each variable. Asterisks indicate the level of statistical significance (* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$).

2.2. Correlations between Clinical Scales

Next, we aimed to determine whether the change in TWSTRS total score (Δ TWSTRS) and severity subscale (Δ TWSTRS) score correlates with TSUI (Δ TSUI). We found a strong correlation between Δ TWSTRS severity subscale and Δ TSUI in the AL group ($\rho = 0.72$, $p < 0.0001$) and moderate correlations between Δ TWSTRS and Δ TSUI in both the AL and US groups ($\rho = 0.49$, $p = 0.0027$, and $\rho = 0.49$, $p = 0.0030$, respectively, data you can find in a supplementary File S2).

2.3. Blinded Raters' Assessments

In the last part of the analysis, we have evaluated the blinded raters' assessments according to CGI-I score. Treated patients and two blinded experts (No1, No2) assessed treatment effects versus the study physician. For AL and US injections, we observed significant correlations between study physician and patient ($\rho = 0.53$), and blinded physicians No1 ($\rho = 0.72$) and No2 ($\rho = 0.68$), and between study physician and patient ($\rho = 0.60$), and blinded physicians No1. ($\rho = 0.82$) and No2. ($\rho = 0.66$), respectively. Detailed results are shown in Tables 4 and 5, and in Figure 5.

Table 4. Averages of CGI scale scores by patient, physician, and experts 1 and 2 according to ultrasound use.

CGI-I	AL	US	p-Value
Patient	2.94 ± 0.94	2.31 ± 0.80	0.0069
Physician	2.83 ± 0.98	2.03 ± 0.92	0.0005
Blinded physician 1	2.80 ± 1.02	2.31 ± 1.23	0.0453
Blinded physician 2	2.69 ± 0.90	2.43 ± 1.31	0.0842

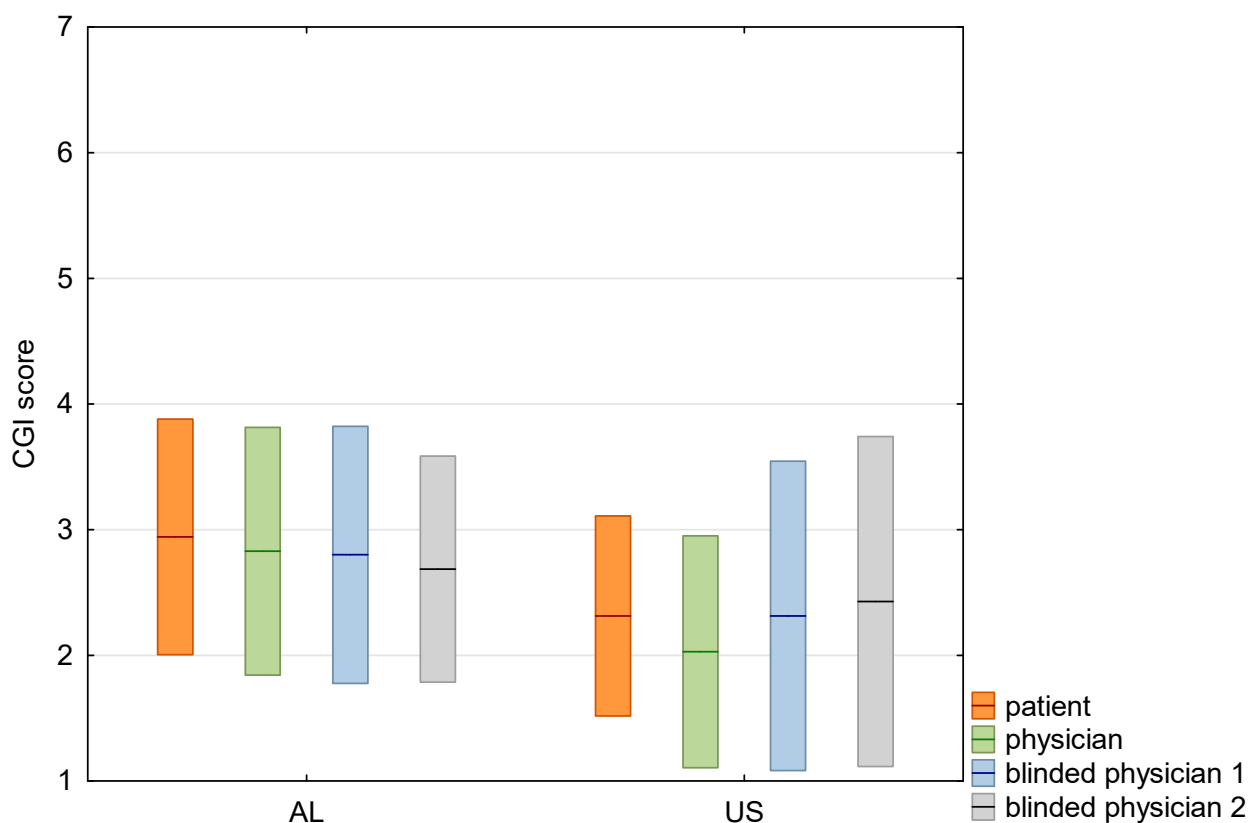


Figure 5. Box-plot with comparison of mean CGI-I scores graded by patient, physician and two blinded physicians. Means shown as lines, standard deviations as boxes.

Table 5. Spearman correlation coefficients between raters and Study Physician in CGI-I scale.

	AL	US
Patient	$\rho = 0.53; p = 0.001$	$\rho = 0.60; p = 0.001$
Blinded physician 1	$\rho = 0.72; p < 0.001$	$\rho = 0.82; p < 0.001$
Blinded physician 2	$\rho = 0.68; p < 0.001$	$\rho = 0.66; p < 0.001$

2.4. Incidence of Side Effects

Additionally, we calculated side effects after both types of treatment (AL and US). We found no significant differences between the incidence of side effects, e.g., swallowing problems, pain at the site of injection and head drooping, between compared groups. Detailed results are shown in Table 6. No other treatment related adverse events were reported.

Table 6. Incidence of side effects after BoNT-A administration.

	AL	US	p-Value
Swallowing problems	5 (14.29%)	1 (2.86%)	0.0877
Pain at the site of injection	10 (28.57%)	12 (34.29%)	0.6066
Head drop	2 (5.71%)	2 (5.71%)	-

3. Discussion

The novel approach to BoNT-A treatment of CD include the identification of dystonia pattern according to the Col-Cap concept [23]. According to this concept, in many forms of CD deeply located muscles, which are difficult to identify without imaging, like OCI or semispinalis cervicis, are involved. On the other hand, superficial muscles (like trapezius, scm, splenius capitis) also may be easily missed without any visualization [13,14]. In studies comparing the blinded (AL) and EMG guided/verified [13] or US verified injections [14], even in the hands of an experienced physician there was a substantial rate of missed muscles.

Ultrasonography is a convenient, non-invasive method that enables the visualization of muscles and surrounding structures, including nerve bundles and large vessels, in real time. It is hypothesized that using US increases the accuracy of injections of both superficial and deep cervical muscles. Available data on using US in the treatment of CD is scarce. Bhidayasiri et al. [16] presented a case series of three patients about whom they conclude the lack of deeply located muscles imaging led to BoNT-A treatment failure. There is only one study comparing directly US-guided and non-guided injections in two different groups of patients which found no difference [22]. An expert-statement published in 2015 [24] suggested that US-guided injections should be used especially in cases with specific anatomic conditions, such as pronounced or inaccessible neck muscles, obesity or muscle atrophy, during adverse events following BoNT-A treatment, complex dystonic patterns with involvement of deep cervical muscles, or in secondary non-responders. Nevertheless, evidence is still lacking for proving the real effectiveness of US-guided vs. AL injections in CD treatment. In our study, the response to treatment measured by clinical scales was significant in both US-guided and AL injections, but a greater decrease in scales was associated with US use. The consistency of the results obtained by unblinded and blinded raters proved this hypothesis. Despite the effectiveness of both, the comparison of the two approaches (AL vs. US) showed the superiority of US-guided injections (Table 3). All injections and US assessments were performed by one and the same experienced (15 years) and certified neurologist, which is why it cannot be excluded that the results in group AL were influenced by the principal investigator's knowledge of anatomy and experience in the use of ultrasound.

Hong et al. [15] revealed that use of US during injections decreases the incidence of dysphagia (0% vs. 34.7%), but no exact conclusions have been made due to the small number of participants ($n = 5$). Similarly, in our study, swallowing problems were less frequent in the US-guided group, but the difference did not reach significance. In our opinion, a low

number of patients may have been relevant. On the other hand, a retrospective study on a group of 75 CD patients revealed that US guidance is not able to prevent dysphagia [25].

In summary, US can be helpful in improving the results of BoNT-A injections in CD.

There are, however, several limitations of our study. First of all, we have not employed a randomized trial protocol, nor a case-control study. The study was only partially blinded. The assessments based on TWSTRS and Tsui scores were not blind, with the only blind assessment being the CGI assessment. To study the exact effect of US use on a patient's clinical improvement, we decided to subtract the results of measurements over time ($\text{value}_{\text{after}} - \text{value}_{\text{before}}$) and create a Δ value which showed a greater decrease in scales, but more studies are needed to evaluate whether it has clinically relevant effect. On the other hand, we compared the results of AL and US in the same patients, which seems to be a more reliable method, taking into account the high variability of CD patterns. Our approach does not provide information about the possible influence of other variables (e.g., sex, age, disease duration, BoNT-A preparation and doses) on treatment efficacy. However, comparing the results in one patient allowed us to exclude the influence of many factors (e.g., dose or dystonia pattern, co-morbidities like depression or anxiety) which could influence the overall effect [5,26,27].

To the best of our knowledge, this is one of the most complex studies performed to date, showing that US-guided injections might be helpful in improving the results of BoNT-A injections in cervical dystonia. We definitely need more larger and controlled studies to prove the concept.

4. Conclusions

US guidance might be helpful in improving the results of BoNT-A injections in cervical dystonia, reducing associated pain and disability; however, more studies are needed to evaluate its clinical efficacy.

5. Materials and Methods

5.1. Study Design and Patients

Thirty-five consecutive patients (12 males, 23 females, mean age 52.49 ± 10.05) with clinical diagnosis of idiopathic CD were recruited from the outpatient clinic from the group who participate in the routine therapeutic program for cervical dystonia. They were the patients who fulfilled the following inclusion criteria: ≥ 18 years of age, previous effective treatment with BoNT-A, the recurrence of symptoms and at least 12 weeks interval after the last injection. The study was prospective and each patient underwent two sessions: the first one in which injections were administered according to anatomic landmarks (AL group) and, after no less than 12 weeks, the second one was performed under US guidance (US group). The second session was only performed on condition that the patient had returned to the clinical condition from before the first session (the same number of points in the scales). Patients were evaluated by the same physician (the so-called Study Physician) with 15 years of experience who performed a clinical examination and classified dystonic posture on the basis of the Col-Cap concept [23,28].

The choice of muscles, type of BoNT-A, total dose and each muscle dose remained the same as before and during both sessions. Each session was digitally video recorded according to the same protocol.

In US-guided injection, we used a Hitachi Arietta 50 device with a linear probe (6–13 MHz) and out-of-plane approach.

The landmarks used for injections and muscle injection sites with US use are presented in the Supplementary Materials.

All patients signed informed consent before enrollment into the study. The study was approved by the local bioethics committee (Nr of consent K.B.-2/17).

5.2. Assessments

All patients were evaluated before each session and 4 weeks after the injection. The efficacy assessments included Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS, including total scores, severity, disability and pain subscale scores); Tsui-modified score; Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24); and Clinical Global Impression–Improvement (CGI-I) score (calculated on a scale from 1-very much improved to 7-very much worse). CGI-I was assessed by patients, injector and two independent blinded raters to whom standardized video recordings were sent. The patients were filmed in frontal position (with open and closed eyes, and with shoulder stabilization), from the side, and while walking. Both raters were experienced neurologists with at least five years of experience in BoNT-A treatment of CD. Safety assessments included incidence of adverse events: dysphagia, muscle pain and head drop as obligatory questions and others spontaneously reported by patients.

5.3. Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 9 and Statistica 13 software. Continuous variables were presented using mean and standard deviation, while numerical and non-continuous variables as number of cases (*n*) and percentage, median and interquartile range. Distribution of the variables was assessed using the Shapiro–Wilk test. To compare differences between groups, the Student’s *t*-test in Welch’s modification or the Mann–Whitney U test were used. The correlation was performed using the Spearman correlation coefficient. A correlation coefficient ranging from 0.00 to 0.19 was considered as very weak, 0.20 to 0.39 as weak, 0.40 to 0.59 as moderate, 0.60 to 0.79 as strong and 0.80 to 1.0 as very strong. A *p* value below 0.05 was deemed significant.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/toxins14100674/s1>. File S1: The landmarks used for injections and muscle injection sites with US guidance; File S2: Spearman’s correlation coefficients between Δ TWSTRS and Δ TSUI in patients with AL (A) and with USG (B), and between Δ TWSTRS subscale I and Δ TSUI with AL (C) and with USG (D).

Author Contributions: Conceptualization, J.S. and M.T.; methodology, J.S. and M.T.; software, M.T.; validation, J.S. and M.T.; formal analysis, J.S. and M.T.; investigation, M.T., J.G. and J.D.; resources, M.T.; data curation, J.S. and M.T.; writing—original draft preparation, M.T.; writing—review and editing, J.S., M.T. and J.D.; visualization, J.S. and M.T.; supervision, J.S. and M.T.; project administration, M.T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of District Medical Chambers of Łódź, Poland (protocol code No K.B.-2/17; date: 17 January 2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors reports personal fees from Abbvie Allergan, Merz and Ipsen, outside the submitted work.

References

1. Brin, M.F.; Comella, C. Pathophysiology of dystonia. In *Dystonia: Etiology, Clinical Features, and Treatment*, 1st ed.; Brin, M.F., Comella, C., Jankovic, J., Philadelphia, P.A., Eds.; Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2004; pp. 5–10.
2. Simpson, D.M.; Blitzer, A.; Brashear, A.; Comella, C.; Dubinsky, R.; Hallett, M.; Jankovic, J.; Karp, B.; Ludlow, C.L.; Miyasaki, J.M.; et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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*, 1699–1706. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Albanese, A.; Asmus, F.; Bhatia, K.P.; Elia, A.E.; Elibol, B.; Filippini, G.; Gasser, T.; Krauss, J.K.; Nardocci, N.; Newton, A.; et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur. J. Neurol.* **2011**, *18*, 5–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Swope, D.; Barbano, R. Treatment recommendations and practical applications of botulinum toxin treatment of cervical dystonia. *Neurol Clin.* **2008**, *26* (Suppl. 1), 54–65. [[CrossRef](#)]
5. Jankovic, J.; Adler, C.H.; Charles, P.D.; Comella, C.; Stacy, M.; Schwartz, M.; Sutch, S.M.; Brin, M.F.; Papapetropoulos, S. Rationale and design of a prospective study: Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of Ona Botulinumtoxin a Efficacy (CD PROBE). *BMC Neurol.* **2011**, *11*, 140. [[CrossRef](#)]
6. Comella, C.L.; Thompson, P.D. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxins. *Eur. J. Neurol.* **2006**, *13* (Suppl. 1), 16–20. [[CrossRef](#)]
7. Jinnah, H.A.; Goodmann, E.; Rosen, A.R.; Evatt, M.; Freeman, A.; Factor, S. Botulinum toxin treatment failures in cervical dystonia: Causes, management and outcomes. *J. Neurol.* **2016**, *263*, 1188–1194. [[CrossRef](#)]
8. Tyślerowicz, M.; Kiedrzyńska, W.; Adamkiewicz, B.; Jost, W.H.; Sławek, J. Cervical dystonia—Improving the effectiveness of botulinum toxin therapy. *Neurol. Neurochir. Pol.* **2020**, *54*, 232–242. [[CrossRef](#)]
9. Sławek, J.; Jost, W.H. Botulinum neurotoxin in cervical dystonia revisited—Recent advances and unanswered questions. *Neurol. Neurochir. Pol.* **2021**, *55*, 125–132. [[CrossRef](#)]
10. Jankovic, J.; Leder, S.; Warner, D.; Schwartz, K. Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* **1991**, *41*, 1088–1091. [[CrossRef](#)]
11. Reichel, G.; Stenner, A.; Jahn, A. The phenomenology of cervical dystonia Proposed New treatment strategy with botulinum toxin. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **2009**, *77*, 272–277. [[CrossRef](#)]
12. Jost, W.H.; Biering-Sorensen, B.; Drużdż, A.; Kreisler, A.; Pandey, S.; Sławek, J.; Tatu, L. Preferred muscles in cervical dystonia. *Neurol. Neurochir. Pol.* **2020**, *54*, 277–279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Speelman, J.D.; Brans, J.W. Cervical dystonia and botulinum treatment: Is electromyographic guidance necessary? *Mov. Disord.* **1995**, *10*, 802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Kreisler, A.; Simonin, C.; Degardin, A.; Mutez, E.; Defebvre, L. Anatomy-guided injections of botulinum neurotoxin in neck muscles: How accurate is needle placement? *Eur. J. Neurol.* **2020**, *27*, 2142–2146. [[CrossRef](#)]
15. Hong, J.S.; Sathe, G.G.; Niyonkuru, C.; Munin, M.C. Elimination of dysphagia using ultrasound guidance for botulinum toxin injections in cervical dystonia. *Muscle Nerve* **2012**, *46*, 535–539. [[CrossRef](#)]
16. Bhidayasiri, R. Treatment of complex cervical dystonia with botulinum toxin: Involvement of deep-cervical muscles may contribute to suboptimal responses. *Parkinsonism Relat. Disord.* **2011**, *17* (Suppl. 1), S20–S24. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Fujimoto, H.; Mezaki, T.; Yokoe, M.; Mochizuki, H. Sonographic guidance provides a low-risk approach to the longus colli muscle. *Mov. Disord.* **2012**, *27*, 928–929. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Sung, D.H.; Choi, J.Y.; Kim, D.H.; Kim, E.S.; Son, Y.I.; Cho, Y.S.; Lee, S.J.; Lee, K.H.; Kim, B.T. Localization of dystonic muscles with 18F-FDG PET/CT in idiopathic cervical dystonia. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48*, 1790–1795. [[CrossRef](#)]
19. Lee, I.H.; Yoon, Y.C.; Sung, D.H.; Kwon, J.W.; Jung, J.Y. Initial experience with imaging-guided intramuscular botulinum toxin injection on patients with idiopathic cervical dystonia. *AJR Am. J. Roentgenol.* **2009**, *192*, 996–1001. [[CrossRef](#)]
20. Tyślerowicz, M.; Jost, W.H. Injection into the Longus Colli Muscle via the Thyroid Gland. *Tremor Other Hyperkinet. Mov.* **2019**, *9*, 718. [[CrossRef](#)]
21. Allison, S.K.; Odderson, I.R. Ultrasound and Electromyography Guidance for Injection of the Longus Colli with Botulinum toxin for the Treatment of Cervical Dystonia. *Ultrasound Q.* **2016**, *32*, 302–330. [[CrossRef](#)]
22. Kreisler, A.; Djelad, S.; Simonin, C.; Baille, G.; Mutez, E.; Degardin, A.; Defebvre, L.; Labreuche, J.; Cailliau, E.; Duhamel, A. Does ultrasound-guidance improve the outcome of botulinum toxin injections in cervical dystonia? *Rev. Neurol.* **2022**, *178*, 591–602. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Tatu, L.; Jost, W.H. Anatomy and cervical dystonia: “Dysfunction follows form”. *J. Neural. Transm.* **2017**, *124*, 237–243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Schramm, A.; Baumer, T.; Fietzek, U.; Heitman, S.; Walter, U.; Jost, W. Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: An expert statement. *J. Neural. Transm.* **2015**, *122*, 1457–1463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Kutschenko, A.; Klietz, M.; Paracka, L.; Kollwe, K.; Schulte-Sutum, A.; Janssen, T.; Schrader, C.; Wegner, F.; Dressler, D. Dysphagia in cervical dystonia patients receiving optimised botulinum toxin therapy: A single-center retrospective cohort study. *J. Neural. Transm.* **2020**, *127*, 1161–1165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Kessler, K.R.; Skutta, M.; Benecke, R.; Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: Efficacy, safety, and antibody frequency. German Dystonia Study Group. *J. Neurol.* **1999**, *44*, 144–146. [[CrossRef](#)]
27. Ferreira, J.J.; Colosimo, C.; Bhidayasiri, R.; Marti, M.J.; Maisonobe, P.; Om, S. Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injections in cervical dystonia. *Park. Relat. Disord.* **2015**, *21*, 111–115. [[CrossRef](#)]
28. Jost, W.H.; Tatu, L. Selection of Muscles for Botulinum Toxin Injections in Cervical Dystonia. *Mov. Disord. Clin. Pract.* **2015**, *7*, 224–226. [[CrossRef](#)]

Case Reports

Injection into the Longus Colli Muscle via the Thyroid Gland

Małgorzata Tyślerowicz^{1*} & Wolfgang H. Jost²¹Department of Neurophysiology, Copernicus Memorial Hospital, Łódź, PL, ²Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, DE

Abstract

Background: Anterior forms of cervical dystonia are considered to be the most difficult to treat because of the deep cervical muscles that can be involved.

Case Report: We report the case of a woman with cervical dystonia who presented with anterior sagittal shift, which required injections through the longus colli muscle to obtain a satisfactory outcome. The approach via the thyroid gland was chosen.

Discussion: The longus colli muscle can be injected under electromyography (EMG), computed tomography (CT), ultrasonography (US), or endoscopy guidance. We recommend using both ultrasonography and electromyography guidance as excellent complementary techniques for injection at the C5-C6 level.

Keywords: Anterior sagittal shift, longus colli, thyroid gland, sonography, electromyography

Citation: Tyślerowicz M, Jost WH. Injection into the longus colli muscle via the thyroid gland. Tremor Other Hyperkinet Mov. 2019; 9. doi: 10.7916/tohm.v0.718

*To whom correspondence should be addressed. E-mail: mtyślerowicz@wp.pl

Editor: Elan D. Louis, Yale University, USA

Received: August 13, 2019; **Accepted:** October 24, 2019; **Published:** December 6, 2019

Copyright: © 2019 Tyślerowicz and Jost. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution–Noncommercial–No Derivatives License, which permits the user to copy, distribute, and transmit the work provided that the original authors and source are credited; that no commercial use is made of the work; and that the work is not altered or transformed.

Funding: None.

Financial Disclosures: None.

Conflicts of Interest: The authors report no conflicts of interest.

Ethics Statement: This study was performed in accordance with the ethical standards detailed in the Declaration of Helsinki. All patients have provided written informed consent.

Background

Cervical dystonia (CD) is the most common form of focal dystonia in adults,¹ characterized by involuntary sustained or intermittent neck-muscle contractions, resulting in abnormal phasic or tonic movements or posture of the head.² Botulinum neurotoxin (BoNT) injections are considered the first-line of treatment for CD due to its high degree of effectiveness and safety in approximately 80–85% of the patients, as has been demonstrated in numerous controlled clinical studies.^{3–12} Pain can be a prominent symptom in 68–75% of cases and may cause significant disability.¹³ According to the Col-Cap concept, we can recognize 11 (8+3) phenomenological forms of CD.¹⁴ Patients may present with head/neck movements in three planes: coronal, sagittal, or transverse, resulting in turning, tilting, flexion, extension, or a combination of these postures. Prominent anterocollis occurs in about 25% of CD cases and may be either primary or secondary.² Anterior forms of CD are considered the most difficult to treat because of the deep cervical muscles that can be involved.¹⁵ Injections of superficial cervical flexor muscles, such as sternocleidomastoid (SCM), anterior/middle scalene (AS/MS), or levator scapulae (LS), can be only occasionally effective in that variant of CD.

We find that longus colli (LCo) injections with fluoroscopy,¹⁶ computed tomography (CT),^{17,18} electromyography (EMG)¹⁹ or ultrasonography (US) guidance²⁰ give satisfying results. Endoscopic guidance can also be used for targeting the upper part of this muscle.²¹ Anterior Sagittal Shift (ASS), known as “goose neck,” is a special form of CD that combines anterocollis and retrocaput. There are different treatment protocols. On the basis of the Col-Cap concept, we should choose the muscles involved in these two forms of CD.²² We can also find another suggestion based on EMG functional guidance and inject both SCM and splenius capitis muscles.¹⁹ We will now describe an injection into the longus colli muscles via the thyroid gland in a patient with ASS.

Case report

The patient is a 60-year-old woman who presents with cervical dystonia. The onset was in 2002 and started with neck pain, then she noticed flexion of the neck. We diagnosed ASS (Figure 1A). The patient provided written consent to publish her images. The patient underwent several treatment sessions with BoNT injections into her neck muscles under EMG and/or US control without any significant improvement. She had



Figure 1. Progress in Patient. (A) Patient before BoNT. (B) Patient at 4 weeks after BoNT injection with only slight improvement regarding retrocaput. (C) Patient at 4 weeks after the injection.

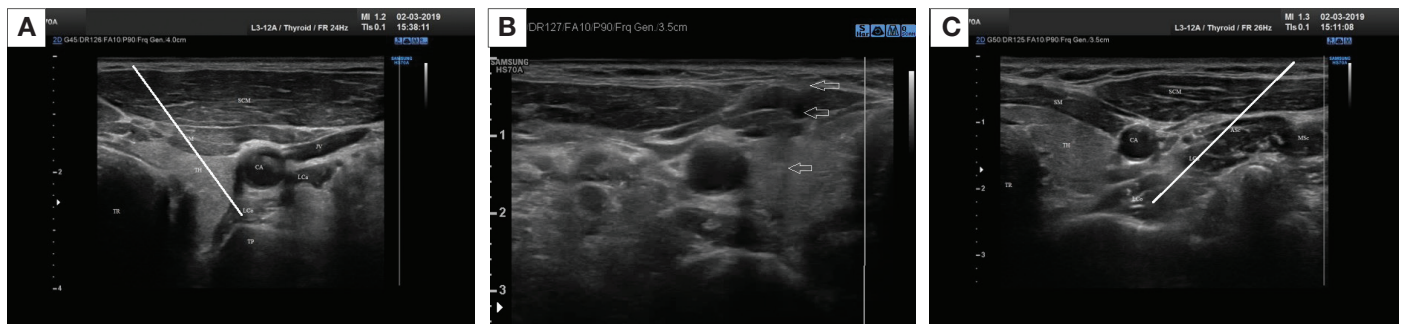


Figure 2. Ways of Approaching Used in US-guided LCo Injections. (A) Medial approach of the injection of LCo via the thyroid gland. (B) Arrows show the path of the needle via the thyroid gland. (C) Lateral approach of the injection of LCo via SCM and the anterior scalene muscle.

an approximately 20% reduction in pain, with only slight improvement regarding the head position (retrocaput) (Figure 1B). We attempted different combinations of target muscles. On the basis of COL-CAP concept, we injected middle scalene, levator scapulae, obliquus capitis inferior (OCI), semispinalis capitis, and trapezius muscles, and, based on the experience of other researchers in this form of CD, both SCM and splenius capitis muscles as well. There was no difference in the final result between these sessions. We used onabotulinumtoxin A in a total dose of 200 U in each session. Because of unsatisfactory results, we decided to inject the longus colli muscle. The patient was placed supine on the examination table. The potential risks of side effects, such as bleeding, damage to other structures, or dysphagia, were explained to the patient. The longus colli was visualized with a 12.5 MHz linear US transducer. We decided to use the medial approach via the thyroid gland (Figure 2A and B). Using US guidance and an EMG

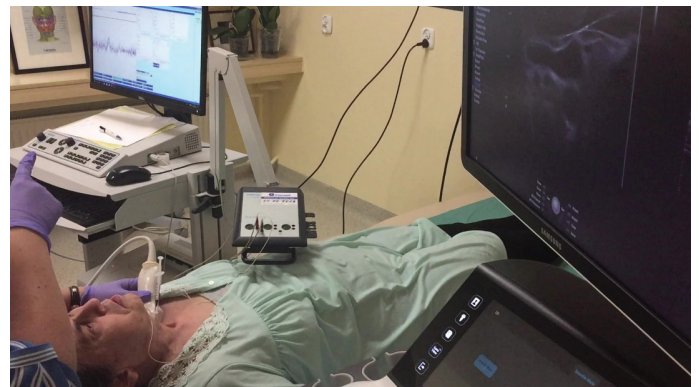


Figure 3. Simultaneous Use of Both Methods. Longus colli activation in EMG while the patient flexed the neck.

injection needle (26 G × 50 mm), onabotulinumtoxin A was injected 15 U per side (Figure 3). The dose was chosen based on the recommendations of the botulinum toxin atlas and other published experiences, in which 60 U of abobotulinumtoxin A was used on each side,¹⁹ 30–35 U of abobotulinumtoxin A unilaterally,¹⁷ or 25 U of abobotulinumtoxin A on one side and 10 U on the other side.²⁰ Based on the publication,¹⁹ in which seven patients with “goose neck” dystonia were reported, both sternocleidomastoids and splenius capitis presented increased dystonic activity on EMG. In addition to both longus colli muscles, we also injected both SCM (each 30 U) and both splenius capitis (each 30 U). The splenius capitis muscles act as extensors of the head, and there is no risk injecting them to worsen anterocollis. After 4 weeks, the patient presented significant improvement (Figure 1C). There were no side effects.

Discussion

BoNT injections are the first-line of treatment for CD with a high response rate and low incidence of adverse effects.^{3–12}

Since examinations of the muscle using imaging techniques were started,¹⁴ we have witnessed the introduction of the so-called Col-Cap concept, which is the classification of the phenomenological forms into 11 variants. Among them, the anterior forms (anterocaput and anterocollis) are the most difficult to treat¹⁵ because of the deep cervical muscles that are very often involved. Injecting of these deep lying muscles carries the risk of damage to neighboring structures, such as blood vessels, nerves or the esophagus. ASS is a specific type of CD involving neck flexion (anterocollis) and head extension (retrocaput). The longus colli muscle is a deep neck muscle situated on the anterior surface of the vertebral column between the atlas and the third thoracic vertebra. It is broad in the middle part and narrow at either end and consists of three portions: A superior and an inferior oblique and a vertical one. The Longus Colli muscle (LCo) can be treated under fluoroscopy,¹⁶ CT,^{17,18} EMG,¹⁹ or US²⁰ control approximately at the fifth neck vertebra level by BoNT injection in the pars obliqua inferior and the pars recta. In one of the studies, neurobotulinum toxin treatment under CT-guided injections was rated to be good or very good by only three out of eight patients (37.5%) with severe antecaput and/or antecollis.¹⁸ Six out of eight patients reported on dysphagia, whereas one patient developed a small hematoma at the place where the tip of the needle had been inserted, resulting in mild dysphagia. In another paper, one case injected with the same guidance was presented, in which treatment was repeated several times and the patient reported subjective improvement of his anterocollis of about 40%.¹⁷ Only the second injection led to mild dysphagia, which was completely reversible after 4 weeks. No other side effects were noted. In another study, a total of 10 injection sessions were performed on three patients under fluoroscopy guidance.¹⁶ In two patients whose main complaint was neck pain, marked improvement in pain relief was observed. In the third patient, who had prominent motor symptoms but no pain, a 20–30% motor improvement was reported. All patients complained about mild post-procedure injection site discomfort and one patient reported a sore throat lasting several days. Swallowing difficulties were reported after two of the 10 injections and were related

to higher doses of BoNT. Potential drawbacks in this method of guidance are X-ray exposure and allergic contrast agent reactions.

Injection of LCo under EMG guidance can be effective and safe as is presented in the published cases¹⁹ of the two double-chin patients with bilateral suprahyoid, SCM, and LCo injections. During the review at 4 weeks postinjection, the mean subjective improvement observed was from 50 to 80%. Neck flexor weakness was observed in one patient, who complained of difficulty in lifting her head from the pillow in the first 3 weeks. In one case, which applied the same methods, that is, injection of the LCo muscle under both EMG and US control, pain and posture improvement without side effects was reported.²⁰ The injection of the pars obliqua superior of the LCo requires endoscopic guidance.²¹ There are two percutaneous approaches, the medial and lateral, depending on individual patient anatomy. We need US to find the most optimal path to target LCo and avoid damaging surrounding structures.²³ Using a medial approach, we proceed via the thyroid gland, between the carotid sheath and trachea, paying close attention to the esophagus, as well as the inferior and superior thyroid arteries. We have discussed this approach with several ENT and radiologist doctors who deal with thyroid gland biopsy. We can additionally use Doppler technique to visualize arteries and perform laboratory tests assessing coagulation system to decrease the risk of bleeding. When approaching the LCo laterally, the needle is guided laterally to the carotid sheath but medially to the anterior scalene to avoid traversing the phrenic nerve (Figure 2C). The lateral approach is performed going through the anterior scalene muscle. The drawback of this method is that the placement of the EMG needle tip is often not visible, so we need EMG as a functional guidance. The patient is positioned supine, and the EMG needle is inserted under US control. To check the correct placement of the needle tip, we ask the patient to flex the neck expecting the proper EMG sound reflecting muscle activation. In the case described here, we had to change the needle position to a deeper level to get an adequate acoustic response. This is the reason why we recommend using both EMG and US guidance. Even though both of these techniques are simultaneously in use, we must of course be aware that the injection of longus colli muscle carries some risk, which is why we should try to minimize it. Of course, numerous cases of subjects undergoing this procedure without adverse effects would make a more reliable and convincing argument; however, for now, we can share our experience with only one such case. Once more subjects have been treated in this way, we will be glad to share our observations and conclusions.

References

1. Norris SA, Jinnah HA, Espay AJ, Klein C, Brüggemann N, Barbano RL, et al. Clinical and demographic characteristics related to onset site and spread of cervical dystonia: onset site and spread of cervical dystonia. *Mov Disord* 2016;31(12):1874–1882. doi: 10.1002/mds.26817
2. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991;1;41(7):1088–1091. doi: 10.1212/wnl.41.7.1088
3. Tsui JK, Eisen A, Mak E, Carruthers J, Scott A, Calne DB. A pilot study on the use of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Can J Neurol Sci* 1985;12(4): 314–316. doi: 10.1017/s031716710003540x

4. Greene P, Kang U, Fahn S, Brin M, Moskowitz C, Flaster E. Double-blind, placebo-controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. *Neurology* 1990;40(8):1213–1218. doi: 10.1212/wnl.40.8.1213
5. Brans JWM, Lindeboom R, Snoek JW, Zwarts MJ, van Weerden TW, Brunt ER, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology* 1996;46:1066–1107. doi: 10.1212/wnl.46.4.1066
6. Lew MF, Adornato BT, Duane DD, Dykstra DD, Massey JM, Brin MF, et al. Botulinum toxin type B: a double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy study in cervical dystonia. *Neurology* 1997;49:701–707. doi: 10.1212/wnl.49.3.701
7. Poewe W, Deuschl G, Nebe A, Feifel E, Wissel J, Benecke R, et al. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(1):13–17. doi: 10.1136/jnnp.64.1.13
8. Brashear A, Lew MF, Dykstra DD, Comella CL, Factor SA, Rodnitzky RL, et al. Safety and efficacy of NeuroBloc (botulinum toxin type B) in type A-responsive cervical dystonia. *Neurology* 1999;53(7):1439–1446. doi: 10.1212/wnl.53.7.1439
9. Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2005;20(7):783–791. doi: 10.1002/mds.20403
10. Truong DD, Jost WH. Botulinum toxin: clinical use. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12(6):331–355. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.06.002
11. Benecke R, Jost WH, Kanovsky P, Ruzicka E, Comes G, Grafe S. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 2005;64:1949–1951. doi: 10.1212/01.WNL.0000163767.99354.C3
12. 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(9):1423–1429. doi: 10.1212/01.wnl.0000183055.81056.5c
13. Comella CL. The treatment of cervical dystonia with botulinum toxins. *J Neural Transm* 2008;115(4):579–583. doi: 10.1007/s00702-007-0831-4
14. Reichel G. Cervical dystonia: a new phenomenological classification for botulinum toxin therapy. *Basal Ganglia* 2011;1(1):5–12. doi: 10.1016/j.baga.2011.01.001
15. Finsterer J, Maeztu C, Revuelta GJ, Reichel G, Truong D. Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, antero-caput, and forward sagittal shift. *J Neurol Sci* 2015;355(1–2):37–43. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.015
16. Glass GA, Ku S, Ostrem JL, Heath S, Larson PS. Fluoroscopic, EMG-guided injection of botulinum toxin into the longus colli for the treatment of anterocollis. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(8):610–613. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.01.006
17. Herting B, Wunderlich S, Glöckler T, Bendszus M, Mucha D, Reichmann H, et al. Computed tomographically-controlled injection of botulinum toxin into the longus colli muscle in severe anterocollis. *Mov Disord* 2004;19(5):588–590. doi: 10.1002/mds.10704
18. Heffer H, Blondin D, Kahlen U, Moll M, Antoch G, Schek J. CT-guided intramuscular botulinum toxin A injections into the deep anterior neck muscles in patients with pure antecaput or antecollis. *Basal Ganglia* 2012;2(2):97–101. doi: 10.1016/j.baga.2012.03.003
19. Flowers JM, Hicklin LA, Marion M-H. Anterior and posterior sagittal shift in cervical dystonia: a clinical and electromyographic study, including a new EMG approach of the longus colli muscle. *Mov Disord* 2011;26(13):2409–2414. doi: 10.1002/mds.23905
20. Allison SK, Odderson IR. Ultrasound and electromyography guidance for injection of the longus colli with botulinum toxin for the treatment of cervical dystonia. *Ultrasound Q* 2016;32(3):302–306. doi: 10.1097/RUQ.0000000000000226
21. Reichel G, Stenner A, von Sanden H, Herrmann L, Feja C, Löffler S. Endoscopic-guided injection of botulinum toxin into the longus capitis muscle and into the obliquus superior part of the longus colli muscle in dystonic antecaput: our experience. *Basal Ganglia* 2016;6(2):97–100. doi: 10.1016/j.baga.2016.01.007
22. Tatu L, Jost WH. Anatomy and cervical dystonia: “Dysfunction follows form.” *J Neural Transm* 2017;124(2):237–243. doi: 10.1007/s00702-016-1621-7
23. Schramm A, Bäumer T, Fietzek U, Heitmann S, Walter U, Jost WH. Relevance of sonography for botulinum toxin treatment of cervical dystonia: an expert statement. *J Neural Transm* 2015;122(10):1457–1463. doi: 10.1007/s00702-014-1356-2