

# Blefarospazm ve Hemifasiyal Spazmda Botulinum Toksini Tedavisi

## Botulinum Toxin Treatment of Blepharospasm and Hemifacial Spasm

Raif ÇAKMUR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZET

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm fasial kasları etkileyen hareket bozuklukları arasında en sık görülenlerdir. Patofizyolojileri farklı olmakla birlikte, her iki klinik tablo da orbicularis oculi kasının kontraksiyonuna ve göz kapağının istemsiz kapanmasına neden olur. Her iki hastalığın tedavisinde de sık olarak botulinum toksini kullanılır. Literatürde az sayıda çift-kör, plasebo kontrollü çalışma bulunmasına rağmen, botulinum toksin enjeksiyonları bu hastalıklar için güvenli ve etkin bir tedavi modalitesi olarak kabul edilmektedir. Botulinum toksin tedavisinin komplikasyonlarını ptoz, görme bulanıklığı, diplopi, fasial güçsüzlük ve diğer minör yan etkiler oluşturur ve bunlar genellikle günler haftalar içinde düzeler. Varolan kanıtların büyük kısmı her iki hastalıkta da botulinum toksin enjeksiyonlarının ilk tedavi seçeneği olarak kullanımını desteklemektedir. Bu derlemede blefarospazm ve hemifasiyal spazmda botulinum toksin tip A tedavisinin gözden geçirilmesi ve güncellenmesi amaçlanmıştır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47 Özel Sayı: 6-10*)

**Anahtar kelimeler:** Botulinum toksini, tedavi, blefarospazm, hemifasiyal spazm

### ABSTRACT

Blepharospasm and hemifacial spasm are the two most common movement disorders that affect the facial muscles. Despite having different pathophysiological mechanisms, both disorders produce involuntary eyelid closure due to contractions of the orbicularis oculi muscle. The treatment of blepharospasm and hemifacial spasm most often involves the use of botulinum toxin. Although only a few double-blind, placebo-controlled studies exist, botulinum toxin injections have been accepted as a safe and efficacious treatment modality for these disorders. Complications include ptosis, blurred vision, diplopia, facial weakness and other minor side effects that usually improve in days to weeks. A large body of evidence supports the use of botulinum toxin as a first-line treatment for blepharospasm and hemifacial spasm. This review aims to present an update on the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum toxin type A. (*Archives of Neuropsychiatry 2010; 47 Supplement: 6-10*)

**Key words:** Botulinum toxin, treatment, blepharospasm, hemifacial spasm

### Giriş

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm kraniofasial bölgenin en sık görülen hareket bozukluklarıdır. Etiyopatogenezi farklı olmakla birlikte her iki klinik tablo da orbicularis oculi kasının kontraksiyonuna ve göz kapağının istemsiz kapanmasına neden olur. Sistemik ilaç tedavisinin çoğunlukla etkili olmadığı bu iki hastalıkta botulinum toksini enjeksiyonları ile yüksek oranda başarı sağlanmaktadır. Bu hastalıklar için botulinum toksini uygulama ilkeleri de büyük oranda benzerdir. Bu derlemede her iki hastalığa kısaca değinilecek, bu bağlamda fasial bölge botulinum toksin uygulama ilkeleri ve bu konudaki literatür gözden geçirilecektir.

Blefarospazm, orbital ve periorbital kasların spazmodik kontraksiyonlarına bağlı göz kapaklarının istemsiz ve zorlu kapanması ile karakterize fokal bir distoni formudur (1). Fokal distoniler arasında servikal distoniden sonra 2. sıklıkta görülen form olup, prevalansı değişik toplumlarda 3-32/100000 olarak saptanmıştır (2,3). Ortalama başlangıç yaşı 55.8 olarak bildirilmiştir ve olguların yaklaşık %73'ünde klinik tablo 50 yaşından sonra ortaya çıkar (1,2). Olgu serilerine göre oranı değişmekle birlikte, kadınlarda 1.8-3/1 oranında daha fazla görülür (4,5). Klinik tablo genellikle istemsiz olarak göz kırpması şeklinde başlar ve giderek orbicularis oculi kasının kuvvetli ve distonik kasılması ile seyreden ve göz kapaklarının istemsiz olarak kapanması ile karakterize fokal distoniye dönüşür (4,5,6). Bu spazmlar nazal, korrugator ve frontal kaslara yayılabilir (1). Hastalık göz çevresi

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Raif Çakmur, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, 35340, İnciraltı, İzmir, Türkiye  
E-posta: raif.cakmur@deu.edu.tr

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing. All rights reserved.

kaslarının istem dışı şiddetli kontraksiyonları nedeniyle olguların %15-66'sında fonksiyonel körlüğe yol açar (1,4). Blefarospazm en sık esansiyel blefarospazm olarak isimlendirilen primer distoni tablosu şeklinde görülür. Blefarospazm ender olarak izole bir tablodur. Kranial distoni olgularının %80'ine yakınında blefarospazma diğer bir vücut bölgesindeki distoni eşlik eder (1). Blefarospazma ek olarak diğer kranial bölgelerde de distoni geliştiğinde bu klinik tablo Meige sendromu olarak isimlendirilir. Bu durumda blefarospazma ek olarak perioral, lingual, mandibüler ya da faringeal bölgelerden bir veya daha fazlasında distonik tutuluş söz konusudur. Blefarospazm patogenezinde bazal ganglionların disfonksiyonuna bağlı olarak beyin sapındaki internöronların hiperekstabil hale gelmesinin yattığı düşünülmektedir (7).

Hemifasiyal spazm sık görülen periferik kökenli bir kranioservikal hareket bozukluğudur. Hemifasiyal spazm'da ipsilateral fasiyal sinir innervasyonlu kasların unilateral, intermitant, senkronize tonik ya da klonik kasılmaları klinik tabloyu oluşturur (6,8). Hemifasiyal spazm sıklığı toplumdan topluma farklılık gösterse de; prevalans değeri yaklaşık 10/100000 olarak kabul edilir ve hastalık kadınlarda daha sık (K/E: 2/1) görülür (9). Genellikle spazmlar 40'lı ve 50'li yaşlarda

orbicularis oculi kasından başlar ve yıllar içerisinde alına, alt yüz yarısına ve platysma yayılır. İstemsiz kasılmalar orbicularis oculi, frontalis, zygomaticus major, zygomaticus minor, levator labi superioris, risorius, orbicularis oris, mentalis ve platysma kaslarında gözlenebilir (6,8). Bu spazmlar bazı olgularda unilateral blefarospazma neden olarak görmeyi etkileyebilir. Hemifasiyal spazm olgularının çoğunda tablonun fasiyal sinirin REZ (root exit zone) bölgesinde bir damar tarafından basıya uğraması sonucu geliştiği kabul edilir; ancak kontrol olgularının %25'inde de bu tür bir damarsal yapının saptandığı bilinmektedir (10). Ayrıca beyin tümörü, MS, parotid bezi tümörü gibi alternatif etiyojiler de söz konusu olabilir.

### Blefarospazm Tedavisi

Blefarospazm tedavisinde uzun yıllar medikal tedavi yöntemleri denenmiş ve yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır (1). Medikal tedaviden yararlanım kısa süreli ve genellikle kısmidir. Yapılan çalışmalarda en iyi farmakoterapotik yaklaşımlarla bile hastaların ancak %19-25'inde yararlanım olduğu belirtilmektedir (11). Fasiyal sinir cerrahisi ve orbicularis oculi myektomisini içeren cerrahi tedaviler ise önemli kozmetik ve fonksiyonel sorunlara yol

**Tablo 1.** Blefarospazmda botulinum toksini kullanılarak yapılan çalışmalar (Kaynak 13'den değiştirilerek)

Araştırmacı	Yıl	Çalışma dizaynı	Olgu sayısı	Doz	Toksin tipi	Etkinlik	Yan etkiler
Jankovic ve Orman	1987	Çift-kör, plasebo-kontrollü	12	25 unite	BTX-A	Şiddette %72 düzelme	Görme bulanıklığı, göz yaşarması, ekimoz, pitoz, diplopi
Grandas ve ark.	1988	açık-etiketli	151	0.4-2.2 ng	BTX-A	%78.1 belirgin düzelme	Pitoz, diplopi
Jankovic ve ark.	1990	açık-etiketli	70	20 unite	BTX-A Botox®	%94 orta-belirgin düzelme	Pitoz, görme bulanıklığı, diplopi, göz yaşarması, hematom
Taylor ve ark.	1991	açık-etiketli	235	22.7 unite	BTX-A Botox®	%98 belirgin rahatlama	Pitoz, keratit, diplopi
Sampaio ve ark.	1997	Tek-kör, Karşılaştırma Çalışması	42	(ort.) 12.5 unite 50.0 unite	BTX-A Botox® Dysport®	Doz oranı 4:1 (Dysport®: Botox®) olarak kullanıldığında yararlanma süreleri eşit	En sık pitoz olmak üzere yan etki sıklığı aynı
Nussgens ve ark.	1997	Çift-kör, Karşılaştırma Çalışması	212	(ort.) 22.7 unite 182 unite	BTX-A Botox® Dysport®	Tedavi etki süresi benzer	Göz yaşarması, görme bulanıklığı, diplopi, hematom BTX ile belirgin olarak daha düşük oranda pitoz
Çakmur ve ark.	2002	Retrospektif, açık-etiketli	25	(ort.) 17.3 unite	BTX-A Botox®	Pretarsal enjeksiyonların etkisi preseptal olanlara göre daha fazla ve daha uzun sürüyor	Preseptal uygulamada pitoz daha sık
Roggenkamper ve ark.	2006	Çift-kör, Karşılaştırma Çalışması	300	(ort.) 20.2 unite	BTX-A Botox® Xeomin®	Benzer Etkinlik	En sık pitoz olmak üzere yan etki sıklığı aynı

BTX-A: A tipi botulinum toksini

açmaktadır. Bu tedavilerdeki başarısızlık ve istenmeyen yan etkiler nedeniyle, blefarospazm tedavisinde botulinum toksin uygulaması giderek primer tedavi yaklaşımı olmuştur. Blefarospazmda botulinum toksin tedavisini değerlendirmek amacıyla yapılan 55 açık olgu-kontrol çalışması (2500 olgu), 5 çift kör çalışmanın (80 olgu) sonuçları da bu yaklaşımı desteklemektedir (12). Bu çalışmalarda iyi-çok iyi düzeyde düzelleme oranı %66-%98,6, ortalama etki süresi de 2-3,5 ay olarak bulunmuştur. Tablo 1'de bu konuda yapılan önemli çalışmalar ve bu çalışmalarda elde edilen sonuçların dökümü verilmiştir (13-20). Yapılan çalışmalarda değişik botulinum toksin tip A preparatları (Botox®, Dysport® ve Xeomin®) arasında etkinlik açısından belirgin fark olmadığı saptanmıştır (16,17,20). Ancak 212 olguluk karşılaştırmalı bir seride Botox® enjeksiyonlarının Dysport® enjeksiyonlarına göre daha az yan etki ve özellikle de daha az pitoz oluşturduğu saptanmıştır (17).

Bugünkü bilgiler ışığında, günlük pratikte blefarospazma yaklaşım algoritmasının ilk tedavi seçeneği olarak botulinum toksini enjeksiyonlarını, bu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ise diğer medikal ve cerrahi tedavi alternatiflerini içermesi gereklidir.

### Hemifasiyal Spazm Tedavisi

Hemifasiyal spazmda mikrocerrahi yöntemleriyle fasiyal sinir köküne yapılan dekompresif cerrahi ile başarılı sonuçlar bildirilmişse de, major bir cerrahi girişimin komplikasyonları ve cerrahi tedaviden sonraki yıllar içinde tekrarlama riski bu tedavinin tercih edilme oranını azaltmaktadır. Sistemik ilaç tedavisinin de çoğunlukla etkili olmadığı bu hastalıkta botulinum toksini enjeksiyonları ile oldukça olumlu sonuçlar alınmıştır (6,8,15,21-24).

**Tablo 2.** Hemifasiyal spazmda botulinum toksini kullanılarak yapılan çalışmalar (Kaynak 13'den değiştirilerek)

Araştırmacı	Yıl	Çalışma dizaynı	Olgu sayısı	Doz	Toksini tipi	Etkinlik	Yan etkiler
Jankovic ve ark.	1990	açık-etiketli	18	Belirtilmemiş	BTX-A Botox®	%92 olguda orta-belirgin düzelleme ve ortalama total etki süresi 19 hafta	Fasiyal güçsüzlük
Yoshimura ve ark.	1992	Çift-kör, plasebo-kontrollü	11		BTX-A Botox®	Enjeksiyonların %79'unda subjektif, %84'ünde objektif düzelleme	Ekimoz, diplopi, Pitoz
Park ve ark.	1993	açık-etiketli	101	(ort.) 13,5 unite	BTX-A Botox®	%98,6 olguda mükemmel sonuç	Ağız köşesi düşmesi (alt fasiyal güçsüzlük), pitoz, diplopi, lid edema, ekimoz
Flanders ve ark.	1993	açık-etiketli	65	(ort.) 34 unite	BTX-A Botox®	Ortalama Etki Süresi=18,9 Hafta	Pitoz, ağız köşesi düşmesi (alt fasiyal güçsüzlük)
Sampaio ve ark.	1997	Tek-kör, Karşılaştırma Çalışması	49	(ort.) 17,5 unite 70 unite	BTX-A Botox® Dysport®	Doz oranı 4:1 (Dysport®: Botox®) olarak kullanıldığında yararlanma süreleri eşit	En sık ağız köşesi düşmesi (alt fasiyal güçsüzlük) olmak üzere yan etki sıklığı aynı
Jitpimolmard ve ark.	1998	açık-etiketli	158	(ort.) 92 unite	BTX-A Dysport®	Yanıtılık Oranı %97 (>%20 %)	Pitoz, ağız köşesi düşmesi (alt fasiyal güçsüzlük)
Jost ve Kohl	2001	gözden geçirme; açık-etiketli	229 5	Belirtilmemiş	BTX-A	%76-100 olguda iyi-mükemmel düzelleme	Kuru göz, pitoz, ağız köşesi düşmesi (alt fasiyal güçsüzlük), göz yaşarması, diplopi
Çakmur ve ark.	2002	Retrospektif, açık-etiketli	28	(ort.) 22,7 (sadece göz)	BTX-A Botox®	Pretarsal enjeksiyonların etkisi preseptal olanlara göre daha fazla ve daha uzun sürüyor	Preseptal uygulamada pitoz daha sık

BTX-A: A tipi botulinum toksini

Çalışmalar hemifasiyal spazm tedavisinde botulinum toksin uygulamalarının cerrahi ve sistemik tedaviye alternatif olarak oldukça etkin olduğunu göstermiştir (12). Hemifasiyal spazm tedavisinde botulinum toksini genellikle göz çevresi kaslarına yapılmakta ve bu uygulamalardaki klinik etkinlik ve yan etkiler oldukça iyi bilinmektedir (19,25). Alt fasiyal kaslara yapılan botulinum toksin uygulamalarında ise farklı görüşler bulunmaktadır. Bu bölgeye yapılan enjeksiyonlar spazmlarda azalma sağlanmasına rağmen, fasiyal parezi gibi yan etkiler sık gözlenmektedir (21,26). Ayrıca yalnızca orbikularis okuli kasına yapılan enjeksiyonlarda da, tetiklenmenin azalması ya da toksinin lokal difüzyonu yoluyla alt fasiyal kaslardaki spazmların azalabileceği bildirilmektedir (27). Ancak toksinin difüzyon etkisinin olmadığını savunan araştırmacılar da vardır (28). Hemifasiyal spazmda botulinum toksin tedavisini değerlendirmek amacıyla yapılan 37 açık olgu-kontrol çalışması (2295 olgu), 2 çift kör çalışmanın (100 olgu) sonuçları da bu yaklaşımı desteklemektedir (12). Bu çalışmalarda iyi-çok iyi düzeyde düzelme oranı %7 -%100, ortalama etki süresi de 2.6-4 ay olarak bulunmuştur. Tablo 2’de bu konuda yapılan önemli çalışmalar ve bu çalışmalarda elde edilen sonuçların dökümü verilmiştir (15,16,19,21-24).

Bugünkü bilgiler ışığında, günlük pratikte hemifasiyal spazma yaklaşım algoritması cerrahi uygulanmayan olgularda ilk tedavi seçeneği olarak botulinum toksin enjeksiyonlarını ve bu tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda ise medikal tedavileri (karbamazepin, klonazepam, fenitoin, gabapentin, baclofen) içermektedir.

### Botulinum Toksini

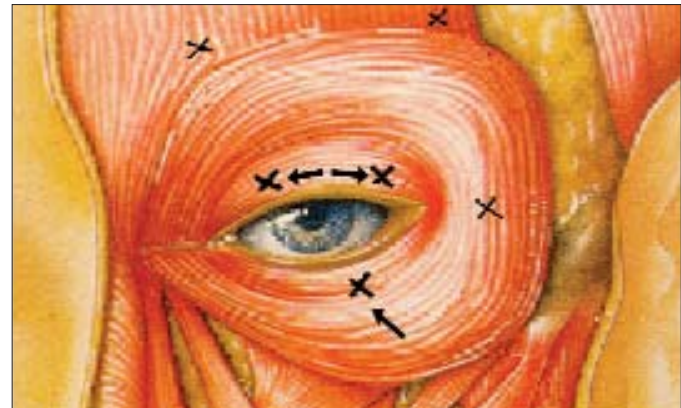
Bilinen en potent biyolojik toksin olarak kabul edilen Clostridium botulinum toksini, insanlarda tedavi amaçlı olarak 1981 yılında kullanılmaya başlanmıştır (29). Botulinum toksini, nöromusküler kavşakta asetilkolin (Ak) sentezini, depolanması ya da yıkımını etkilemeden, presinaptik bölgeden Ak saliverilmesini değişik aşamalarda engellemektedir (30). Serolojik olarak farklı 7 botulinum toksin tipi (A, B, C, D, E, F ve G) bilinmektedir. Bunlar arasında en fazla araştırılan ve en yaygın olarak kullanılan botulinum toksin tip A olmuştur. Ülkemizde bugün için 2 farklı botulinum toksin tip A preparatı (Botox® ve Dysport®) bulunmaktadır. Botulinum toksininin primer etkisi nöromusküler kavşakta blokaj ve kemodervasyonu. İstem dışı kontraksiyonu saptanan kasa seçici olarak yapılan botulinum toksin enjeksiyonu, doza ve uygulama yerine bağlı olmak üzere, belirgin bir güçsüzlüğe yol açmaksızın aşırı aktivitede azalmaya neden olmaktadır (31). Bu etki uygulamadan 1-14 gün sonra ortaya çıkar ve ortalama 3-4 ayda sonlanır. Etki geri dönüşlüdür ve yararlanım semptomatiktir. Her hastanın enjeksiyon uygulamasından 2-3 hafta sonra ilk kontrolü yapılmalıdır. Tedavi öncesinde ve kontrollerde spazmların ağırlığı ve tedavinin etki düzeyi uygun ölçeklerle değerlendirilmelidir. Bu konuda sık kullanılan ölçekler arasında Jankovic ölçeği ve TWSTRS tedaviye yanıt ölçeği sayılabilir (32,33).

### Fasiyal Bölge Botulinum Toksin Uygulama İlkeleri

Blefarospazm ve hemifasiyal spazm tablolarının botulinum toksini ile tedavisinde en önemli hedef kas orbicularis oculidir. Botulinum toksini orbicularis oculi kasının değişik bölümlerine (orbital, preseptal ve pretarsal) yapılabilir. Yapılan çalışmalarda orbicularis oculi kasının rimaya en yakın kısmı olan pretarsal bölümüne yapılan uygulamaların daha başarılı sonuçlar verdiği ve en önemli yan etki olan ptosis sıklığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (19,34,35). Bizim yaptığımız çalışma da orbicularis oculi kasının pretarsal bölümüne yapılan botulinum toksin uygulamalarının preseptal bölüme yapılanlara göre daha fazla klinik yarar sağladığını ortaya koydu (19). Orbicularis oculi kasının orbital bölümüne botulinum toksin uygulanması ile yanıt alınamayan hastalarda, pretarsal botulinum toksin uygulaması ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde semptomatik iyileşme ortaya çıktığı saptanmıştır (32).

Botulinum toksin uygulaması orbicularis oculi kasının pretarsal parçası üzerinden subkutan olarak yapılmaktadır. Uygulama üst göz kapağının iç ve dış, alt göz kapağının ise sadece dış bölgesine yapılmaktadır (Şekil 1). Toksinin levator palpebra kasına difüzyonu en sık görülen yan etki olan ptozise neden olacağından, bunu önlemek için üst göz kapağı uygulamalarında orta hat enjeksiyonundan kaçınılması gereklidir. Yine uygulama sırasında üst göz kapağı orta hattına yakın girip enjektör ucunu rima köşesine doğru yönlendirmek, ilacın verilmesi sırasında ileriye doğru olacak fışkırmaya ile levator kasa olabilecek sızmayı engelleyecektir. Ayrıca ptozisi önlemek için diğer bir strateji de verilecek volümün azaltılması için toksinin yüksek konsantrasyonlu olarak hazırlanmasıdır. Gözyaşı drenajında bozulması sonucu epifora (aşırı göz yaşarması) ve inferior oblique kasa difüzyon nedeniyle diplopi olasılığı nedeniyle alt göz kapağının medial bölümüne uygulamadan kaçınılması gereklidir. Yine yüksek dozlar komşu kasları olumsuz etkileyebileceği için doz ayarlaması iyi yapılmalıdır. Yüksek dozlar ya da çok sık aralarla ilaç kullanılması antikor gelişmesine neden olur.

Botox® başlangıçta her göz çevresine 4-5 noktadan, total doz 10-20 Ü olacak şekilde uygulanır. Her enjeksiyon noktası için uygulama dozu 1-5 Ü’dir. Bizim kendi kliniğimizde yaptığımız yaklaşık 420 orbicularis oculi uygulamasındaki tek bir göz için ortalama Botox® dozumuz 13.5±5.5 Ü idi. Yapılan çalışmalar Dysport® dozunu hesaplamada 4:1 (Dysport®:Botox®) oranının kullanılabileceğini göstermektedir (16).



Şekil 1. Pretarsal uygulama için orbicularis oculi kasında hedef noktalar. Oklar aynı zamanda iğne ucunun oryantasyonunu da göstermektedir

Botulinum toksini yan etkileri genellikle toksinin diffüzyonu ve lokal etkiler ile karakterizedir. Botulinum toksini uygulamasına bağlı yan etkiler çeşitli kaynaklarda %22-73 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Görülen başlıca yan etkiler 1-4 hafta sürebilen, pitoz, diplopi, görme bulanıklığı, göz kuruluğu ve göz kapağında ekimozdur. Ancak yan etkilerin lokal ve geçici olduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada, pretarsal uygulamada tedavi sırasında orbital injeksiyona kıyasla daha çok ağrı olduğu ve injeksiyon bölgesinde daha fazla ekimoz gözleendiği ancak pitoz ve diplopiye rastlanma sıklığının daha az olduğu bildirilmiştir (34,35).

Botulinum toksininin etkisiz olduğu durumlarda en sık görülen nedenler arasında düşük doz uygulama, uygun olmayan injeksiyon tekniği kullanma, yanlış tanı (göz kapağı açma apraksisine blefarospazm tanısı koymak gibi) ve özellikle yüksek doz ve sık uygulama yapılan olgularda antikor formasyonuna bağlı ilaca karşı direnç gelişimi sayılabilir.

Özetle Botulinum toksini uygulaması sonrası etki başlangıcı genellikle ilk 72 saat ve pik etki 2-3 hafta içerisinde gerçekleşmektedir. Semptomlarda saptanan belirgin iyileşme ortalama 3-4 ay sürmektedir. Kontrendikasyon olarak nöromusküler kavşak hastalıkları, gebelik ve emzirme dönemleri ve aminoglikozid antibiyotik kullanımı sayılabilir. Yan etkiler tipik olarak reverzibl olup, ilaç enjekte edilen kasta ya da komşu kasta aşırı güçsüzlük şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi yapılan çalışmalarda botulinum toksin tedavisi ile hastaların %90'ından fazlasında 10-12 hafta süreyle fonksiyonel düzelmeye olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle günümüzde blefarospazm ve hemifasiyal spazmlı hastalar için botulinum toksin uygulaması ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

## Kaynaklar

- Cardoso F, Jankovic J. Blepharospasm. Handbook of dystonia. Marcel Dekker, 1995; pp 129-141.
- Nutt JG, Muenter MD, Arosen A et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. Mov Disord 1988; 3:188-94. [Abstract] / [PDF]
- Cossu G, Mereu A, Deriu M et al. Prevalence of primary blepharospasm in Sardinia, Italy: a service-based survey. Mov Disord 2006; 21:2005-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
- Grandas F, Elston J, Quinn N et al. Blepharospasm: a review of 264 patients. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1988; 51:767-72. [Abstract] / [PDF]
- Jankovic J, Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. Ann Ophthalmol 1984; 16:371-6. [Abstract]
- Evidente VG, Adler CH. Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders. Mayo Clin Proc 1998; 73:67-71. [Abstract] / [PDF]
- Berardelli A, Rothwell JC, Day BL et al. Pathophysiology of cranial dystonia. Adv Neurol 1988; 50:525-35.
- Elston JS. The management of blepharospasm and hemifacial spasm. J Neurol 1992; 239:5-8. [Abstract] / [PDF]
- Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. Arch Neurol 1990; 47:1233-4. [Abstract] / [PDF]
- Tan EK, Chan LL, Lim SH et al. Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography in patients with hemifacial spasm. Ann Acad Med Singapore 1999; 28:169-73. [Abstract]
- Borodic GE, Cozzolino D. Blepharospasm and its treatment, with emphasis on the use of botulinum toxin. Plast Reconstr Surg. 1989; 83:546-54. [Abstract]
- Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. J Neurol 2001; 248:121-4. [Abstract] / [PDF]
- Kenney C, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. J Neural Transm 2008; 115:585-91. [Abstract] / [PDF]
- Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 1987; 37:616-23. [Abstract]
- Jankovic J, Schwartz K, Donovan DT. Botulinum toxin treatment of cranial-cervical dystonia, spasmodic dysphonia, other focal dystonias and hemifacial spasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990; 53:633-9. [Abstract] / [PDF]
- Sampaio C, Ferreira JJ, Simoes F et al. A DYSBOT: a single-blind, randomized parallel study to determine whether any differences can be detected in the efficacy and tolerability of two formulations of botulinum toxin type A-Dysport® and Botox®-assuming a ratio of 4:1. Mov Disord 1997; 12:1013-8. [Abstract] / [PDF]
- Nüssgens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997; 235:197-9. [Abstract] / [PDF]
- Taylor JD, Kraft SP, Kazdan MS et al. Treatment of blepharospasm and hemifacial spasm with botulinum A toxin: a Canadian multicentre study. Can J Ophthalmol. 1991; 26:133-8. [Abstract]
- Çakmur R, Öztürk V, Uzunel F et al. Comparison Of Preseptal And Pretarsal Injections Of Botulinum Toxin In The Treatment Of Blepharospasm And Hemifacial Spasm. J Neurol 2002; 249:64-8. [Abstract] / [PDF]
- Roggenkamper P, Jost WH, Bihari K et al. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing proteins in the treatment of blepharospasm. J Neural Transm 2006; 113:303-12. [Abstract] / [PDF]
- Yoshimura DM, Aminoff MJ et al. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. Muscle Nerve 1992; 15:1045-9. [Abstract] / [PDF]
- Park YC, Lim JK, Lee DK et al. Botulinum a toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. J Korean Med Sci 1993; 8:334-40. [PDF]
- Flanders M, Chin D, Boghen D. Botulinum toxin: preferred treatment for hemifacial spasm. Eur Neurol 1993; 33:316-9. [Abstract]
- Jitipolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport®) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1998; 64:751-7. [Abstract] / [PDF]
- Price J, Farish S, Taylor H et al. Blepharospasm and hemifacial spasm. Randomized trial to determine the most appropriate location for botulinum toxin injections. Ophthalmology 1997; 104:865-8. [Abstract]
- Poungvarin N, Viriyavejakul A. Two hundred and fifty patients with hemifacial spasm treated with botulinum toxin injection. J Med Assoc Thai 1992; 75:199-203. [Abstract]
- Eleopra R, Tugnoli V, Caniatti L et al. Botulinum toxin treatment in the facial muscles of humans: Evidence of an action in untreated near muscles by peripheral local diffusion. Neurology 1996; 46:1158-60. [Abstract]
- Lorenzano C, Bagnato S, Glio F et al. No clinical or neurophysiological evidence of botulinum toxin diffusion to non-injected muscles in patients with hemifacial spasm. Neurotox Res 2006; 9:141-4.
- Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 79:734-70. [Abstract] / [PDF]
- Brin MF. Botulinum toxin: Chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. Muscle & Nerve 1997; 6:146-68. [Abstract] / [PDF]
- Jankovic J. Medical therapy and botulinum toxin in dystonia. Adv Neurol 1998; 78:169-83. [Abstract]
- Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. Neurology 1990; 40:277-80. [Abstract] / [PDF]
- Consky ES, Basinski A, Belle L et al. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability. Neurology 1990; 40 (suppl):445.
- Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C et al. Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61:693-4. [PDF]
- Aramideh M, Visser BW, Brans JWM et al. Pretarsal application of botulinum toxin for treatment of blepharospasm. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:309-11. [Abstract] / [PDF]