

POŁOWICZY KURCZ TWARZY–
PRZYCZYNY, OBRAZ KLINICZNY
I WYNIKI LECZENIA

ROZPRAWY HABILITACYJNE UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO
COLLEGIUM MEDICUM
WYDZIAŁ LEKARSKI

MONIKA RUDZIŃSKA

POŁOWICZY KURCZ TWARZY–
PRZYCZYNY, OBRAZ KLINICZNY
I WYNIKI LECZENIA

WYDAWNICTWO UNIWERSYTETU JAGIELLOŃSKIEGO

Panu Profesorowi Andrzejowi Szczudlikowi bardzo dziękuję za życzliwość, wskazywanie kierunków rozwoju i wsparcie w trudnych chwilach podczas pisania niniejszej pracy.

Wyrazy wdzięczności za wyrozumiałość i pomoc składam mojej Rodzinie.

RECENZENT WYDAWNICZY

Dr hab. n. med. Andrzej Bogucki, prof. UM w Łodzi

PROJEKT OKŁADKI

Dorota Heliasz

REDAKTOR

Dorota Węgierska

KOREKTOR

Katarzyna Jagiela

SKŁAD I ŁAMANIE

Katarzyna Kerschner

© Copyright by Monika Rudzińska & Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Wydanie I, Kraków 2011

All rights reserved

ISBN 978-83-233-3262-6



www.wuj.pl

Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego

Redakcja: ul. Michałowskiego 9/2, 31-126 Kraków

tel. 12-631-18-81, tel./fax 12-631-18-83

Dystrybucja: tel. 12-631-01-97, tel./fax 12-631-01-98

tel. kom. 506-006-674, e-mail: sprzedaz@wuj.pl

Konto: PEKAO SA, nr 80 1240 4722 1111 0000 4856 3325

SPIS TREŚCI

SKRÓTY	9
1. WSTĘP	11
1.1. Wprowadzenie	11
1.2. Epidemiologia	13
1.3. Etiologia	14
1.4. Czynniki ryzyka	16
1.5. Patofizjologia	17
1.6. Obraz kliniczny	18
1.7. Diagnostyka różnicowa	20
1.8. Objawy towarzyszące	22
1.9. Depresja u chorych z połowicznym kurczem twarzy	22
1.10. Jakość życia	24
1.11. Leczenie	25
2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY	29
3. MATERIAŁ I METODY	31
3.1. Materiał	31
3.1.1. Materiał w ocenie nadciśnienia i objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki jako czynników ryzyka HFS	31
3.1.2. Materiał w ocenie objawów towarzyszących	32
3.1.3. Materiał w ocenie drżenia kończyn górnych	32
3.1.4. Materiał w ocenie zaburzeń słuchu	33
3.1.5. Materiał w ocenie jakości życia i nasilenia objawów depresyjnych	33
3.1.6. Materiał w ocenie skuteczności leczenia toksyną botulinową	33
3.2. Metody	34
3.2.1. Ocena obrazu klinicznego	34
3.2.2. Ocena neuroobrazowa	34
3.2.3. Ocena nadciśnienia tętniczego	36
3.2.4. Ocena ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących	36

3.2.5. Badanie drżenia	37
3.2.6. Ocena zaburzeń słuchu	38
3.2.7. Ocena jakości życia	40
3.2.8. Ocena występowania i nasilenia depresji	40
3.2.9. Leczenie toksyną botulinową i ocena jego skuteczności	41
3.2.10. Obliczenia statystyczne	41
4. WYNIKI	43
4.1. Charakterystyka badanych chorych	43
4.2. Etiologia HFS	45
4.3. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki i nadciśnienie tętnicze jako czynniki ryzyka HFS	47
4.4. Objawy towarzyszące	51
4.5. Drżenie kończyn górnych	52
4.6. Zaburzenia słuchu	56
4.7. Nasilenie objawów depresyjnych i ocena jakości życia	60
4.8. Skuteczność leczenia toksyną botulinową	62
4.9. Podsumowanie wyników	69
5. DYSKUSJA	73
5.1. Obraz kliniczny	73
5.2. Etiologia	75
5.3. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki jako czynnik ryzyka HFS	77
5.4. Nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka połowiczego kurczu twarzy	78
5.5. Ucisk na VLM a nadciśnienie tętnicze	79
5.6. Objawy towarzyszące	82
5.7. Zaburzenia słuchu	83
5.8. Drżenie kończyn górnych	86
5.9. Nasilenie objawów depresyjnych i depresja	89
5.10. Jakość życia	90
5.11. Skuteczność leczenia toksyną botulinową	91
6. WNIOSKI	95
7. STRESZCZENIE	97
8. SUMMARY	103
9. PIŚMIENNICTWO	109
10. SPIS MATERIAŁU ILUSTRACYJNEGO	119
10.1. Spis tabel	119
10.2. Spis rycin	120

SKRÓTY

AICA	(ang. <i>anterior inferior cerebellar artery</i>) – tętnica mózdzku przednia dolna
BDI	(ang. <i>Beck Depression Inventory</i>) – Inwentarz Depresji Becka
BTX-A	(ang. <i>botulinum toxin type A</i>) – toksyna botulinowa typu A
CGI	(ang. <i>Clinical Global Impression</i>) – skala klinicznej oceny globalnej
chP	choroba Parkinsona
CI	(ang. <i>confidence interval</i>) – przedział ufności
DSM-IV	(ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition</i>) – klasyfikacja diagnostyczna i statystyczna zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego
EBM	(ang. <i>evidence-based medicine</i>) – medycyna oparta na dowodach
EMG	elektromiografia
EPT	(ang. <i>Enhanced Physiological Tremor</i>) – nasilone drżenie fizjologiczne
ET	(ang. <i>essential tremor</i>) – drżenie samoistne
ET-L	(ang. <i>essential tremor-like tremor</i>) – drżenie przypominające drżenie samoistne
HFS	(ang. <i>hemifacial spasm</i>) – połowiczny kurcz twarzy
HFS-36	(ang. <i>hemifacial spasm-36</i>) – kwestionariusz jakości życia dla chorych z połowicznym kurczem twarzy – 36 (pytań)
ICD-10	(ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems – Tenth Revision</i>) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja dziesiąta
MMSE	(ang. <i>Mini-Mental State Examination</i>) – krótka skala oceny stanu psychicznego (skala oceny zaburzeń funkcji poznawczych)
MR	(ang. <i>magnetic resonance</i>) – rezonans magnetyczny
MRI	(ang. <i>magnetic resonance imaging</i>) – obrazowanie rezonansem magnetycznym
n.s.	(ang. <i>not significant</i>) – nieistotne statystycznie
NT	nadciśnienie tętnicze
OR	(ang. <i>odds ratio</i>) – iloraz szans
PICA	(ang. <i>posterior inferior cerebellar artery</i>) – tętnica mózdzku tylna dolna
PMR	płyn mózgowo-rdzeniowy
REZ	(ang. <i>root exit zone</i>) – strefa wyjścia korzenia (z pnia mózgu)
ROI	(ang. <i>region of interest</i>) – obszar zainteresowania (w MRI)
SD	odchylenie standardowe
SPW	sluchowe potencjały wywołane

- TB toksyna botulinowa
TK tomografia komputerowa
TRS (ang. *Tremor Rating Scale*) – Skala Oceny Drżenia
VA (ang. *vertebral artery*) – tętnica kręgową
VLM (ang. *ventro-lateral medulla*) – strefa brzuszno-boczna rdzenia przedłużonego

1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

Półowiczy kurcz twarzy (ang. *hemifacial spasm* – HFS) jest chorobą ruchu (ang. *movement disorder*) charakteryzującą się występowaniem jednostronnych, nieregularnych, klonicznych lub tonicznych skurczów mięśni unerwianych przez nerw twarzowy [Wang i Jankovic 1998, Kemp i Reich 2004, Fahn i Jankovic 2007]. Jest to rzadka choroba układu nerwowego, której przyczyną jest prawdopodobnie ucisk lub inne niewielkie uszkodzenie nerwu twarzowego (VII), powodujące skurcze unerwianych mięśni twarzy. Za najczęstszy powód ucisku uważa się konflikt naczyniowo-nerwowy wynikający z bliskiego sąsiedztwa nerwu i jednej z tętnic zaopatrujących mózdzek. Przyczyną HFS może być także uszkodzenie nerwu po jego zapaleniu czy urazie [Colosimo i wsp. 2006, Fahn i Jankovic 2007]. Biopsja uciskanego nerwu ujawnia najczęściej odcinkową jego demielinizację. Patomechanizm choroby jest podobny do neuralgii nerwu trójdzielnego [Marice-Williams 1973, Ballantyne i wsp. 1994] lub neuralgii nerwu podjęzykowego [Platania i wsp. 1997]. Ze względu na charakterystyczną symptomatologię i obraz kliniczny rozpoznanie może być postawione tylko na podstawie badania neurologicznego. Wykonanie badania neuroobrazowego umożliwia jednak potwierdzenie rozpoznania poprzez ujawnienie konfliktu naczyniowo-nerwowego oraz wykluczenie objawowego charakteru skurczów mięśni unerwianych przez nerw VII, np. w przebiegu guza kąta mostowo-mózdkowego lub innego procesu rozrostowego sąsiadującego z nerwem, co, jak się ocenia, dotyczy 1–4% przypadków rozpoznawanych pierwotnie jako HFS [Wang i Jankovic 1998, Fahn i Jankovic 2007].

Opublikowano dotychczas niewiele prac poświęconych analizie obrazu klinicznego HFS, co prawdopodobnie wynika z rzadkiego występowania tej choroby i trudności zgromadzenia odpowiedniej liczby przypadków. Pierwsze kazuistyczne opisy pochodzą z końca XIX wieku i są autorstwa Schultzego [1875] oraz Gowersa [1888]. Pełniejszą analizę obrazu 106 przypadków klinicznych HFS przeprowadzili dopiero w 1945 roku Ehni i Woltman [1945]. Największy dotychczas raport na temat obrazu klinicznego HFS, opracowany na podstawie analizy historii chorób 156 chorych leczonych w Baylor College of Medicine Movement Disorders Clinic, opublikowali w 1998 Wang i Jankovic [1998]. Autorzy wymienionej pracy szczegółowo analizowali etiologię, początek objawów, rozmieszczenie anatomiczne skurczów mięśni twarzy, czynniki nasilające i zmniejszające skurcze oraz objawy towarzyszące HFS. Analizę obrazu klinicznego

i wyników leczenia toksyną botulinową (TB) 164 chorych z trzech włoskich ośrodków neurologicznych, z podziałem na grupę pierwotnego i wtórnego, głównie pozapalnego HFS, opublikowali także w 2006 roku Colosimo i współpracownicy [2006]. Największy opublikowany dotychczas materiał pochodzi z ośrodka neurochirurgicznego w Korei. Autorzy analizowali jednak tylko etiologię i odmienności obrazu klinicznego HFS u 1642 operowanych w ciągu 25 lat chorych [Han i wsp. 2009].

Przegląd zasobów amerykańskiej bazy MEDLINE – PubMed ujawnia 1359 raportów o chorych z HFS opublikowanych od 1952 roku do maja 2011 roku. Najwięcej z nich dotyczy rezultatów leczenia (999 prac), w tym mikrochirurgicznego odbarczenia (450) i leczenia TB (362), a także etiologii choroby (597 prac). Stosunkowo niewiele opublikowanych badań zawiera wyniki oceny elektrofizjologicznej (28), a tylko kilka doniesień dotyczy epidemiologii HFS. Współwystępowanie depresji [Tan i wsp. 2005a], lęku [Tan, Fook-Chong i Lum 2006], zaburzeń słuchu [Moller i Moller 1985a, 1985b, Wilkins 1991, Wilkins 1993, Schwarze, Hirsch i Johnson 1995] lub innych ruchów mimowolnych, takich jak kurcz powiek [Tan, Chan i Koh 2004], było przedmiotem tylko pojedynczych doniesień na stosunkowo małym materiale. W kilku zaledwie pracach badano też wpływ nasilenia objawów i ich poprawy pod wpływem leczenia TB na jakość życia, nie uwzględniając jednak depresji ani innych objawów towarzyszących [Tan i wsp. 2004, Reimer i wsp. 2005, Tan i wsp. 2005b, Hall i wsp. 2006, Hauser i wsp. 2007, Tan i wsp. 2008, Huang i wsp. 2009].

Niewiele badań poświęcono także ciągle niewyjaśnionemu do końca patomechanizmowi choroby. W piśmiennictwie obecne są nadal dwie hipotezy mechanizmu powstania nieprawidłowych, ektopowych wyładowań w nerwie VII. Pierwsza zakłada, że źródłem tych wyładowań jest efapsa, czyli sztuczna synapsa powstająca między dwoma włóknami nerwowymi w miejscu ucisku nerwu przez naczynie, powodująca przekazywanie impulsów z jednego włókna na drugie, tzw. efaptyczną transmisję [Gardner 1968, Nielsen 1984a, 1984b, Nielsen i Jannetta 1984]. Według drugiej hipotezy źródłem wyładowań są komórki w jądrze nerwu, które pod wpływem antydromowo przewodzonych impulsów z miejsca ucisku nerwu zmieniają swoją pobudliwość [Moller i Jannetta 1984]. Nieliczne badania elektrofizjologiczne przeprowadzone u chorych dostarczają dowodów potwierdzających zarówno jedną, jak i drugą hipotezę [Sanders 1989, Geller i wsp. 1989, Roth i wsp. 1990, Kuroki i Moller 1994, Ishikawa i wsp. 1994, Eekhof i wsp. 2000].

Istnieją także kontrowersje dotyczące etiologii choroby. Niektórzy sądzą, że ucisk nerwu VII przez stwardniałą w wyniku zmian zwyrodnieniowych ścianę tętnicy jest wystarczającym powodem uszkodzenia nerwu i generowania objawów HFS. Inni podkreślają, że obecność konfliktu naczyniowo-nerwowego ujawnia się także w neuroobrazowaniu u osób bez dolegliwości oraz u 10–20% chorych po stronie bezobjawowej [Felber i wsp. 1992].

Podobnie nadal prowadzona jest dyskusja, co jest czynnikiem ryzyka HFS. Pierwsze badania z lat 90. ubiegłego wieku dostarczyły dowodów, że nadciśnienie tętnicze (NT) jest czynnikiem ryzyka choroby [Oliveira, Cardoso i Vargas 1999, Defacio i wsp. 2000, Defacio i wsp. 2003, Nakamura i wsp. 2007]. Ostatnio opublikowane wyniki badań większych grup chorych z właściwie dobraną grupą kontrolną jednak tego nie potwierdzają [Tan i wsp. 2003, Colosimo i wsp. 2003]. Choroba częściej występuje u kobiet i u osób rasy żółtej [Poungvarin, Devahastin i Viriyavejakul 1995, Wu i wsp. 2010],

zatem wysunięto koncepcję, że czynnikiem ryzyka HFS może być mniejsza wielkość tylnego dołu czaszki, co znalazło potwierdzenie w dwóch opublikowanych dotychczas pracach zajmujących się tym tematem [Kamiguchi i wsp. 1997, Chan i wsp. 2009].

Prace dotyczące leczenia HFS są mniej kontrowersyjne. W dotychczasowych publikacjach najwięcej uwagi poświęcono chirurgicznemu leczeniu konfliktu nerwu VII z tętnicą metodą mikrochirurgicznego odbarczenia. W 1947 roku Campbell i Keedy po raz pierwszy postawili tezę, że choroba jest spowodowana anomaliami naczyńiowymi w tylnym dole czaszki [Campbell i Keedy 1947]. Opisy przypadków opublikowane przez amerykańskich neurochirurgów, Gardnera i Sava [1962] potwierdziły znaczenie mechanicznej kompresji nerwu VII przez naczynie krwionośne dla powstania HFS. Jannetta, który rozpropagował metodę mikrochirurgicznego odbarczenia w leczeniu chirurgicznym HFS [Jannetta i wsp. 1977], podobnie jak w neuralgii trójdzielnej, w kolejnych publikacjach donosił o jej wysokiej skuteczności, prowadzącej do długotrwałej poprawy klinicznej. Dobre wyniki leczenia chirurgicznego były także przedmiotem publikacji innych autorów, opartych na badaniach od 143 do nawet 1200 chorych z długoletnią, średnio od 4 do 10 lat, obserwacją wyników leczenia [Huang, Chen i Lee 1992, Barker i wsp. 1995, Lovely, Getch i Jannetta 1998, Samii i wsp. 2002, Yuan i wsp. 2005].

Metoda operacyjnego leczenia HFS, mimo że skuteczna i obarczona niewielkim ryzykiem powikłań, została w latach 80. XX wieku w znacznym stopniu zastąpiona efektywnym i bezpiecznym leczeniem TB. W piśmiennictwie znajduje się wiele prac wykazujących dużą skuteczność takiej terapii, z minimalnymi objawami niepożądanymi. Niestety, większość z nich nie została sporządzona na podstawie badań wykonanych z randomizacją i z użyciem placebo, czyli nie spełniają one kryteriów badań klasy A według zasad medycyny opartej na dowodach (ang. *evidenced-based medicine* – EBM) [Yoshimura i wsp. 1992, Park i wsp. 1993, Berardelli i wsp. 1993, Price i O’Day 1994, Schnider i wsp. 1999, Hsiung i wsp. 2002, Defacio i wsp. 2002, Jankovic 2004, Kemp i Reich 2004, Costa i wsp. 2005, Frei, Truong i Dressler 2006, Keeney i Jankovic 2008]. Spośród 2200 chorych z HFS analizowanych pod względem skuteczności tego leczenia zaledwie 100 chorych poddano badaniom randomizowanym z placebo [Jost i Kohl 2001]. Dotychczas nie analizowano także wpływu leczenia TB na objawy towarzyszące HFS, np. słuchowe, autonomiczne lub wzrokowe, które w istotny sposób wpływają na jakość życia tych chorych.

1.2. Epidemiologia

HFS rozpoczyna się najczęściej między 45. a 51. rokiem życia, ale zakres potencjalnego występowania zawiera się między 2. a 8. dekadą życia. Początek objawów przed 30. rokiem życia obserwowany był zaledwie u 1–6,5% przypadków, a po 65. roku życia u 22% [Wang i Jankovic 1998, Tan i Chan 2006a, Han i wsp. 2009]. Początek w dzieciństwie najczęściej wiąże się z etiologią nowotworową lub z uciskiem przez patologicznie zmienione naczynie [Singer, Papapetropoulos i Farronay 2005]. Wśród chorych przeważają kobiety, stanowiąc ponad 60% przypadków [Wang i Jankovic 1998, Colosimo i wsp. 2006, Fahn i Jankovic 2007, Chan i wsp. 2009], a w niektórych pracach stosunek kobiet

do mężczyzn wynosił nawet 2:1 [Auger i Whisnant 1990, Nielsen, Le i Dietrichs 2004] lub 3:2 [Fahn i Jankovic 2007].

Jak dotąd, opublikowano tylko dwa badania populacyjne dotyczące epidemiologii HFS. Największe objęło mieszkańców Olmsted Country (Minnesota) w latach 1960–1984 i wykazało, że roczna zachorowalność na HFS wynosi 0,74 na 100 000 mężczyzn i 0,81 na 100 000 kobiet. Średnia chorobowość w tym badaniu wynosi 11 na 100 000, w tym 7,4 na 100 000 mężczyzn i 14,5 na 100 000 kobiet [Auger i Whisnant 1990]. Badanie przeprowadzone na populacji Oslo udokumentowało podobną chorobowość – 9,8 na 100 000 [Nielsen, Le i Dietrichs 2004]. Chociaż nie ma badań populacyjnych przeprowadzonych w Azji, z wielu ośrodków neurologicznych w tej części świata donoszono o znacznie częstszym występowaniu choroby niż u osób rasy kaukaskiej [Poungvarin, Devahastin i Viriyavejakul 1995, Chan i wsp. 2009, Wu i wsp. 2010]. Świadczą też o tym doniesienia wskazujące na częstsze występowanie HFS wśród chorych pochodzenia azjatyckiego leczonych TB w amerykańskich ośrodkach akademickich. W badaniu Wu i współpracowników przeprowadzonym w Baylor College of Medicine Movement Disorders Clinic stwierdzono prawie trzykrotnie częstsze występowanie HFS w porównaniu z dystonią szyjną (10,6% vs 3,4%) w grupie pacjentów pochodzących z Azji [Wu i wsp. 2010]. Wśród 900 chorych z populacji tajlandzkiej leczonych TB aż 65,8% stanowili chorzy z HFS [Poungvarin, Devahastin i Viriyavejakul 1995]. Potwierdza to także duża liczebność chorych z HFS w bazach danych ośrodka w Singapurze [Tan, Chan i Tan 2002].

Wiadomo, że częstość występowania HFS zwiększa się wraz z wiekiem. W badaniu Augera i Whisnanta najwyższą chorobowość stwierdzono w grupie wiekowej 40–59 lat [Auger i Whisnant 1990], natomiast badanie Nielsena i współpracowników ujawniło dwukrotnie większą chorobowość (39,7 na 100 000) w grupie po 70. roku życia [Nielsen, Le i Dietrichs 2004].

1.3. Etiologia

W najnowszych opracowaniach dotyczących HFS, np. w elektronicznym podręczniku neurologii Medlink Neurology, wyróżnia się 5 możliwych przyczyn tej choroby:

- idiopatyczna;
- ucisk nerwu VII w obszarze wyjścia korzenia (ang. *root exit zone* – REZ) z pnia mózgu przez sąsiadujące naczynie;
- ucisk nerwu VII spowodowany przez inne, z reguły patologiczne struktury, takie jak: oponiak, nerwiak osłonkowy, nerwiak zwojowy, nerwiak nerwu słuchowego, tłuszczak, epidermoid, tętniak lub inna malformacja naczyniowa, patologiczne zmiany w kościach, np. w przebiegu choroby Pageta [Digre i Corbett 1988];
- uszkodzenie inne niż kompresyjne, takie jak: niedokrwienie pnia mózgu, ogniskowa demielinizacja w przebiegu stwardnienia rozsianego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych na podstawie mózgu itp.;
- uszkodzenie nerwu wtórne do urazu lub przebytego zapalenia nerwu VII.

W piśmiennictwie dominuje pogląd, że za zdecydowanie największą liczbę przypadków HFS, nawet 96%, odpowiada ucisk nerwu VII, najczęściej przez sąsiadującą tętnicę [Digre i wsp. 1988, Adler i wsp. 1992, Felber i wsp. 1992, Jespersen i wsp. 1996, Girard i wsp. 1997, Nagaseki i wsp. 1998, Fukuda i wsp. 2003]. Ucisk nerwu przez tętnicę – jako przyczyna HFS – został po raz pierwszy opisany przez Campbella i Kennedy'ego w 1947 roku [Campbell i Kennedy 1947]. Naczynia, które według różnych autorów są najczęściej odpowiedzialne za ucisk i uszkodzenie nerwu VII, to: tętnica mózdkowa przednia dolna (ang. *anterior inferior cerebellar artery* – AICA), tętnica mózdkowa tylna dolna (ang. *posterior inferior cerebellar artery* – PICA), tętnica kręgową (ang. *vertebral artery* – VA) i tętnica podstawna [Wang i Jankovic 1988, Tan, Chan i Tan 2002]. Procentowy udział tych naczyń jako źródła ucisku nerwu w dotychczas publikowanych pracach jest następujący: AICA 23–45%, PICA 34–45%, VA 3–29% [Nagaseki i wsp. 1998, Lee i wsp. 2001, Fukuda i wsp. 2003, Campos-Benitez i Kaufmann 2008].

Stopień ucisku naczynia na nerw VII może być różny. Oceniając stopień ucisku w skali 3-stopniowej, w jednej z prac stwierdzono tylko niewielki ucisk u 27% badanych, średnio nasilony ucisk u 61% i nasilony z przesunięciem przebiegu nerwu u 12% [Campos-Benitez i Kaufmann 2008].

W opublikowanej w 1988 roku analizie przyczyn ucisku nerwu VII, opartej na badaniach 1688 chorych z HFS leczonych operacyjnie, na podstawie bezpośredniej obserwacji w czasie zabiegu stwierdzono, że w przeważającej większości przypadków (94%) był to konflikt naczyniowo-nerwowy z kompresją na REZ nerwu VII; jedynie w 4% przypadków HFS jego przyczyną był guz (epidermoid, tłuszczak, nerwiak, oponiak kąta mostowo-mózdkowego, naczyniak żylny, guz ślinianki przyusznej), a w 2% różne anomalie struktur kostnych (wgniecenie podstawy czaszki, choroba Pageta, malformacje kości potylicznej) [Digre i wsp. 1988, Digre i Corbett 1988]. Inni autorzy przedstawili jeszcze mniejszy odsetek guzów jako przyczyny HFS: 0,3–0,5% [Sprik i Wirtschafter 1988, Nagata i wsp. 1992, Han i wsp. 2009] i 1,3% [Wang i Jankovic 1998], ale jeszcze inni podali wyniki zbliżone do wcześniej cytowanej pracy – 4% [Digre i Corbett 1988].

Badania neuroobrazowe najczęściej potwierdzają wyniki bezpośrednich obserwacji poczynionych podczas operacji mikrochirurgicznego odbarczenia. W pracach z wykorzystaniem technik pozwalających na dokładne zobrazowanie miejsca potencjalnego konfliktu jego obecność stwierdza się zwykle u 80–90% chorych [Felber i wsp. 1992, Jespersen i wsp. 1996, Girard i wsp. 1997, Nagaseki i wsp. 1998, Tan i wsp. 1999, Fukuda i wsp. 2003]. Badania radiologiczne jednak wskazują także stosunkowo duży odsetek (6–25%) osób z obecnością konfliktu naczyniowo-nerwowego, które nie mają objawów HFS, co znacznie osłabia przekonanie niektórych autorów o konflikcie naczyniowym jako bezpośredniej przyczynie HFS [Adler i wsp. 1992, Ferber i wsp. 1992, Jespersen i wsp. 1996, Tan i wsp. 1999].

HFS może się pojawić także po przebytych porażeniach nerwu VII, co dotyczy zwykle około 5–7% chorych [Wang i Jankovic 1998, Tan i Chan 2006b]. W badaniu Valenca i współpracowników [2000], analizującym konsekwencje przebytego zapalenia nerwu VII, HFS stwierdzano aż u 12,3% ze 180 obserwowanych osób. Pourazową etiologię HFS stwierdza się znacznie rzadziej, np. u 2 ze 168 chorych, podobnie jak niedokrwienny udar lakunarny w pniu mózgu, który został uznany za przyczynę HFS u 1,9% chorych [Wang i Jankovic 1998].

1.4. Czynniki ryzyka

Żadna z dotychczasowych publikacji na temat HFS nie miała na celu oceny czynników ryzyka tej choroby. W piśmiennictwie ostatnich lat są tylko prace analizujące rolę mniejszej pojemności tylnego dołu czaszki i NT jako czynników predysponujących do rozwoju choroby.

Konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII występuje u przeważającej większości chorych z HFS, ale w obrazowaniu rezonansem magnetycznym (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) stwierdza się go także u 6–20% osób zdrowej populacji [Adler i wsp. 1992, Ferber i wsp. 1992, Jespersen i wsp. 1996]. W niektórych pracach obecność konfliktu obserwowano nawet u 25% zdrowych osób [Tan i wsp. 1999], co sugeruje istnienie dodatkowych czynników decydujących o wystąpieniu HFS. W ostatnich latach w wielu publikacjach zwraca się uwagę na rolę mniejszej pojemności tylnego dołu czaszki oraz NT jako czynników ryzyka HFS.

Mniejsza pojemność tylnego dołu czaszki stwarza warunki, by sąsiadujące struktury w większym stopniu wywierały na siebie ucisk, a tym samym zwiększa możliwość ucisku nerwu VII przez sąsiadujące z nim naczynie. Przemawia za tym fakt częstszego występowania HFS u kobiet oraz u osób rasy azjatyckiej (w porównaniu z kaukaską), a także możliwość wystąpienia HFS przy zmniejszeniu pojemności tylnego dołu czaszki bez obecności innych znanych przyczyn. Opisywano bowiem przypadki HFS spowodowanego jedynie zmniejszeniem zbiornika kąta mostowo-mózdkowego w przebiegu choroby Pageta lub hiperplazji kości skalistej [Tanaka i wsp. 1990], a także występującym po stronie przeciwnej nerwiakiem nerwu VIII [Nishi i wsp. 1987].

Dotychczas opublikowano jedynie dwa badania oceniające wpływ wielkości tylnego dołu czaszki na występowanie HFS, tylko w populacjach azjatyckich. Badanie Kamiguchiego i współpracowników [1997] na 34 chorych z HFS i potwierdzonym konfliktem naczyniowo-nerwowym, w porównaniu z grupą kontrolną 33 chorych z niepełkniętym tętniakiem nadnamiotowym, wykazało, że zbiornik kąta mostowo-mózdkowego u chorych z HFS jest znacząco mniejszy, co powoduje większe zagęszczenie struktur naczyniowych i nerwowych w obrębie tego kąta. W badaniu tym wielkość zbiornika kąta mostowo-mózdkowego określano na podstawie pomiaru tzw. kąta skalistego i wskaźnika średnicy mostu za pomocą badania tomografii komputerowej (TK) głowy. Badanie to ujawniło ponadto zmniejszenie, choć statystycznie nieistotne, kątów skalistych u kobiet w porównaniu z mężczyznami. W niedawno opublikowanym badaniu Chana i współpracowników [2009] oceniano ilość płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) w tylnym dole czaszki (z pominięciem IV komory) u 41 chorych z HFS w porównaniu z 41 osobami z grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku i płci. Badanie powyższe wykazało, że u chorych z HFS objętość PMR w tylnym dole była znacząco statystycznie mniejsza (o około 11%) niż w grupie kontrolnej.

Jak dotąd, opublikowano kilka badań oceniających związek NT z HFS, których wyniki są kontrowersyjne. Badania Oliveira i współpracowników [1999] po raz pierwszy zwróciły uwagę na związek między NT a HFS, wykazując częstsze występowanie NT u chorych z HFS, w porównaniu z chorymi z kurczem powiek (66,7% vs 38,2%). Podobne wyniki opublikowano w kolejnych latach w badaniach na populacji włoskiej [Defazio i wsp. 2000, Defazio i wsp. 2003]. Biorąc pod uwagę wszystkie prace, jakie

ukazały się na ten temat, oparte na badaniach różnych populacji, można stwierdzić, że częstość występowania NT w HFS mieści się w zakresie od 39 do 67% [Oliveira, Cardoso i Vargas 1999, Defazio i wsp. 2003, Tan i wsp. 2003, Colosimo 2003, Nakamura i wsp. 2007]. Różnice we wnioskach autorów tych prac wynikają z relacji między liczbą osób z NT w grupie z HFS i w ocenianej grupie kontrolnej. Na przykład w badaniach Tana i współpracowników [2003] populacji azjatyckiej i Colosimo i współpracowników [2003] populacji włoskiej mimo stosunkowo dużej liczby przypadków NT u chorych z HFS nie stwierdzono jego statystycznie częstszego występowania w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu Tana i współpracowników [2003] NT występowało u 43% ze 115 chorych z HFS oraz u 39% osób z 245-osobowej grupy kontrolnej, a w badaniu Colosimo i współpracowników [2003] u 47% z 55 chorych z HFS oraz u 52% osób w grupie kontrolnej. Powodem tego może być dobór grupy kontrolnej bądź różnice etniczne. W wielu poprzednich badaniach [Oliveira Cardoso i Vargas 1999, Defazio i wsp. 2000, Defazio i wsp. 2003] jako kontroli użyto chorych z innymi chorobami neurologicznymi (kurcz powiek, choroba Parkinsona [chP], stwardnienie zanikowe boczne, polineuropatie), w badaniu Colosimo i współpracowników [2003] grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe towarzyszące choremu, dobrane pod względem wieku i płci, a w badaniu Tana i współpracowników były to osoby zarejestrowane w ogólnej poradni lekarskiej. Badania Felicio i współpracowników [2007] wykazały, że NT występuje w jednakowym odsetku (40%), niezależnie od etiologii HFS, zarówno u chorych z idyopatycznym HFS (334 chorych), jak i pozapalnym (39 chorych).

1.5. Patofizjologia

Uważa się, że skurcze mięśni w HFS są wtórne do kompresji tego nerwu przez naczynie krwionośne lub inną nieprawidłową strukturę w obrębie REZ nerwu VII z pnia mózgu bądź powstają jako wynik uszkodzenia nerwu VII po jego przebytym obwodowym porażeniu. Istnieją dwie hipotezy patomechanizmu HFS. Pierwsza z nich zakłada, że skurcze spowodowane są nieprawidłową impulsacją w nerwie VII w wyniku wytworzenia się sztucznych synaps między sąsiednimi aksonami. Druga hipoteza wskazuje, że źródłem impulsów nie jest nerw w miejscu uszkodzenia, ale neurony w jądrze nerwu VII, które w wyniku obwodowego uszkodzenia zmieniają swoją pobudliwość.

Teoria ekotopowego pobudzenia i efaptycznej transmisji została zaproponowana po raz pierwszy przez Gardnera w 1968 roku, a następnie rozwinięta przez Nielsena w 1984 roku [Gardner 1968, Nielsen 1984a, 1984b, Nielsen i Jannetta 1984]. Miejscowa demielinizacja uciskanego odcinka nerwu powoduje brak izolacji włókien nerwowych i wytworzenie się fałszywej synapsy, której ekotopowa aktywność może być spontaniczna lub wzbudzana przez bodźce mechaniczne albo przez przepływ impulsów nerwowych w sąsiednich włóknach nerwowych. Przeskakiwanie impulsów między pozabawionymi mieliną aksonami, czyli efatyczna transmisja, może być odpowiedzialne za jednoczesne skurcze wielu mięśni twarzy. Badanie Nielsena i Jannetty [1984] udowodniło, że elektrostymulacja gałęzi jarzmowej uciśniętego nerwu VII powodowała oczekiwaną odpowiedź z mięśnia okrężnego oka, ale także jednoczasowo występującą

odpowieź w mięśni bródkowym, który jest unerwiany przez gałąź bródkową tego nerwu. Taka rozszerzona odpowiedź nie występowała u osób zdrowych bez wcześniejszego ucisku nerwu VII oraz zanikała po wykonaniu operacji chirurgicznej dekompresji nerwu VII [Nielsen 1984b]. Teorię kompresji nerwu VII jako pierwotnej przyczyny HFS potwierdzają także wyniki badań elektromiograficznych (EMG) z wykorzystaniem techniki pojedynczego włókna (ang. *single-fiber EMG*) i tzw. jittera, czyli wahań przerwy między pierwszym a drugim potencjałem w tym samym włóknie mięśniowym [Sanders 1989]. Kolejnych dowodów potwierdzających hipotezę ektopowego pobudzenia w HFS dostarczają obserwacje chorych po operacji mikrochirurgicznego odbarczenia nerwu VII powodującego ustąpienie skurczu twarzy, a nawet normalizację parametrów elektrofizjologicznych w nerwie VII.

Druga hipoteza wskazująca na centralne źródło wyładowań powodujących HFS została zaproponowana przez Mollera i Jannettę [1984]. Sugeruje ona, że uszkodzenie obwodowe nerwu VII powoduje antydromową impulsację do jego jądra ruchowego w pniu mózgu i w mechanizmie *kindlingu* prowadzi do samoistnych pobudeń, z generowaniem spontanicznych wyładowań. Istnienie takiego zjawiska udokumentowano w doświadczeniu na modelu HFS u szczura [Kuroki i Moller 1994]. Innym dowodem na potwierdzenie powyższej hipotezy jest nadpobudliwość odruchu mrugania u chorych z HFS, co wskazuje na zajęcie dróg nerwowych w pniu mózgu [Eekhof i wsp. 2000], a także rejestracja opóźnionej odpowiedzi podczas stymulacji gałęzi nerwu VII jako wzmocnionej fali F [Roch i wsp. 1990, Ishikawa i wsp. 1994].

1.6. Obraz kliniczny

U 90% chorych typowe dla HFS skurcze mięśni twarzy rozpoczynają się w okolicy oka, zazwyczaj w obrębie powieki dolnej, i mają niewielkie nasilenie [Barker i wsp. 1995, Wang i Jankovic 1998]. Tylko u 8–10% chorych z pierwotnym HFS pierwsze skurcze mięśni pojawiają się w dolnej połowie twarzy [Ehni i Woltman 1945, Barker i wsp. 1995, Wang i Jankovic 1998]. W materiale analizowanym przez Colosimo i współpracowników [2006] pierwotny HFS u 65% chorych zaczął się skurczami w mięśni okrężnym oka, a tylko u 1% chorych skurczami w dolnej połowie twarzy. U chorych z wtórnym HFS, występującym po przebytych zapaleniu nerwu VII, w dwóch niezależnych pracach wykazano rozpoczynanie się choroby od jednocześnie występujących skurczów w mięśniach okrężnych oka i ust [Colosimo i wsp. 2006, Tan i Chan 2006b].

Skurcze początkowo widoczne tylko w mięśni okrężnym oka stopniowo rozszerzają się na pozostałe mięśnie unerwiane przez nerw twarzowy po tej samej stronie, często na mięsień jarzmowy, śmiechowy, okrężny ust i czołowy. Według Wang i Jankovica mięśniami twarzy, w których najczęściej obserwuje się występowanie skurczów w rozwiniętej postaci choroby, są: mięsień okrężny oka (94%), okrężny ust (63%), jarzmowy (55%), szeroki szyi (33%), czołowy (24%), nosowy (22%), bródkowy (21%), policzkowy (5%) oraz w rejonie brwi (5%) [Wang i Jankovic 1998]. Występujący u chorych skurcz mięśnia czołowego powoduje charakterystyczne uniesienie brwi powyżej brzegu oczodołu. Objaw ten został opisany po raz pierwszy przez Józefa Babińskiego i z tego powo-

du nazywany jest przez niektórych autorów drugim objawem Babińskiego [Fahn i Jan-kovic 2007]. W miarę trwania choroby skurcze mięśni twarzy stają się intensywniejsze, a krótkotrwałym, synchronicznym skurczom klonicznym coraz częściej towarzyszą dłużej trwające skurcze toniczne. Po wielu latach choroby występuje też osłabienie mięśni twarzy, które w obiektywnych testach potwierdzono w mięśniu okrężnym oka u 47% chorych, a w mięśniach dolnej połowy twarzy u 77% chorych [Frueh, Preston i Musch 1990].

W opublikowanej w 1952 roku obszernej monografii dotyczącej obrazu klinicznego HFS Wartenberg opisał kilka cech charakterystycznych choroby, do których zaliczył:

- początek w wieku dorosłym;
- pojawienie się pierwszych skurczów w mięśniu okrężnym oka;
- różne nasilenie nieregularnych skurczów mięśni twarzy, od niewielkich przypominających ogniskowe miokimie, do nasilonych i gwałtownych obejmujących całą połowę twarzy, z różnym czasem trwania i przerwami między skurczami;
- jednoczesne występowanie skurczów mięśnia okrężnego oka i mięśnia czołowego;
- utrzymywanie się objawów podczas snu;
- niemożność świadomej supresji skurczu oraz
- brak przymusu wykonania ruchu, co różni HFS od tików [Wartenberg 1952, Kemp i Reich 2004].

Colosimo i współpracownicy [2006] analizowali różnice w obrazie klinicznym pierwotnego i wtórnego HFS. Do pierwotnych HFS zaliczyli przypadki spowodowane konfliktem naczyniowo-nerwowym, a do wtórnych – spowodowane uszkodzeniem nerwu w przebiegu guza, demielinizacji, urazu lub infekcji. Porównano 164 chorych z pierwotnym i 50 chorych z wtórnym HFS (pozapalne uszkodzenie nerwu – 48 chorych, nerwiak nerwu VIII – jeden chory i stwardnienie rozsiane – jeden chory). Analizowane grupy nie różniły się wiekiem zachorowania, stosunkiem mężczyzn do kobiet, stroną występowania objawów ani reakcją na leczenie TB. Jediną różnicę autorzy znaleźli w początku choroby. U 65% chorych z pierwotnym HFS skurcze rozpoczynały się od mięśnia okrężnego oka, natomiast u 72% chorych z wtórnym HFS początkowe skurcze występowały jednocześnie w górnej i dolnej części twarzy. Wykonana rok później przez autorów brazylijskich podobna analiza nie potwierdziła tej obserwacji o różnicy rozkładu skurczów na początku choroby między pierwotnym a pozapalnym HFS [Felicio i wsp. 2007].

Tan i Chan [2006a], porównując obraz kliniczny 230 chorych z wczesnym (przed 30. rokiem życia) i późnym (po 65. roku życia) początkiem HFS, nie stwierdzili różnic w występowaniu objawów klinicznych na początku zachorowania, nasileniu objawów choroby oraz częstości występowania konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII (80% vs 75%). W grupie z początkiem HFS po 65. roku życia znamienne częściej występowało tylko NT i cukrzyca.

Chociaż HFS jest chorobą sporadyczną, to w piśmiennictwie znajdują się przypadki rodzinnego występowania choroby, głównie z dziedziczeniem autosomalnie dominującym i niepełną penetracją [Carter 1990, Coad 1991, Miwa 2002]. W cytowanej już analizie Colosimo [2006] częstość występowania przypadków rodzinnych w pierwotnym HFS wynosiła 2,9%, a we wtórnym – 2,0%. Podobne wyniki opublikowali autorzy brazylijscy, odpowiednio 3,3% i 2,5% [Felicio i wsp. 2007]. Obraz kliniczny i rezultaty leczenia przypadków rodzinnych nie różniły się od przypadków sporadycznych.

Występowanie skurczów mięśni po obu stronach twarzy w HFS opisywane jest rzadko i zazwyczaj po kilku (średnio 8) latach jednostronnej lokalizacji objawów choroby. Częstość obustronnego HFS wykazywano różnie, od 0,4 do 5% chorych [Tan i Jankovic 1999a, Felicio i wsp. 2008, Han i wsp. 2009]. W analizowanych kilkunastu przypadkach obustronnego HFS skurcze po obu stronach twarzy występowały asynchronicznie. Przyczyny obustronnego wystąpienia HFS są słabo poznane. Jego wystąpienie opisywano w stwardnieniu rozsianym [van de Biezenbos 1992], w przypadku krętego przebiegu tętnicy podstawnej lub choroby Pageta [Tan i Jankovic 1999a].

Czynnikami nasilającymi objawy są najczęściej: zmęczenie, stres, lęk, dowolne ruchy twarzy, czytanie, ruchy głowy [Ehni i Woltman 1945, Wang i Jankovic 1998, Tan i Chan 2006, Felicio i wsp. 2007]. Do czynników zmniejszających nasilenie skurczów zalicza się: odpoczynek, spożycie alkoholu oraz dotyk twarzy [Tan, Chan i Tan 2002]. U wielu chorych objawy choroby utrzymują się także w czasie snu. W jedynej, jak dotąd, zwracającej na to uwagę analizie klinicznej chorych Wanga i Jankovica obecność skurczów mięśni twarzy w czasie snu stwierdzano aż u 80% chorych [1998].

Przebieg choroby jest zwykle stopniowo postępujący. Obserwowane początkowo tylko okresowo i o niewielkim nasileniu skurcze mięśni twarzy stają się z biegiem czasu coraz częstsze i silniejsze, z bardziej zaznaczonym komponentem tonicznym. Samoistne remisje opisywane są obecnie rzadko. W materiale analizowanym przez Ehni i Woltmana w 1945 roku, a więc przed okresem skutecznego leczenia tej choroby, występowanie remisji oceniono na 10%. Mauriello i współpracownicy [1996] remisje trwające od roku do 9 lat widzieli u 4% chorych z HFS, zwykle po kilku iniekcjach TB.

U chorych z HFS znacznie częściej niż w odpowiedniej, co do wieku i płci, populacji ogólnej występuje neuralgia nerwu trójdzielnego. Współistnienie tych dwóch chorób w różnych analizowanych grupach chorych z HFS stwierdzono u 0,4–5% badanych, a w grupach chorych z neuralgią trójdzielną u 0,2–11% chorych [Maurice-Williams 1973, Barker i wsp. 1995, Wang i Jankovic 1998, Han i wsp. 2009]. Współistnienie to jest znane medycynie od dawna, przez Cushinga było nawet nazwane zespołem „bolesnych tików drgawkowych” (ang. *painfull tic convulsive*) [Maurice-Williams 1973, Wang i Jankovic 1998, Barker i wsp. 1995, Han i wsp. 2009]. Nieco częściej, niż wynikałoby to z epidemiologii, z HFS współistnieje także skurcz powiek [Tan, Chan i Koh 2004].

1.7. Diagnostyka różnicowa

Rozpoznanie HFS możliwe jest na podstawie wywiadu i badania neurologicznego, w czasie którego nie stwierdza się innych objawów ogniskowych niż skurcze mięśni unerwianych przez nerw twarzowy. W celu ustalenia przyczyny HFS niezbędne jest wykonanie badania MRI. W wypadku planowania operacji mikrochirurgicznego odbarczenia wskazane jest także wykonanie angiografii, najczęściej angiografii rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonanse* – MR). W badaniu EMG można zapisać nieregularne, krótkotrwałe wyładowania jednostek ruchowych o wysokiej częstotliwości, które są synchroniczne z klinicznie obserwowanymi skurczami twarzy. Badanie to nie

jest jednak konieczne do rozpoznania, jak również nie różnicuje pierwotnego od objawowego HFS [Glocker i wsp. 1998].

W diagnostyce różnicowej HFS należy brać pod uwagę inne ruchy mimowolne twarzy, takie jak: dyskinezy polekowe, dystonie ogniskowe (kurcz powiek lub dystonia ustno-zuchwowa), tiki ruchowe, mioklonie lub miokimie twarzy oraz ruchy płasawicze.

Dyskinezy polekowe, w odróżnieniu od HFS, często są symetryczne, a wywołane skurczami mięśni ruchy twarzy mają charakter płasawiczych, są „płynne” w większym stopniu niż napadowe. Wywiad wskazujący na poprzedzające ruchy twarzy, leczenie neuroleptykami lub niektórymi innymi lekami oraz na ustąpienie ruchów po odstawieniu leku potwierdza diagnozę dyskinez polekowych. W różnicowaniu z kurczem powiek, który może się rozpoczynać asymetrycznie, pomocne jest zwrócenie uwagi na ustawienie brwi. Jak już wspomniano wcześniej, dla HFS typowy jest tzw. drugi objaw Babińskiego, czyli uniesienie brwi ponad brzeg górny oczodołu, co jest spowodowane skurczem mięśnia czołowego. W kurczu powiek obserwuje się objaw odwrotny, zwany objawem Charcota, który polega na obniżeniu brwi poniżej górnej granicy brzegu oczodołu, co jest spowodowane przewagą skurczu mięśnia okrężnego oka [Fahn i Jankovic 2007]. Dystonia ustno-zuchwowa występuje rzadko i charakteryzuje się licznymi ruchami zamykania lub otwierania ust i zazwyczaj nie obserwuje się w niej typowego dla HFS uniesienia kącika ust do góry. Triki czuciowe (ang. *sensory trick*), redukujące objawy ruchowe dystonii, nie mają wpływu na występowanie objawów w przypadku HFS. W różnicowaniu z tikami ruchowymi, widocznymi jako szybkie i powtarzalne grymasy twarzy, pomocny jest wywiad, w którym stwierdza się obecność napięcia emocjonalnego przed wykonaniem ruchu, możliwość powstrzymania ruchu przez krótki czas oraz współwystępowanie tików wokalnych, co jest typowe dla choroby tikowej. Miokimie, w odróżnieniu od przypadkowych skurczów mięśni twarzy w HFS, są ruchami mimowolnymi o niewielkim nasileniu i przemieszczającymi się w sposób „falowy” z jednej okolicy do drugiej. Na twarzy miokimie często lokalizują się w mięśniach powiek. Natomiast mioklonie twarzy mogą dotyczyć różnych mięśni twarzy bez typowego dla HFS zaciskania powiek, uniesienia brwi i kącika ust. Ruchy płasawicze twarzy w przeciwieństwie do HFS są często symetryczne i polegają najczęściej na obustronnym uniesieniu brwi z wyrazem zdziwienia lub na ruchach zuchwy [Kraft i Lang 1988, Evidente i Adler 1998, Tan, Chan i Tan 2002, Ross i wsp. 2011].

Psychogenna etiologia obserwowanych skurczów mięśni twarzy jest oczywiście możliwa, tak jak każde inne zaburzenie ruchowe. Doniesień na ten temat jest niewiele. W jedynej szerszej analizie, przeprowadzonej na grupie 210 chorych ośrodka w Huston, stwierdzono ją aż u 2,4% [Tan i Jankovic 2001]. Opisany przez autorów psychogeny HFS charakteryzował się zmiennym obrazem klinicznym, występowaniem nietypowych skurczów twarzy oraz ustępowaniem objawów po dystrakcji.

Inne rzadsze zaburzenia ruchowe, które należy różnicować z HFS, to synkinezyje po porażeniu nerwu twarzowego typu Bella, spowodowane nieprawidłową reinerwacją podczas regeneracji włókien nerwu twarzowego. Typową synkinezyją po uszkodzeniu nerwu twarzowego jest mimowolne otwarcie oczu przy próbie zamknięcia ust. W bardzo rzadkich przypadkach HFS wymaga różnicowania z jednostronnym, bolesnym skurczem mięśni powodującym zaciśnięcie ust, zwanym połowicznym skurczem żwacza (ang. *hemimasticatory spasm*). Ruch ten jest spowodowany skurczem mięśnia żwacza i mięśnia skroniowego unerwionego przez włókna ruchowe nerwu trójdzielnego [Tan, Chan i Tan 2002].

1.8. Objawy towarzyszące

Oprócz charakterystycznego skurczu mięśni połowy twarzy u wielu chorych z HFS występują także inne objawy określane w piśmiennictwie jako objawy towarzyszące. Najobszerniejsze doniesienie na temat tych objawów, opracowane na podstawie historii chorób chorych leczonych w Baylor College of Medicine Movement Disorders Clinic, opublikowali w 1998 roku Wang i Jankovic.

Objawami towarzyszącymi HFS mogą być zarówno objawy zmysłowe i czuciowe (zaburzenia wzroku lub słuchu, ból), objawy autonomiczne (łzawienie, ślinienie), jak i objawy związane z ruchem (osłabienie twarzy, szczękościsk, bruksizm, dyzartria). Analizując dokumentację medyczną 158 chorych, Wang i Jankovic stwierdzili zaburzenia widzenia u 61 chorych (39%), niedosłuch u 20 (13%), ból twarzy lub dyskomfort u 17 (11%), dyzartrię u 13 (8%), parestezje twarzy u 10 (6%), łzawienie u 10 (6%), ślinotok u 6 (4%), bruksizm u 6 (4%), podrażnienie oka u 7 (4%), „kliknięcie” uszne u 6 (4%), szczękościsk u 5 (3%), światłowstręt u 4 (3%) chorych.

Wśród zaburzeń słuchowych w HFS najczęściej zgłaszany jest niedosłuch (13–32% chorych) [Ehni i Woltman 1945, Wilkins 1991, Wilkins 1993, Wang i Jankovic 1998, Rudzińska, Wójcik i Szczudlik 2010] lub szum uszny, niekiedy w formie specyficznych powtarzających się trzasków, tzw. klików usznych. Chorzy często zgłaszają szum uszny o niskich tonach, najczęściej w uchu po stronie HFS [Wilkins 1991, 1993, Schwarze, Hirsch i Johnson 1995]. Jednostronny szum uszny może być spowodowany aktywnością mięśnia napinacza błony bębenkowej lub jednostek motorycznych nerwu strzemiączkowego, do którego włókna docierają przez nerw twarzowy. Skurcz tego mięśnia może spowodować oscylacje kosteczek słuchowych w uchu środkowym. Bliskie sąsiedztwo nerwu twarzowego i przedsionkowo-ślimakowego może sprzyjać powstaniu konfliktu nerwowo-naczyniowego także z nerwem przedsionkowo-ślimakowym, co może być również powodem zaburzeń słuchu. Uszkodzenie nerwu przedsionkowo-ślimakowego z reguły powoduje podniesienie progu słyszenia, któremu towarzyszą zwiększenie progu odruchu strzemiączkowego oraz zmiany w słuchowych potencjalach wywołanych. Aż u 50% chorych stwierdza się nieprawidłowości w odruchu strzemiączkowym [Moller i Moller 1985a, 1985b]. U chorych z HFS opisano także zweryfikowane badaniem EMG odruchowe pobudzenie tylnych mięśni usznych, co powodowało występowanie kliku usznego u 70% chorych. Podanie TB do mięśni tylnych usznych zredukowało kliknięcie uszne u 60% chorych [Kiziltan i wsp. 2006].

1.9. Depresja u chorych z połowicznym kurczem twarzy

Depresja często towarzyszy różnym chorobom przewlekłym. W jedynym dotychczas opublikowanym badaniu dotyczącym występowania depresji rozpoznawanej według kryteriów DSM-IV w HFS stwierdzono jej występowanie u 16,7% z 90 badanych chorych [Tan i wsp. 2005a]. Jest to występowanie dwukrotnie częstsze niż w kontrolnej populacji azjatyckiej (5–8%) [Fones i wsp. 1998, Tan i wsp. 2005]. W grupie ambu-

latoryjnie leczonych chorych z powodu różnych chorób układu nerwowego depresję stwierdzano jednak aż u 15–30% chorych [Williams i wsp. 2003, Carson i wsp. 2003]. W chorobach z ruchami mimowolnymi twarzy, np. w kurczu powiek, objawy depresji stwierdzano w jeszcze większym odsetku, u 30–60% chorych [Diamond, Trobe i Belar 1984, Muller i wsp. 2002]. To bardzo częste występowanie depresji w tej grupie chorych może być związane z większym kalectwem i niesprawnością chorych z kurczem powiek w porównaniu z HFS. Chorzy z kurczem powiek wypadają znamienne gorzej także w skalach jakości życia w sferach dotyczących funkcjonowania zawodowego, społecznego, rodzinnego, samopoczucia psychicznego i życia codziennego w porównaniu z chorymi z HFS [Scheidt i wsp. 1996].

W badaniu Tana i współpracowników [2005a] czynnikiem ryzyka depresji w HFS był młodszy wiek chorego, płeć żeńska i większe nasilenie objawów HFS w skali 5-stopniowej. Depresja nie wiązała się jednak z dłuższym czasem trwania choroby.

W kilku pracach dotyczących HFS autorzy formułowali wnioski na temat depresji lub objawów depresyjnych na podstawie badania nasilenia objawów depresyjnych za pomocą kwestionariuszy (inwentarzy) depresji lub jakości życia. W jednym z badań stosowano Inwentarz Depresji Becka (ang. *Beck Depression Inventory* – BDI) [Tan i wsp. 2005a], a w pozostałych dwóch badaniach [Tan i wsp. 2005b, Hauser i wsp. 2007] wnioski dotyczące nasilenia objawów depresyjnych wyciągano na podstawie analizy pytań w kwestionariuszu jakości życia HFS-7. W cytowanym powyżej badaniu Tana i współpracowników [2005a] z zastosowaniem BDI nasilenie objawów depresyjnych wskazujących na niewielką depresję (10–16 punktów) stwierdzono u 11,1%, średnio nasiloną (17–30 punktów) u kolejnych 12,2% i znacznie nasiloną (powyżej 31 punktów) tylko u 1,1% chorych. Oceniając jakość życia kwestionariuszem HFS-7, Tan i współpracownicy [2005b] zwrócili uwagę na stosunkowo częste występowanie odczucia depresji ocenianego w skali od 0 (nigdy nie występuje) do 4 (zawsze obecna). Występowanie depresji ocenianej przez chorego jako stale obecna (stopień 4. skali) zgłaszało 16%, a łącznie ponad 80% badanych oceniało swoją depresję w stopniu większym niż 1. Hauser i współpracownicy [2007], stosując ten sam kwestionariusz HFS-7, opublikowali wyniki nieco odmienne od poprzedników. Stwierdzili aż u 24% chorych, czyli prawie dwukrotnie częstsze, występowanie nasilonych zaburzeń depresyjnych (stopień 4.) oraz znacznie rzadsze, bo u 52% chorych, występowanie depresji ocenianej powyżej 1 punktu.

U chorych z HFS oprócz depresji występują też inne zaburzenia emocjonalne, takie jak lęk i niepokój, które nasilają objawy HFS [Tan i wsp. 2006]. Tan i współpracownicy [2006] stwierdzili wyższy poziom lęku u chorych z HFS w porównaniu z grupą kontrolną, oceniany skalami *Symptom Checklist-90R* (SCL-90R) oraz *Hamilton Anxiety Rating Score*. Lęk u tych chorych znacząco zmniejszał się po skutecznym leczeniu objawów HFS. W innym badaniu wykazano, że chorzy z HFS w kwestionariuszu SCL-90R ujawniają więcej zaburzeń somatycznych w porównaniu z grupą kontrolną [Broocks i wsp. 1998].

1.10. Jakość życia

Nasilone objawy ruchowe HFS, oprócz dyskomfortu i krępującego skutku kosmetycznego, mogą upośledzać sprawność chorego w zakresie widzenia, mówienia lub słyszenia. Mimo to chorzy z HFS częściej niż na niesprawność fizyczną skarżą się na spowodowane chorobą zaburzenia emocjonalne i poznawcze. Przewlekłe utrzymujące się objawy HFS zaburzają funkcjonowanie społeczne u prawie 90% chorych [Heuser i wsp. 2007], powodując brak pewności siebie, społeczną izolację, depresję i w konsekwencji pogarszając jakość życia.

Skalę jakości życia odzwierciedlają subiektywną ocenę, indywidualne spostrzeżenie i zadowolenie z różnych aspektów życia [Tan i wsp. 2004]. Są definiowane jako subiektywna ocena wpływu choroby i leczenia na fizyczne, psychologiczne, społeczne oraz somatyczne domeny funkcjonowania i dobrego samopoczucia [Revicki i wsp. 2000].

Dotychczas opublikowano zaledwie kilka prac dotyczących jakości życia chorych z HFS z zastosowaniem różnych kwestionariuszy. Ocena jakości życia w różnych chorobach wymaga właściwych narzędzi, którymi są najczęściej kwestionariusze odpowiednio zweryfikowane i przystosowane do danej populacji i choroby. Reimer i współpracownicy [2005] porównywali przydatność kilku kwestionariuszy jakości życia, takich jak: *Short Form 36 – Health Survey* (SF-36), *Blepharospasm Disability Scale* czy *National Eye Inventory Visual Function Questionnaire* (NEI-VFQ), u chorych z HFS i u chorych z kurczem powiek. Obie grupy chorych wypadły w tej ocenie znamienne gorzej w porównaniu z grupą kontrolną. W dwóch pierwszych kwestionariuszach nie uzyskano istotnej różnicy między obiema grupami chorych w większości zakresów. Natomiast w kwestionariuszu NEI-VFQ chorzy z kurczem powiek uzyskiwali znamienne wyższe punktacje, wskazujące na gorszą jakość życia, niż chorzy z HFS w zakresach: prowadzenie samochodu, ból oczu, widzenie na odległość, zaburzenia psychiczne. Dopiero Tan i współpracownicy [2004] opracowali pierwszy kwestionariusz jakości życia przeznaczony do oceny objawów specyficznych dla HFS, który nazwali HFS-30. Kwestionariusz ten został zweryfikowany na grupie 80 chorych z HFS względem grupy kontrolnej. Przeprowadzono również badanie jego zależności od nasilenia HFS ocenianego w skali 5-stopniowej i wykazano znamiennej korelację w tym względzie. Ci sami autorzy opracowali skróconą wersję powyższego kwestionariusza pod nazwą HFS-7 [Tan i wsp. 2005b]. Pytania do HFS-7 zostały wybrane z HFS-30 na podstawie analizy podskal o najlepszych korelacjach ze skalami nasilenia objawów klinicznych HFS i najbardziej czułych na zmiany stanu pod wpływem leczenia TB. Wybrano 3 pytania dotyczące stanu fizycznego (prowadzenie pojazdu, czytanie i oglądanie telewizji) oraz 4 dotyczące funkcji psychicznych (depresja, unikanie kontaktu wzrokowego, poczucie zawstydzenia spowodowanego chorobą oraz zmartwienie spowodowane reakcją innych osób na objawy choroby). Kwestionariusz HFS-7 został zweryfikowany na grupie 85 chorych z HFS względem grupy kontrolnej, a jego wyniki korelowały z punktacją w kwestionariuszu SF-36 i z nasileniem HFS [Tan i wsp. 2005b].

W kwestionariuszu HFS-30 i HFS-7 nie uwzględniono skarg na objawy towarzyszące HFS, takie jak zaburzenia słuchu czy łzawienie, ani skarg na zaburzenia snu. Ocena jakości snu została wprowadzona do kolejnej wersji skróconego kwestionariusza (HFS-8) opracowanej przez Heusera i współpracowników [2007], a nowa podskala oce-

niająca zakres skarg somatycznych, czyli dyskomfortu fizycznego (ang. *bodilly complaints*), została dołączona do pełnej wersji kwestionariusza, który otrzymał nazwę HFS-36 i został pozytywnie zweryfikowany względem 5-stopniowej skali nasilenia objawów HFS oraz kwestionariusza SF-36 w 2009 roku [Huang i wsp. 2009]. Podskala zawiera 5 nowych pytań dotyczących zaburzeń słuchu, zaburzeń snu, drętwienia twarzy, podrażnienia spojówek i wynikającego stąd łzawienia oraz fotofobii, a także nadmiernego ślinienia. Wszystkie opublikowane dotychczas badania, przeprowadzone wyżej wymienionymi kwestionariuszami i w porównaniu z grupą kontrolną, wykazały istotne pogorszenie jakości życia chorych z HFS [Reimer i wsp. 2005, Tan i wsp. 2005b].

Skale oceny jakości życia są narzędziem przydatnym w ocenie funkcjonowania chorego z HFS i mogą być stosowane w monitoringu poprawy po leczeniu. W kilku badaniach zastosowano kwestionariusze jakości życia do oceny poprawy po leczeniu TB [Tan i wsp. 2004, Tan i wsp. 2005b, Huang i wsp. 2009] lub po leczeniu neurochirurgicznym [Heuser i wsp. 2007]. W obu formach leczenia okazały się one dobrym narzędziem dokumentującym jego skuteczność.

Wynik kwestionariuszowej oceny jakości życia jest zależny od wielu czynników. Tan i współpracownicy [2008] wykazali, że chorzy lepiej wykształceni i wyedukowani w zakresie przyczyn, przebiegu i leczenia HFS mają większą punktację w HFS-7 w porównaniu z chorymi z mniejszą wiedzą dotyczącą ich choroby. Mimo że ocena jakości życia u chorych z HFS lepiej poinformowanych o chorobie jest gorsza w porównaniu z chorymi mniej świadomymi objawów i przebiegu choroby, to poprawa jakości życia po leczeniu TB w tej grupie jest lepsza [Tan i wsp. 2008].

Udokumentowano, że depresja i lęk mogą pogarszać objawy HFS [Tan i wsp. 2005a, Tan i wsp. 2006, Hall i wsp. 2006]. Hall i współpracownicy [2006] analizowali wpływ depresji i lęku na jakość życia u 159 chorych z kurczem powiek i u 91 chorych z HFS za pomocą kwestionariusza NEI-VFQ-25. Chorzy z HFS w porównaniu z chorymi z kurczem powiek mieli statystycznie mniej objawów depresyjnych i rzadziej spełniali kryteria uogólnionej choroby lękowej, co według autorów wynikało prawdopodobnie z lepszej oceny jakości życia u tych chorych. W grupie HFS ocena jakości życia wypadła znamienne statystycznie lepiej niż w grupie z kurczem powiek w skali globalnej NEI-VFQ i we wszystkich podskalach dotyczących widzenia, bólu w okolicy gałki ocznej, prowadzenia samochodu, uzależnienia, funkcjonowania społecznego i zaburzeń psychicznych. W obu powyższych grupach chorych nie wykazano związku czasu trwania choroby z wynikami w skali jakości życia.

1.11. Leczenie

Leczeniem z wyboru w HFS są obecnie iniekcje toksyny botulinowej typu A (BTX-A) w mięśnie twarzy, których skurcz jest najbardziej widoczny lub kłopotliwy dla chorego. Poprawa jest widoczna już po 3–5 dniach od iniekcji i utrzymuje się najczęściej przez 3–4 miesiące, a w niektórych przypadkach nawet do 6 miesięcy. 76–100% chorych ocenia, że wyniki terapii są dobre lub bardzo dobre [Astarloa i wsp. 1991, Yoshimura i wsp. 1992, Park i wsp. 1993, Berardelli i wsp. 1993, Price i O'Day 1994, Jitpimolmard

i wsp. 1998, Schnider i wsp. 1999, Hsiung i wsp. 2002, Defacio i wsp. 2002, Jankovic 2004, Kemp i Reich 2004, Costa i wsp. 2005, Frei, Truong i Dressler 2006, Keeney i Jankovic 2008]. W praktyce stosuje się trzy preparaty BTX-A (Botox® i Dysport®, Xeomin®), wstrzykując je do mięśnia w określonych dla danego preparatu dawkach (1,25–2,5 jednostek Botoxu i Xeominu lub 10–20 jednostek Dysportu) w 3–6 punktach w górnej części twarzy, a często także dodatkowo w jeden lub kilka punktów w dolnej połowie twarzy.

BTX-A jest stosowana w leczeniu HFS w Stanach Zjednoczonych od 1989 roku i okazała się lekiem o wysokiej skuteczności, dobrze tolerowanym w wieloletnim leczeniu z minimalnymi objawami niepożądanymi. Do 2001 roku w badaniach otwartych wzięło udział 2200 chorych. W piśmiennictwie niewiele jest jednak wyników badań z randomizacją i z użyciem placebo, które mogą być traktowane jako badania klasy I [Jost i wsp. 2001]. Jedno z takich badań, opublikowane w 1992 roku [Yashimura i wsp. 1992], wykazało wyraźną poprawę po BTX-A zgłaszaną przez 79% chorych, a w obiektywnej ocenie stwierdzaną nawet u 84% chorych. W badaniu Parka i współpracowników [1993] prawie 100% chorych podało znaczną poprawę kliniczną z ustąpieniem objawów w 86–100%. Badania wieloletnie wykazały, że skuteczność terapii pozostaje na niezmiennym poziomie nawet przez 10 lat [Defacio i wsp. 2002, Hsiung i wsp. 2002]. Defacio i współpracownicy [2002], oceniając skuteczność terapii po 10 latach, stwierdzili, że pozostaje ona na poziomie 95% w porównaniu z pierwszym rokiem terapii. W badaniu opublikowanym przez Hsiunga i współpracowników [2002] poprawa po 5 latach terapii była nadal na poziomie 88%, a tylko 7% (5 z 70) chorych przerwało leczenie ze względu na brak skuteczności, który autorzy tłumaczyli wtórną immunizacją. Wang i Jankovic [1998] w badanej grupie 158 chorych nie stwierdzili jednak u żadnego z nich przeciwciał anti-BTX-A, nawet po 15 latach terapii. Niewielkie i przemijające objawy niepożądane leczenia BTX-A to najczęściej opadanie powieki (0–20%), asymetria twarzy, osłabienie mięśni twarzy z opadnięciem kącika ust, podwójne widzenie, zespół suchego oka, obrzęk powiek, łzawienie, zaburzenia akomodacji, krwiaki śródskórne.

Skuteczność leczenia BTX-A wiąże się z działaniem toksyny na płytkę nerwowo-mięśniową i powodowaniem odwracalnego porażenia mięśni przez zablokowanie uwalniania acetylocholino do przestrzeni synaptycznej. Wykazano, że leczenie BTX-A nie wpływa na pobudzenie ektopowe oraz na efatyczną transmisję [Geller, Hallett i Ravis 1989].

W początkowym leczeniu objawów HFS o niewielkim nasileniu i nieciągłym występowaniu niektórzy autorzy proponują leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina w dawce 400–1200 mg/dobę lub gabapentyna w dawce 300–1200 mg/dobę. Polecane są także benzodwuzepiny (np. klonazepam w dawce 0,5–4 mg/dobę) lub baklofen w dawce 15–80 mg/dobę, które mogą być skuteczne przez pewien czas trwania choroby [Kemp i Reich 2004]. Są również prace donoszące o skuteczności leczenia haloperidolem, lekami cholinolitycznymi lub alprazolamem [Tan, Chan i Tan 2002]. Leczenie lekami doustnymi jest skuteczne zaledwie u 8% chorych i ujawnia objawy niepożądane, takie jak nadmierna sedacja [Wang i Jankovic 1998]. Powyższe leczenie stosuje się także w wypadku przeciwwskazań lub oporności na leczenie BTX-A.

Leczenie chirurgiczne poprzez odizolowanie uciskającej tętnicy lub masy guza od nerwu twarzowego jest skuteczne i daje długotrwałą poprawę. Pierwsze operacje wykonane przez neurochirurgów amerykańskich, Gardnera i Savę [1962], a następnie przez

Jannette [1977], zachęciły wielu innych do stosowania tej metody leczenia. Operacje mikrowaskularnej dekompresji nerwu VII, szeroko rozpropagowane przez Jannette [Jannetta i wsp. 1977], były najczęściej stosowanym leczeniem chirurgicznym HFS w latach 70. i 80. ubiegłego wieku. W kolejno ukazujących się publikacjach Jannetta donosił o wysokiej skuteczności tej metody leczenia HFS (długotrwałej poprawie), podobnie jak w neuralgii trójdzielnej. Dobre wyniki leczenia chirurgicznego były także przedmiotem publikacji innych autorów, opartych na materiale od 143 do nawet 1200 chorych obserwowanych od 4 do nawet 10 lat, w czasie których uzyskana poprawa utrzymywała się na niezmienionym poziomie [Huang, Chen i Lee 1992, Barker i wsp. 1995, Lovely, Getch i Jannetta 1998, Samii i wsp. 2002, Yuan i wsp. 2005]. Opublikowane przez Barkera i współpracowników [1995] wyniki leczenia operacyjnego 782 chorych dokumentowały dużą poprawę utrzymującą się po 10 latach aż u 84% operowanych, a u kolejnych 7% – częściową poprawę. Podobne wyniki 9-letniej obserwacji 145 chorych z HFS, u których poprawa po leczeniu operacyjnym utrzymywała się u 92,3% chorych, przedstawili Samii i współpracownicy [2002]. Także wieloletnia (2–10 lat, średnio 4 lata) obserwacja 1200 chorych z populacji chińskiej, leczonych operacjami mikrochirurgicznego odbarczenia, wykazała skuteczność powyższego zabiegu u ponad 94% chorych; nawroty obserwowano u 3,2%, a brak skuteczności leczenia u 2,6%. W innym badaniu na grupie 310 chorych z prosepkiwną, średnio 4-letnią obserwacją również wykazano poprawę po zabiegu ujawniającą się już do 3. doby u 88%, a do 22 miesięcy u kolejnych 5,2% chorych, podczas gdy nawroty objawów choroby stwierdzano tylko u 1% chorych [Huang, Chen i Lee 1992]. W innych badaniach częstość występowania nawrotu objawów HFS po operacji raportowano u 9–20% chorych [Barker i wsp. 1995, Payner i Tew 1996, Wang i Jankovic 1998, Tan, Chan i Tan 2002]. 86% nawrotów występuje do 2 lat po zabiegu, a później zdarzają się już tylko u 1% chorych [Payner i Tew 1996].

Nieliczne opisywane powikłania pozabiegowe to przemijające lub stale utrzymujące się osłabienie mięśni twarzy (4%), utrata słuchu (3%), wyciek PMR (2,4%), udar lub krwotok, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (1,7%). Tylko u jednego chorego (0,1%) operacja spowodowała śmierć [Tan, Chan i Tan 2002, Kemp i Reich 2004, Yuan i wsp. 2005]. Podobne obserwacje potwierdziły badania Huanga i współpracowników [1992] na 310 chorych. Opublikowana przez McLaughlina i współpracowników [1999] analiza objawów niepożądanych, przeprowadzona na 4400 chorych operowanych przez Jannette z powodu zespołu ucisku nerwów V, VII lub IX w okresie prawie 30 lat, wykazała, że poprawa w zakresie stosowanych procedur chirurgicznych, jaka nastąpiła w tym czasie, spowodowała w ciągu ostatnich 10 lat prawie dwukrotne zmniejszenie występowania powikłań pooperacyjnych, takich jak uszkodzenie mózdzku (0,87% vs 0,45%), niedosłuch lub utrata słuchu (1,98% vs 0,8%) czy wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego (2,44 vs 1,85%). W badaniu Lovely'ego, Getcha i Jannetty [1998], analizującym powikłania po operacji u 985 chorych, stwierdzano zaledwie u 3% chorych osłabienie mięśni twarzy, które występowało średnio 12 dni po zabiegu, a w kolejnych tygodniach całkowicie ustępowało.

Inne procedury chirurgiczne, takie jak uszkodzenie nerwu przez przecięcie obwodowo pnia lub gałęzi nerwu VII, ich termokoagulację lub przezskórną punkcję nerwu z podaniem alkoholu lub fenolu, a także zabieg na mięśniu okrężnym oka, są obecnie stosowane wyjątkowo rzadko.

2. ZAŁOŻENIA I CEL PRACY

Mimo że HFS jest chorobą znaną od końca XIX wieku, jej obraz kliniczny był przedmiotem analizy tylko w nielicznych publikacjach. Jest to choroba stosunkowo rzadka, częściej występująca w populacjach azjatyckich niż u osób rasy kaukaskiej i niewiele ośrodków neurologicznych na świecie dysponuje zbiorem danych pozwalających przeprowadzić taką analizę. Szczegółowo zebrany wywiad, oprócz skarg na kurcze twarzy, ujawnia także współwystępowanie różnych objawów czuciowych, zmysłowych i autonomicznych, a także zaburzeń ruchowych, takich jak dyzartria czy bruksizm. Te przewlekłe występujące objawy towarzyszące HFS wraz z typowymi objawami ruchowymi, czyli skurczami mięśni twarzy, upośledzają jakość życia chorych, a nierzadko są przyczyną zaburzeń emocjonalnych prowadzących do depresji. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie analizowano szczegółowo występowania objawów towarzyszących i ich wpływu na jakość życia czy depresję, a skuteczność leczenia TB oceniano jedynie w aspekcie podstawowych objawów ruchowych HFS, pomijając wpływ na objawy towarzyszące HFS.

Wiele kontrowersji dotyczy etiologii choroby. Od lat 50. XX wieku na podstawie obserwacji neurochirurgicznych dominuje pogląd, że HFS u zdecydowanej większości chorych powodowany jest przez konflikt między tętnicą a korzeniem nerwu VII w rejonie wyjścia z pnia mózgu. Znajduje to potwierdzenie w rosnącej, wraz z czułością nowych technik MRI, liczbie chorych, u których ujawnia się ten konflikt. Okazuje się jednak, że obecność tego konfliktu stwierdza się także u wielu (6–25%) osób zdrowych, bez objawów HFS, co sugeruje, że sam konflikt naczyniowo-nerwowy nie jest wystarczającym czynnikiem generującym zmiany w nerwie i jądrze nerwu VII, prowadzące do nadmiernych wylądowań i skurczu mięśni twarzy. Autorzy publikacji na temat etiologii choroby rozważają obecnie także dodatkowe czynniki ryzyka HFS, takie jak mniejsze wymiary tylnego dołu czaszki lub współistniejące NT. Dotychczas opublikowane wyniki tych prac są jednak kontrowersyjne (NT) albo wykonane tylko na jednej populacji (wymiary tylnego dołu czaszki).

Celem pracy była analiza obrazu klinicznego, uwzględniająca nie tylko typowe, lecz także towarzyszące objawy choroby, określenie etiologii i czynników ryzyka, ocena czynników determinujących jakość życia oraz ocena skuteczności terapii TB, również w nasileniu objawów towarzyszących, u chorych z HFS diagnozowanych i leczonych osobiście przez autorkę w Poradni Chorób Układu Pozapiramidowego Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie w ciągu ostatnich 10 lat.

Realizacji tego celu dokonywano etapami poprzez następujące zadania badawcze:

1. Analiza obrazu klinicznego i etiologii pierwotnej i wtórnej HFS.
2. Określenie czynników ryzyka choroby, ze szczególnym zwróceniem uwagi na NT i zmniejszenie objętości tylnego dołu czaszki w rejonie potencjalnego konfliktu naczyniowo-nerwowego.
3. Zbadanie częstości występowania i nasilenia różnych, ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS, ze szczególnym uwzględnieniem drżenia kończyn górnych i zaburzeń słuchowych.
4. Ocena nasilenia objawów depresyjnych i jakości życia w HFS oraz czynników je determinujących.
5. Ocena skuteczności leczenia TB, nie tylko w odniesieniu do skurczów mięśni twarzy, lecz także do ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących i jakości życia chorych z HFS.

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Materiał

Badanie przeprowadzono kilkietapowo, obejmując nim wszystkich 129 pacjentów (67,4% kobiet, średni wiek $61,6 \pm 11,2$ roku; średni czas trwania choroby $9,2 \pm 10,5$ roku) leczonych między rokiem 2004 a 2010 w Poradni Chorób Układu Pozapiramidowego Oddziału Klinicznego Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Rozpoznanie HFS zostało dokonane w każdym przypadku osobiście przez autorkę na podstawie występowania jednostronnego klonicznego i/lub tonicznego skurczu mięśni unerwianych przez nerw twarzowy. Dane demograficzne i kliniczne chorych zostały zgromadzone w specjalnie do tego celu stworzonej elektronicznej bazie. U wszystkich chorych, którzy wyrazili na to zgodę, wykonywano też badanie neuroobrazowe. Przed wszystkim chorzy byli kierowani na MRI głowy, jedynie u osób z przeciwwskazaniami do MRI wykonywano badanie TK głowy.

Cały przedstawiony wyżej materiał był wykorzystany do analizy obrazu klinicznego i etiologii choroby. Inne cele pracy, takie jak: ocena NT i objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki jako czynników ryzyka HFS, określenie częstości występowania ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS, częstości występowania i rodzaju drżenia, zaburzeń słuchu oraz nasilenia objawów depresyjnych i jakości życia chorych, a także skuteczności BTX-A, były realizowane na wybranym, mniejszym materiale badawczym chorych, którego wielkość i zasady doboru zostały przedstawione poniżej.

3.1.1. Materiał w ocenie nadciśnienia i objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki jako czynników ryzyka HFS

Udział w badaniu był proponowany wszystkim chorym z HFS, zgłaszającym się na wizyty w poradni w latach 2008–2010 i spełniającym kryteria włączenia (występowanie pierwotnego HFS) i wyłączenia (NT wtórne: naczyniowo-nerkowe, mięszow-nerkowe, w przebiegu chorób tarczycy, *pheochromocytoma*, zespołu Cohna, zespołu Cushinga lub wynikające ze stosowania leków, przebyte choroby naczyniowe mózgu – zawał lub krwotok mózgu). Ostatecznie do badania zakwalifikowano 60 pacjentów (70% kobiet, średni wiek $58,3 \pm 9,1$ roku; średni czas trwania choroby $9,2 \pm 6,9$ roku).

Osoby do grupy kontrolnej w tym badaniu były rekrutowane spośród pacjentów skarżących się na niedosłuch lub szum uszny, u których w wywiadzie i badaniu przedmiotowym nie stwierdzono obecności przedstawionych wyżej kryteriów wyłączenia, kierowanych na badanie MRI głowy do tego samego ośrodka firmy Voxel. Ostatecznie do grupy kontrolnej zakwalifikowano 60 osób (62% kobiet, średni wiek $60,3 \pm 10,9$ roku).

3.1.2. Materiał w ocenie objawów towarzyszących

Do dokładniejszej oceny ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS zakwalifikowano 56 kolejnych chorych z HFS (62,5% kobiet, wiek od 35 do 83 lat, średnio 60 ± 11 lat, czas trwania choroby $10,8 \pm 5,8$ roku) leczonych BTX-A w czwartym kwartale 2008 roku, którzy spełniali kryteria włączenia (zgoda na badanie, kwalifikacja do włączenia do programu leczenia BTX-A po raz pierwszy – 22 osoby; lub ponad 3 miesiące od ostatniego podania leku i nasilenie objawów HFS podobne do występującego przed rozpoczęciem leczenia u chorych włączonych wcześniej do programu leczenia BTX-A – 34 osoby) i wyłączenia (brak otępienia rozpoznanego według kryteriów ICD-10 lub mniejszej niż 24 liczby punktów w ocenie testu Mini-Mental [ang. *Mini-Mental State Examination* – MMSE], brak innych ruchów mimowolnych w zakresie twarzy oraz dodatkowych chorób nerwów czaszkowych).

3.1.3. Materiał w ocenie drżenia kończyn górnych

Do badania częstości występowania i rodzaju drżenia towarzyszącego HFS zakwalifikowano 47 kolejnych chorych (59,5% kobiet, wiek od 34 do 83 lat, średnio $58,6 \pm 10,7$ roku, średni czas trwania choroby $8,0 \pm 5,6$ roku), którzy podpisali zgodę i spełnili warunki następujących kryteriów wyłączenia:

- przyjmowanie leków potencjalnie tremorogennych (neuroleptyki, leki przeciwpadaczkowe, blokery kanałów wapniowych, inhibitory selektywnego wychwytu serotoniny, leki immunosupresyjne, leki przeciwastmatyczne [terbutalina i isoproterenol]);
- przyjmowanie leków potencjalnie zmniejszających drżenie (propranolol, primidon, leki przeciwłękowe);
- narażenie na działanie czynników toksycznych (rtęć, ołów) – w wywiadzie;
- nadużywanie alkoholu – w wywiadzie;
- rozpoznanie nadczynności tarczycy, cukrzycy, choroby Wilsona i innych chorób metabolicznych;
- otępienie lub zaburzenia funkcji poznawczych uniemożliwiające współpracę z chorym podczas badania drżenia.

Grupę kontrolną stanowiło 48 zdrowych osób, 20 mężczyzn i 28 kobiet, w wieku 34–83 lata (średnia wieku $58,7 \pm 10,5$ roku) dobranych względem wieku (± 2 lata) i płci, będących partnerami życiowymi, rodziną lub osobami odwiedzającymi chorych leczonych w Klinice Neurologii, u których w wywiadzie nie stwierdzono występowania chorób układu nerwowego mogących powodować drżenie.

3.1.4. Materiał w ocenie zaburzeń słuchu

Badanie występowania subiektywnych objawów słuchowych przeprowadzono na wszystkich 126 chorych z HFS. Do dokładniejszej oceny zaburzeń słuchu zakwalifikowano 40 kolejnych chorych z HFS, leczonych BTX-A w czwartym kwartale 2009 roku. Do powyższego badania została włączona także dobrana względem wieku i płci grupa kontrolna 24 osób (średni wiek $58,3 \pm 9,1$ roku), która rekrutowała się spośród pacjentów Poradni Przyklinicznej Oddziału Klinicznego Kliniki Otolaryngologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie, leczonych z powodu nawracających infekcji górnych dróg oddechowych, bez objawów otologicznych subiektywnych i obiektywnych, bez cech klinicznych zapalenia ucha środkowego i trąbki słuchowej.

3.1.5. Materiał w ocenie jakości życia i nasilenia objawów depresyjnych

Badanie jakości życia i nasilenia objawów depresyjnych przeprowadzono na grupie 85 ze 126 chorych, którzy spełniali kryteria włączenia (zgoda na badanie) i nie mieli współistniejących chorób ruchu, przewlekłych chorób internistycznych o dużym nasileniu objawów, np. niewydolności układu krążenia, układu oddechowego, nerek i wątroby czy choroby nowotworowej. Z badania wyłączono też osoby z wyraźnymi zaburzeniami funkcji poznawczych, które nie mogły w pełni świadomie odpowiedzieć na pytania kwestionariusza jakości życia i BDI.

3.1.6. Materiał w ocenie skuteczności leczenia toksyną botulinową

Skuteczność leczenia BTX-A objawów ruchowych HFS oceniano u wszystkich zakwalifikowanych do powyższego leczenia chorych, wyrażających zgodę na takie leczenie i u których nie stwierdzono przeciwwskazań do leczenia BTX-A. Badanie oceny wpływu BTX-A na ruchowe i pozaruchowe objawy towarzyszące HFS oraz na jakość życia przeprowadzono na odpowiednio mniejszych grupach chorych.

Dokładną analizę wpływu leczenia BTX-A na objawy towarzyszące HFS ruchowe i pozaruchowe przeprowadzono wśród 56 chorych (62,5% kobiet, średnio 60 ± 11 lat, czas trwania choroby $10,8 \pm 5,8$ roku) leczonych BTX-A w czwartym kwartale 2008 roku, zakwalifikowanych do badania występowania objawów towarzyszących. Do oceny wpływu BTX-A na zaburzenia słuchu zakwalifikowano 40 kolejnych chorych z HFS leczonych BTX-A w czwartym kwartale 2009 roku, u których wykonywano badania laryngologiczne i audiometryczne.

Ocenę wpływu BTX-A na jakość życia przeprowadzono na grupie 54 chorych (średni wiek $59,7 \pm 10,4$ roku, 39 [72%] kobiet, wiek początku choroby $52,8 \pm 11,2$ roku, średni czas trwania choroby $7,1 \pm 5,5$ roku), leczonych BTX-A w trzecim i czwartym kwartale 2010 roku oraz zakwalifikowanych do badania oceny jakości życia w HFS.

3.2. Metody

3.2.1. Ocena obrazu klinicznego

Dane demograficzne i kliniczne chorych zostały zgromadzone w specjalnie do tego celu stworzonej elektronicznej bazie. Rejestrowano m.in.: wiek zachorowania, czas trwania i przebieg choroby, stronę występowania objawów, objawy towarzyszące (spowodowane skurczami mięśni twarzy trudności w widzeniu, wywołany tym ból lub dyskomfort, dyzartria, ślinotok, drętwienie, bruksizm, szczękocisk, fotofobia, łzawienie, podrażnienie spojówek oczu oraz zaburzenia słuchu, takie jak niedosłuch, klik i szum uszny), czynniki nasilające i łagodzące skurcze mięśni twarzy, współwystępujące choroby, wywiad rodzinny, stosowane leczenie.

Nasilenie objawów HFS było oceniane 7-stopniową skalą *Clinical Global Impression* (CGI) [Guy 1976] oraz 5-stopniową skalą zaproponowaną przez Tana i Jankovica [1999b]. Skala CGI klasyfikuje nasilenie skurczów mięśni twarzy w przebiegu HFS jako: 1 – norma, 2 – niewielkie, 3 – średnie, 4 – umiarkowane, 5 – wyraźne, znaczne, 6 – ciężkie, 7 – ekstremalne nasilenie choroby. Podstawą klasyfikacji jest doświadczenie badającego. 5-stopniowa skala nasilenia objawów HFS klasyfikuje chorych pod względem stopnia niesprawności (ang. *disability*) spowodowanego chorobą: stopień 0 – stan prawidłowy, 1 – niewielka niesprawność, 2 – średnia niesprawność, bez zaburzeń funkcji, 3 – średnia niesprawność, z zaburzeniami funkcji, 4 – ciężka niesprawność.

3.2.2. Ocena neuroobrazowa

Każdy chory, który wyraził na to zgodę, był poddany badaniu neuroobrazowemu. U wszystkich chorych wykonywano standardowe badanie MRI, a w przypadku przeciwwskazań do takiego badania – TK. Lekarz radiolog był informowany o rozpoznaniu HFS i o celu badania, tzn. poszukiwaniu patologii w zakresie nerwu twarzowego, ucisku przez guz, zmian kostnych lub naczyniowych, zarówno po stronie objawów HFS, jak i po stronie przeciwnej. Proszono go również o identyfikację naczynia, które weszło w konflikt z korzeniem nerwu VII w obszarze jego wyjścia z pnia mózgu.

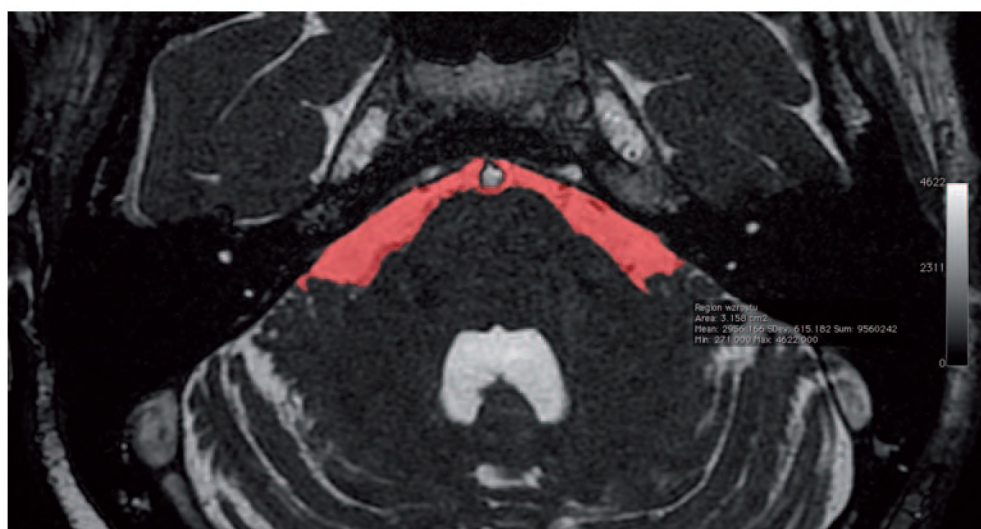
Standardowe badanie MRI zostało wykonane w firmie Voxel na aparacie Signa HDxt 1.5T (General Electric Medical Systems) w sekwencjach T1, T2 i FLAIR (TE/TR/FOV/slice thk/NEX:130/8000/24/5mm/1) z obrazowaniem co 5 mm. Badania TK u 13 chorych wykonano aparatem dwurzędowym firmy Siemens w Zakładzie Radiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie.

U 78 chorych standardowe badanie MRI głowy zostało uzupełnione badaniem w sekwencji 3D FIESTA (TE/TR/FA/FOV/slice thk/NEX:2,4/5/55/22/1mm/4). U 60 z tych chorych i u 60 osób z grupy kontrolnej, w celu oceny objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki oraz ucisku na pień mózgu, badanie zostało wykonane w sekwencji 3D T1 SPRG (TE/TR/FA/FOV/slice thk/NEX:2,6/23/20/22/1mm/2), również w przekrojach co 1 mm.

Wszystkie badania MRI były ponownie oceniane przez jednego radiologa (lek. Marcin Hartel, specjalista radiolog) pod kątem przydatności badania do oceny konfliktu korzenia nerwu VII z naczyniem oraz oceny stopnia nasilenia tego konfliktu. Radio-

log ten nie był informowany o stronie HFS i oceniał obecność i stopień konfliktu po obu stronach. Modelowanie korzenia nerwu VII w obszarze REZ przez naczynia tętnicze zostało ocenione w skali 3-stopniowej, w której 1 oznaczał łagodne modelowanie, 2 – modelowanie umiarkowane do wyraźnego, z niewielkim efektem masy, 3 – wyraźne modelowanie z nasilonym efektem masy. Nasilenie konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII zostało ocenione w skali 4-stopniowej, w której 0 oznaczało brak konfliktu, 1 – niewielki konflikt z udziałem niewielkiego naczynia krwionośnego i modelowaniem REZ nerwu VII w stopniu 1 lub 2, 2 – umiarkowany konflikt z udziałem dużego naczynia krwionośnego i modelowaniem o nasileniu w stopniu 2, 3 – nasilony konflikt z udziałem dużego naczynia krwionośnego i modelowaniem w stopniu 3.

Pomiar objętości PMR w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki był wykonywany przy użyciu oprogramowania Osirix. Oceniano objętość PMR w zbiornikach przedmostowym, przedrdzeniowym oraz w obu zbiornikach kątów mostowo-mózdkowych, od poziomu wyjścia nerwu V z pnia mózgu do poziomu wyjścia nerwu X z pnia mózgu. W celu wyeliminowania wpływu zaniku struktur mózdku nie mierzono objętości płynu mózgowo-rdzeniowego do tyłu od zbiorników kątów mostowo-mózdkowych, bocznie i do tyłu od półkul mózdku oraz w komorze czwartej. Na każdej warstwie w tym zakresie, w sekwencji 3D FIESTA, został automatycznie zaznaczony obszar ROI (ang. *region of interest*) obejmujący przestrzeń płynową zbiorników kątów mostowo-mózdkowych, zbiornika przedmostowego i przedrdzeniowego, zawartą pomiędzy wewnętrznym ograniczeniem kości czaszki (blaszką graniczną wewnętrzną tylnego dołu czaszki) a mózdzkiem, mostem oraz rdzeniem przedłużonym (ryc. 1). W przypadku błędnego zaznaczenia zbyt dużego lub zbyt małego ROI korekta była wykonywana manualnie przez radiologa. Oprogramowanie Osirix zliczało objętość (mm^3) płynu w zaznaczonym obszarze, uwzględniając powierzchnie każdego ROI oraz grubość i liczbę poszczególnych warstw.



Rycina 1. Wizualizacja ocenianego obszaru ROI, tzn. zbiorników kątów mostowo-mózdkowych, zbiornika przedmostowego i zbiornika przedrdzeniowego, w MRI głowy

Ucisk na pień mózgu w rejonie ośrodka naczynioruchowego (ang. *vasomotor center*) oceniano na podstawie modelowania strefy brzuszno-bocznej rdzenia przedłużonego (ang. *ventro-lateral medulla* – VLM) między regionem połączenia mostowo-rdzeniowego, bruzdą tylną oliwki i miejscem wyjścia z rdzenia przedłużonego nerwu IX i nerwu X. Nasilenie modelowania VLM w pniu mózgu zostało ocenione w 4-stopniowej skali zastosowanej wcześniej przez Wattersa i współpracowników [1996] oraz Chana i współpracowników [2005], w której 0 oznaczało brak modelowania, czyli brak kontaktu naczyń z rdzeniem przedłużonym, 1 – kontakt naczyń z rdzeniem bez ewidentnego ucisku i deformacji pnia mózgu, 2 – ucisk naczyń krwionośnego na pień mózgu z niewielką deformacją pnia mózgu, 3 – nasilone modelowanie pnia mózgu (ucisk naczyń krwionośnego na pień z dużą deformacją, przemieszczeniem lub rotacją). Dokonano także identyfikacji naczyń, które powodowało ucisk na VLM. Ocena ta była wykonywana przez jednego, wcześniej wymienionego radiologa, nieświadomego występowania strony HFS i obecności NT.

Oceny ucisku na nerw VIII dokonano u chorych zakwalifikowanych do badania występowania zaburzeń słuchu w HFS. U każdego chorego z powyższej grupy wykonano badanie MRI głowy z dokładną oceną kątów mostowo-mózdkowych w sekwencji 3D FIESTA pod względem występowania konfliktu naczyniowo-nerwowego z uciskiem na nerw VIII i pień mózgu.

3.2.3. Ocena nadciśnienia tętniczego

Od każdego z 60 pacjentów z HFS i 60 osób z grupy kontrolnej, biorących udział w ocenie wpływu NT na wystąpienie HFS, zebrano wywiad uwzględniający m.in. wiek zachorowania na NT i obecność chorób potencjalnie związanych z NT: cukrzycy, chorób nerek, chorób endokrynych, chorób sercowo-naczyniowych (choroba wieńcowa, przebyte zawały serca, udary mózgu itd.). U osób bez wcześniejszego rozpoznania NT wykonywano pomiary ciśnienia tętniczego podczas trzech kolejnych wizyt. Rozpoznanie NT postawiono na podstawie kryteriów WHO/International Society of Hypertension Writing Group [2003] u osób z rozpoznaniem wcześniej NT, regularnie przyjmujących leki, oraz u osób, u których skurczowe ciśnienie krwi było wyższe lub równe 140 mmHg, a rozkurczowe wyższe lub równe 90 mmHg, podczas trzech pomiarów w ciągu miesiąca. Ciśnienie tętnicze mierzono ciśnieniomierzem rtęciowym na obu kończynach górnych po 20-minutowym odpoczynku. Każdy pomiar był wykonywany dwukrotnie.

3.2.4. Ocena ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących

W celu oceny występowania objawów towarzyszących HFS chorzy zostali poproszeni o wypełnienie szczegółowego kwestionariusza, który został specjalnie zaprojektowany na podstawie własnej wiedzy i raportu Wanga i Jankovica [1998]. W kwestionariuszu zawarte były pytania dotyczące występowania objawów czuciowych (ból lub dyskomfort, parestezje twarzy, światłowstręt, podrażnienia spojówki oka, niedosłuch, szum i klik uszny), objawów autonomicznych (ślinotok, łzawienie) i innych niż skurcz mięśni twarzy objawów ruchowych (bruksizm, szczękoscisk, dyzartria). Niezależnie od

pytań dotyczących konkretnych, wyżej wymienionych objawów, w kwestionariuszu zadano również pytanie o spowodowane chorobą trudności lub zaburzenia w widzeniu. Zadaniem pacjenta było potwierdzenie lub zaprzeczenie występowaniu tych objawów, niezależnie od ich nasilenia. Chorzy leczeni BTX-A byli proszeni o ocenę występowania tych objawów przed rozpoczęciem leczenia. Po wypełnieniu kwestionariusza chory przekazywał go bezpośrednio lekarzowi, który po jego przeglądnięciu, w razie potrzeby, zadawał dodatkowe pytania i korygował odpowiedzi.

W celu oceny występowania objawów towarzyszących chorzy wypełniali kwestionariusz, zawsze przed podaniem BTX-A. Badanie za pomocą kwestionariusza wykonywano także dla potrzeb oceny skuteczności leczenia BTX-A po 2 i 12 tygodniach od podania toksyny. Aby zrealizować ten cel, chorzy byli proszeni o określenie występowania objawów towarzyszących w 2. i w 12. tygodniu od podania toksyny.

3.2.5. Badanie drżenia

Od wszystkich chorych zakwalifikowanych do badania zebrano dokładny wywiad uwzględniający m.in. początek i przebieg drżenia. U wszystkich wykonano również badanie neurologiczne oraz następujące oznaczenia we krwi: poziom TSH, T3, T4, stężenie glikemii na czczo, stężenie ceruloplazminy. Ocenę występowania drżenia przeprowadzono metodą bezpośredniej obserwacji (ocena kliniczna) oraz na podstawie aparaturowej rejestracji drżenia za pomocą akcelerometru trójosiowego sprzężonego z jednoczasowym pomiarem EMG. Ocena kliniczna oraz aparaturowa drżenia została wykonana w 3 pozycjach: przy podpartych i rozluźnionych kończynach górnych (drżenie spoczynkowe), przy wyciągniętych do przodu kończynach górnych (drżenie pozycyjne) oraz podczas próby „palec – nos” i rysowania spirali Archimedesesa (drżenie kinetyczne).

Ocena kliniczna nasilenia drżenia została przeprowadzona według skali *Tremor Rating Scale* (TRS), która klasyfikuje nasilenie drżenia w skali 5-stopniowej (0 – brak drżenia, 1 – niewielkie, ledwo zauważalne, 2 – niewielkie, widoczne, ale niepowodujące dysfunkcji kończyny i o amplitudzie mniejszej niż 2 cm, 3 – znaczne, powodujące częściową dysfunkcję kończyny i o amplitudzie w przedziale 2–4 cm, 4 – duże drżenie, powodujące wyraźną dysfunkcję i o amplitudzie przekraczającej 4 cm) [Cersosimo i Koller 2004].

Trójosiowy akcelerometr TSD 109 firmy BIOPACK System Inc. został przymocowany do proksymalnego paliczka środkowego palca za pomocą paska „velcro”. Rejestracja drżenia trwała 1,5 min. Drżenie w badaniu akcelerometrycznym było stwierdzane na podstawie obecności charakterystycznego piku dominującej częstotliwości widma spektralnego drżenia. Tą metodą oceniano także częstotliwość i nasilenie drżenia.

Elektromiograficzną ocenę drżenia przeprowadzono modulem EMG100C tego samego aparatu firmy BIOPACK System Inc., z zastosowaniem elektrod powierzchniowych, które zostały umieszczone w standardowych miejscach nad mięśniami zginaczami i prostownikami nadgarstka. Rejestracja trwała 1,5 min. Zastosowanie metody powierzchniowej EMG pozwoliło ocenić synchroniczność lub asynchroniczność skurczu tych mięśni (agoniści i antagoniści). Ocena wizualna 10-sekundowego zapisu EMG w tym aspekcie była dokonywana przez dwóch niezależnych badaczy.

W celu rozpoznania typu obserwowanego drżenia (typ nasilonego drżenia fizjologicznego lub typ drżenia samoistnego) przeprowadzono badanie oceniające dominują-

cy generator drżenia: centralny lub „obwodowy”. Wykonano u każdej osoby test obciążenia 500 g. Badano częstotliwość drżenia pozycyjnego przed umieszczeniem i po umieszczeniu na nadgarstku wyciągniętej do przodu kończyny ciężarka o masie 500 g. Kryterium rozpoznania drżenia typu nasilonego drżenia fizjologicznego (ang. *enhanced physiological tremor* – EPT) z dominującym „obwodowym” generatorem drżenia był spadek częstotliwości drżenia większy niż 1 Hz [Elble 1986]. Typ drżenia przypominającego drżenie samoistne (ang. *essential tremor-like tremor* – ET-L) rozpoznawano na podstawie braku spadku częstotliwości drżenia w próbie z obciążeniem. Drżenie samoistne (ang. *essential tremor* – ET) i drżenie psychogenne rozpoznawano na podstawie kryteriów *Consensus Statement of the Movement Disorders Society on Tremor* [Deuschl i wsp. 1998].

3.2.6. Ocena zaburzeń słuchu

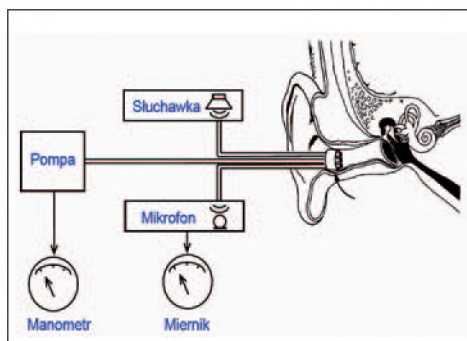
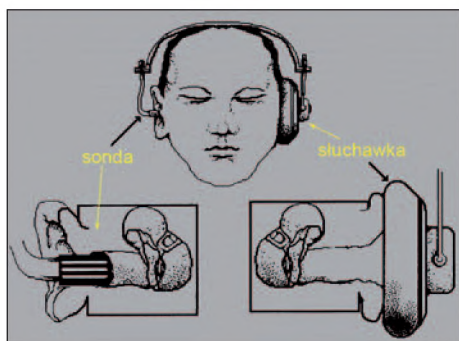
Na podstawie analizy informacji z wywiadu umieszczonych w elektronicznej bazie danych obliczono częstość występowania skarg na objawy słuchowe towarzyszące HFS: niedosłuch, szum uszny i klik uszny. 40 chorych z HFS zakwalifikowanych do dokładniejszej oceny zaburzeń słuchu było badanych bezpośrednio przed iniekcją oraz 2 tygodnie po iniekcji BTX-A (Botox®). BTX-A była podana w łącznej dawce 25 j. w 5 standardowo określonych punktów na twarzy (3 punkty w pobliżu kąta zewnętrznego oka, jeden na wysokości łuku jarzmowego i jeden w mięsień bródkowy). Badanie słuchu zostało przeprowadzone przez specjalistę laryngologa. Oprócz zebrania dokładnego wywiadu dotyczącego schorzeń narządu słuchu i równowagi, ze szczególnym uwzględnieniem występowania i charakteru niedosłuchu oraz szumów usznych, u chorych przeprowadzono ocenę poziomu szumu usznego. Badanie poziomu szumu (w dB) przebiegało w ten sposób, że prezentowano pacjentowi szum o różnej częstotliwości generowany przez audiometr w celu porównania go z szumem zgłaszanym przez pacjenta. Badany informował, w którym momencie szum z audiometru zagłuszał szum odczuwany subiektywnie (do wartości 15 dB ponad jego próg słyszenia). W przypadku trudności w ustaleniu szumu zagłuszającego wykorzystywano tzw. szum biały, będący sumą wszystkich częstotliwości danego audiometru. W dalszej ocenie laryngologicznej pacjenci zostali poddani badaniu otoskopowemu i audiometrycznemu w zakresie audiometrii tonalnej i impedancyjnej (tympanometria i pomiar odruchu z mięśnia strzemiączkowego). U chorych z objawami słuchowymi przed podaniem BTX-A wykonano również badanie słuchowych potencjałów wywołanych (SPW) z pnia mózgu za pomocą aparatu Viking Quest firmy Nicolet. Po 2 tygodniach od iniekcji BTX-A na podstawie relacji chorego oceniono zmianę natężenia szumu usznego jako: całkowite ustąpienie, zmniejszenie albo występowanie szumu usznego na poprzednim poziomie.

U 24 osób z dobranej do powyższego badania grupy kontrolnej przeprowadzono wywiad oraz wykonano ocenę poziomu szumu usznego, badanie otoskopowe i badanie audiometryczne, z tympanometrią i badaniem odruchu z mięśnia strzemiączkowego, jak w przypadku chorych z HFS.

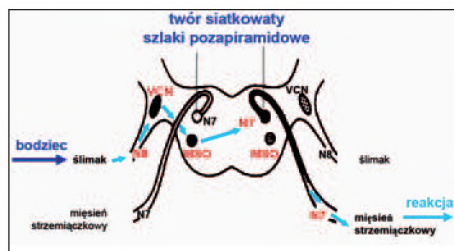
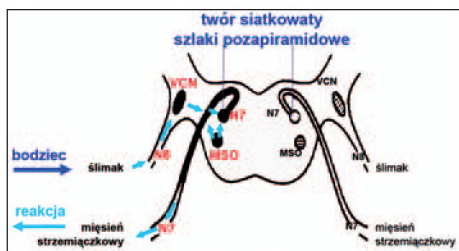
W badaniu audiometrii tonalnej wykonywano pomiar przewodnictwa powietrznego i przewodnictwa kostnego, ustalając próg słyszalności. Posłużono się odpowiednimi tonami wchodzącymi w obręb pola słuchowego w paśmie 125, 500, 1000, 2000, 4000 i 8000 Hz. Badania przeprowadzono w wyciszonym pokoju, rozpoczynając od ucha

gorzej słyszącego, z równoczesnym maskowaniem szumem ucha drugiego. Podobne warunki badania zapewniono pacjentom podczas wykonania tympanometrii przy użyciu aparatu firmy Masdsen typ Zodiac 901. To obiektywne badanie podatności błony bębenkowej oparte jest na pomiarze ciśnienia w jamie bębenkowej, analizie kształtu krzywej oraz ocenie odruchu z mięśnia strzemiączkowego po obu stronach. Określano 3 typy tympanogramów: typ A – prawidłowy, typ B – świadczący o obecności płynu w jamie bębenkowej oraz typ C – świadczący o ujemnym ciśnieniu w jamie bębenkowej, co zwykle jest związane z dysfunkcją łąki słuchowej (typ C1 – ciśnienie od 0 do -200 daPa, typ C2 – ciśnienie poniżej -200 daPa).

Odruch strzemiączkowy powstaje na skutek skurczu mięśnia strzemiączkowego po stymulacji silnym bodźcem akustycznym. Technika badania odruchu strzemiączkowego polega na wprowadzeniu sondy akustycznej do jednego ucha i umieszczeniu słuchawki audiometrycznej na drugim uchu (ryc. 2). Bodziec słuchowy wygenerowany przez sondę powoduje powstanie odruchu w drugim uchu (odrzuch kontralateralny). W sondzie oprócz innych elementów znajduje się także dodatkowa słuchawka umożliwiająca rejestrację odruchu strzemiączkowego po tej samej stronie (odrzuch ipsilateralny) (ryc. 3). Aby określić próg odruchu strzemiączkowego, stopniowo zwiększano intensywność tonu od 65 do 100 dB w częstotliwościach 500, 1000, 2000 i 4000 Hz. Zarejestrowanie odruchu przynajmniej w jednej częstotliwości kwalifikowano jako jego obecność.



Rycina 2. Schemat układu pomiarowego w badaniu odruchu strzemiączkowego [według Kochanek 2000]



Rycina 3. Schemat łuku odruchu strzemiączkowego, ipsi- i kontralateralnego [według Kochanek 2000]

3.2.7. Ocena jakości życia

Oceny jakości życia u chorych z HFS dokonywano za pomocą kwestionariusza HFS-36. Ze względu na możliwą zmienność nasilenia objawów choroby byli proszeni o odpowiedź na pytania kwestionariusza na podstawie swoich odczuć w ostatnich 2–3 tygodniach.

Zastosowany w badaniu kwestionariusz jakości życia HFS-36 zawiera 8 podskal oceniających różne zakresy składające się na samoocenę jakości życia: mobilność (5 pytań), aktywność dnia codziennego (5 pytań), samopoczucie emocjonalne (7 pytań), odczucie napiętnowania związanego z chorobą (5 pytań), wsparcie społeczne (3 pytania), zaburzenia funkcji poznawczych (3 pytania), zaburzenia komunikacji (3 pytania) oraz dyskomfort fizyczny związany z objawami towarzyszącymi HFS, takimi jak: zaburzenia słuchu, zaburzenia snu, drętwienia twarzy, podrażnienie spojówki oka, łzawienie, fotofobia oraz nadmierne ślinienie (5 pytań). Odpowiedzią na pytania w kwestionariuszu jest wybór stopnia skali od 0 do 4, odzwierciedlający stopień trudności, odczuć, nasilenia dysfunkcji czy niepełnosprawności. Maksymalna możliwa do uzyskana liczba punktów wynosiła 140.

Oceny jakości życia u chorych z HFS dokonywano zawsze przed podaniem BTX-A. Badanie jakości życia za pomocą kwestionariusza HFS-36 wykonywano także w celu oceny skuteczności leczenia BTX-A po 2 tygodniach od podania toksyny. Aby zrealizować ten cel, chorzy byli proszeni o ocenę swojej niepełnosprawności odczuwanej w 3. tygodniu od podania BTX-A.

3.2.8. Ocena występowania i nasilenia depresji

Oceny występowania i nasilenia depresji dokonywano dwuetapowo. W pierwszym etapie wszyscy chorzy zakwalifikowani do tego badania byli oceniani przez lekarza poradni chorób pozapiramidowych za pomocą BDI [Beck i wsp. 1961, Kendall i wsp. 1987]. Chorzy, którzy w wyniku przeprowadzonego wywiadu i oceny za pomocą BDI byli podejrzewani przez badającego lekarza o depresję, otrzymywali skierowanie do psychiatry, który ustalał rozpoznanie depresji na podstawie kryteriów ICD-10.

BDI składa się z 21 pytań kwantyfikowanych 4-stopniowo, od 0 do 3 punktów. W interpretacji wyników przyjęto następujące zakresy punktacji: od 0 do 9 punktów – norma, 10–19 punktów – niewielkie nasilenie objawów depresyjnych, 20–30 punktów – średnie nasilenie objawów depresyjnych, powyżej 30 punktów – duże nasilenie objawów depresyjnych [Kendall i wsp. 1987].

Rozpoznanie depresji u chorych opierało się na podstawie:

- rozpoznania konsultującego lekarza specjalisty psychiatry;
- aktualnego przyjmowania leków antydepresyjnych z powodu wcześniejszego rozpoznania przez psychiatrę depresji jako podstawy do rozpoczęcia tego leczenia.

Oceny nasilenia objawów depresyjnych za pomocą BDI dokonywano jednorazowo, zawsze przed podaniem BTX-A.

3.2.9. Leczenie toksyną botulinową i ocena jego skuteczności

Chorzy, którzy wyrazili zgodę i nie mieli przeciwwskazań do tego leczenia (ciąża, miastenia i zespół miasteniczny, uczulenie na TB, stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia), mieli podawaną BTX-A. W większości przypadków był to preparat Botox® w łącznej dawce 25 jednostek, podany w 5 standardowo określonych punktów na twarzy (3 punkty w pobliżu kąta zewnętrznego oka, jeden na wysokości łuku jarzmowego i jeden w mięsień bródkowy) w dawce 5 jednostek na punkt. Niektórzy chorzy mieli podawany w podobny sposób preparat Dysport® wstrzykiwany w 5 standardowych dla tego preparatu punktów (10–20 jednostek na punkt).

Skuteczność leczenia BTX-A oceniano na podstawie:

- nasilenia objawów HFS według skali CGI oraz skali 5-stopniowej występującego bezpośrednio przed podaniem TB oraz po 2 i 12 tygodniach po podaniu;
- stopnia poprawy klinicznej według skali 5-stopniowej: 0 – brak poprawy, 1 – niewielka poprawa, 2 – średnia poprawa (< 50% poprawy), 3 – średnia poprawa (> 50% poprawy), 4 – wyraźna poprawa (prawie całkowite ustąpienie objawów) [Tan i wsp. 2004], ocenianej po 2 i 12 tygodniach;
- obecności objawów towarzyszących HFS ocenianych za pomocą kwestionariusza przed podaniem oraz po 2 i 12 tygodniach od podania toksyny;
- oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza HFS-36 przed podaniem i 2 tygodnie po podaniu toksyny.

Obecność i nasilenie objawów niepożądanych oceniano po 2 i 12 tygodniach od podania toksyny, na podstawie ukierunkowanego wywiadu i badania neurologicznego.

3.2.10. Obliczenia statystyczne

Zmienne liczbowe były charakteryzowane przez średnią \pm odchylenie standardowe (SD). Zmienne o charakterze jakościowym opisano, podając bezwzględną liczbę przypadków w poszczególnych grupach. W celu oceny rozkładu zmiennych zastosowano test Shapiro i Wilka. Istotność statystyczna między zmiennymi ilościowymi była analizowana z zastosowaniem testu χ^2 , w razie konieczności z poprawką Yatesa lub Fishera. Test t-Studenta zastosowano w celu oceny różnicy między zmiennymi o rozkładzie normalnym, a dla pozostałych zmiennych użyto testu Manna i Whitneya U. Do oceny wzajemnych powiązań między zmiennymi o charakterze ilościowym zastosowano analizę korelacji. Obliczono współczynniki korelacji Pearsona dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz korelacji Spearmana – przy braku rozkładu normalnego oraz zweryfikowano hipotezę o ich istotności. Do oceny czynników ryzyka zastosowano modele regresji logistycznej jedno- i wieloczynnikowej. Test Walda zastosowano do oceny zależności między zmiennymi niezależnymi. Poziom istotności dla wszystkich analiz przyjęto jako $p < 0,05$. Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone z użyciem komercyjnego oprogramowania statystycznego (STATISTICA dla Windows v. 6.0, StatSoft Inc. version 9,2 Polska) licencjonowanego dla Uniwersytetu Jagiellońskiego.

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka badanych chorych

Ocenię poddano grupę 129 chorych z rozpoznaniem HFS, w tym 87 (67,4%) kobiet i 42 (32,6%) mężczyzn, u których czas trwania choroby wynosił od 2 do 24 lat (średnio 9,2 roku). Dokładniejszą charakterystykę obrazu klinicznego chorych przedstawiono w tabeli 1.

U około 84% pacjentów choroba rozpoczynała się skurczami w górnej części twarzy, najczęściej w mięśniu okrężnym oka, a tylko w 16% przypadków w mięśniach dolnej połowy twarzy. Podczas pierwszego badania neurologicznego, zwykle bezpośrednio po pierwszej rejestracji chorego w poradni, u wszystkich chorych obserwowano skurcze w mięśniu okrężnym oka, którym u większości chorych towarzyszyły skurcze mięśni środkowej części twarzy (mięśnie policzkowe – 75,2% chorych, mięsień dźwignacz kącika ust – 72,8% chorych, mięśnie jarzmowe – 54,3% chorych). U znacznie mniejszego odsetka chorych skurcze występowały także w mięśniu szerokim szyi oraz w mięśniu przynosowym lub czołowym. U 39,5% chorych objawy choroby występowały po prawej stronie twarzy, u 60,5% – po lewej; w żadnym przypadku nie stwierdzono występowania skurczów mięśni po obu stronach twarzy.

Wśród chorób towarzyszących HFS w badanej grupie najczęściej stwierdzano NT, u 76 (58,9%) chorych oraz depresję u 31 (24%) chorych. Znacznie rzadziej współistniały inne choroby układu nerwowego, takie jak chP (3 przypadki) czy neuralgia nerwu V (2 przypadki) oraz padaczka, migrena i choroba Alzheimera (pojedyncze przypadki). W wywiadzie chorzy najczęściej zgłaszali przebycie urazu czaszkowo-mózgowego (12 chorych) lub urazu twarzy (10 chorych), zwykle w czasie bardzo odległym od początku zachorowania. Zaledwie 3 chorych podawało uraz czaszkowo-mózgowy występujący w ostatnich 12 miesiącach przed początkiem HFS; w dwóch przypadkach spowodował on uszkodzenie nerwu VII. Jeden chory kilka lat przed wystąpieniem HFS przeżył udar niedokrwienny mózgu.

Wielu chorych zgłaszało w wywiadzie zależność nasilenia skurczów mięśni twarzy od różnych czynników. Zestawienie tych czynników i liczby zgłaszających je osób przedstawiono w tabeli 2. Sen, alkohol i aktywność fizyczna były zgłaszane jako czynniki nasilające lub łagodzące nasilenie objawów u porównywalnej liczby chorych. Ruchy twarzy w czasie takich czynności, jak mówienie lub zucie, oraz ruchy oczu u zdecydowanej większości chorych powodowały silniejsze i częstsze skurcze mięśni twarzy

(tab. 2). Objawy HFS nasilały się również pod wpływem stresu (78% chorych), zmęczenia (47%) i ekspozycji na światło (30%). Wśród czynników redukujących nasilenie HFS, których zarejestrowano znacznie mniej niż nasilających, chorzy najczęściej wymieniali odpoczynek (44%) i dotyk twarzy (25%) (tab. 2).

Tabela 1

Charakterystyka pacjentów z HFS

Liczba chorych	129
Liczba kobiet (%)	87 (67,4%)
Średni wiek \pm SD (zakres)	61,6 \pm 11,2 roku (29–88 lat)
Średni wiek początku choroby \pm SD (zakres)	52,5 \pm 12,2 (20–81 lat)
Średni czas trwania choroby \pm SD (zakres)	9,2 \pm 10,5 roku (2–24 lata)
Ocena nasilenia HFS: średni wynik w skali CGI \pm SD (zakres) średni wynik w skali 5-stopniowej (zakres)	5,1 \pm 1,3 (1–7) 3,1 \pm 1,1 (1–4)
Obecność skurczów mięśni w czasie pierwszego badania: mięsień okrężny oka mięsień policzka mięsień okrężny ust i dźwigacz kącika ust mięsień jarzmowy mięsień bródkowy mięsień czołowy mięsień przynosowy mięsień szeroki szyi	129 chorych (100%) 97 chorych (75,2%) 94 chorych (72,8%) 70 chorych (54,3%) 47 chorych (36,4%) 27 chorych (20,9%) 25 chorych (19,4%) 18 chorych (13,9%)
Przebyte choroby i uszkodzenia układu nerwowego: uraz czaszkowo-mózgowy uraz twarzy po stronie HFS (w ciągu całego życia) udar niedokrwienny mózgu	12 chorych (9,3%) 10 chorych (7,8%) 1 chory (0,8%)
Towarzyszące choroby układu nerwowego: neuralgia nerwu V choroba Parkinsona padaczka choroba Alzheimera migrena	2 chorych (1,5%) 3 chorych (2,3%) 1 chory (0,8%) 1 chory (0,8%) 1 chory (0,8%)
Choroby współistniejące: NT depresja w wywiadzie choroby nerek (w tym kamica nerkowa u 7 chorych) choroby tarczycy osteoporoza i inne choroby kostno-stawowe choroba niedokrwienna serca cukrzyca hipercholesterolemia rak żołądka	76 chorych (58,9%) 31 chorych (24%) 16 chorych (12,4%) 14 chorych (10,8%) 12 chorych (0,8%) 10 chorych (7,7%) 3 chorych (2,3%) 1 chory (0,8%) 1 chory (0,8%)

Tabela 2

Czynniki nasilające lub zmniejszające objawy HFS

Czynniki	Nasilające – liczba (%) chorych	Zmniejszające – liczba (%) chorych
Stres	100 (77,5%)	2 (1,5%)
Zmęczenie	61 (47,3%)	2 (1,5%)
Mówienie	48 (37,2%)	2 (1,5%)
Czytanie	38 (29,4%)	0
Światło	39 (30,2%)	1 (0,8%)
Ruchy mięśni twarzy	35 (27,1%)	2 (1,5%)
Żucie	29 (22,5%)	5 (3,9%)
Sen	24 (18,6%)	21 (16,3%)
Aktywność fizyczna, ćwiczenia	16 (12,4%)	12 (9,3%)
Ruchy gałek ocznych	10 (17,9%)	4 (3,1%)
Prowadzenie samochodu	10 (7,7%)	1 (0,8%)
Odpoczynek	8 (6,2%)	57 (44,1%)
Dotyk	7 (4,5%)	32 (24,8%)
Alkohol	6 (4,6%)	10 (7,7%)

4.2. Etiologia HFS

Jako możliwą przyczynę HFS brano pod uwagę:

- przebyte obwodowe porażenie nerwu twarzowego, jeśli objawy HFS wystąpiły do 12 miesięcy od początku porażenia;
- udokumentowane pourazowe lub pooperacyjne uszkodzenie nerwu twarzowego, jeśli objawy HFS wystąpiły do 12 miesięcy od urazu lub zabiegu operacyjnego;
- ucisk nerwu przez guz pochodzenia nowotworowego (guz kąta mostowo-móździkowego) lub nienowotworowego (malformacje naczyniowe), a także spowodowane zmianami w kości czaszki (choroba Pageta);
- konflikt naczyniowo-nerwowy, czyli widoczny w badaniu neuroobrazowym ucisk korzenia nerwu VII w obszarze wyjścia z pnia mózgu przez sąsiadującą z nim tętnicę.

Niezbędne do określenia etiologii HFS badania neuroobrazowe wykonano u 126 chorych, u wszystkich, którzy wyrazili zgodę na przeprowadzenie badania. Trzy osoby nie zgodziły się na wykonanie tego badania. Badanie MRI głowy wykonano u 113 chorych i badanie TK głowy u pozostałych 13 chorych, u których występowały przeciwwskazania do badania MRI (2 osoby miały klaustrofobię, 2 – rozrusznik serca, 2 – metalowe szwy w mostku, 1 – endoprotezę stawu biodrowego, 4 – metalowe elementy zespolenia kostnego) lub nie zgodziły się na wykonanie badania MRI (2 chorych). U 35 chorych badanie MRI wykonano jedynie techniką standardowej oceny z przekrojami co 5 mm, a u 78 chorych także z zastosowaniem sekwencji 3D FIESTA z przekrojami co 1 mm.

Obecność choroby lub uszkodzenia nerwu twarzowego, które według przedstawionych wyżej kryteriów mogły być traktowane jako przyczyna HSF, stwierdzono u 17 chorych, czyli u 13,2%. U 14 (10,8%) chorych było to uszkodzenie pozapalne lub

pourazowe, a u 3 chorych – ucisk na nerw twarzowy (u 2 chorych – guz kąta mostowo-mózdkowego leczony operacyjnie i u jednego chorego – zniekształcenie kości w przebiegu choroby Pageta). W 9 przypadkach stwierdzono zapalne, obwodowe porażenie nerwu twarzowego, w kolejnych 2 – uszkodzenie nerwu w trakcie zabiegu operacyjnego ślinianki przyusznej, w dalszych 2 – uraz twarzoczaszki z uszkodzeniem nerwu, w jednym – uraz czaszkowo-mózgowy z objawami uszkodzenia nerwu VII.

Przydatność wykonanego badania MRI do oceny konfliktu naczyniowo-nerwowego została zweryfikowana pozytywnie w przypadku 99 ze 113 wykonanych badań MRI. W pozostałych przypadkach badanie zostało określone jako nie w pełni spełniające techniczne warunki do oceny konfliktu.

Obecność konfliktu stwierdzono u 89,7% (70 z 78) chorych w badaniu MRI z sekwencją 3D FIESTA, u 83,8% (83 z 99) chorych, których badanie spełniało warunki do takiej oceny) chorych w standardowym badaniu MRI i u 15,4% (2 z 13) chorych w badaniu TK głowy, w porównaniu z 6,6% osób z grupy kontrolnej, u której wykonano badanie MRI z sekwencją 3D FIESTA. Różnica między grupą kontrolną (60 osób) a chorymi, którzy mieli przeprowadzone badanie MRI tą samą techniką (78 chorych), jest wysoce znamienna statystycznie (89,7% vs 6,6%, $\chi^2 = 82,1$, $p = 0,0000$).

Obecność konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII stwierdzono także u 9 (64,3%) z 14 chorych z przebyłym zapalnym lub pourazowym porażeniem obwodowym nerwu VII. U jednego chorego z chorobą Pageta nie stwierdzono konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII, a u dwóch chorych po operacji guza kąta mostowo-mózdkowego konflikt nie był możliwy do oceny. Po stronie bezobjawowej konflikt stwierdzano u 13,1% chorych z HFS.

Najczęściej konflikt był spowodowany przez PICA (43,4%), AICA (20,5%) oraz VA (18,1%) (tab. 3). Stopień stwierdzanego ucisku tętnicy na korzeń lub pień nerwu był różny, ale w większości przypadków był oceniany na 1 lub 2 dwa punkty w skali 4-stopniowej (tab. 4).

Tabela 3

Naczynia uczestniczące w konflikcie z nerwem VII

Naczynie powodujące konflikt z nerwem VII	Liczba (%) chorych (n = 83)
Tętnica mózdkowa tylna dolna	36 (43,4%)
Tętnica mózdkowa przednia dolna	17 (20,5%)
Tętnica kręgową	15 (18,1%)
Tętnica kręgową i tętnica mózdkowa tylna dolna	6 (7,2%)
Tętnica kręgową i tętnica mózdkowa przednia dolna	1 (1,2%)
Tętnica niemożliwa do jednoznacznej identyfikacji	8 (9,6%)

Tabela 4

Stopień ucisku na nerw VII przez naczynie krwionośne

Stopień ucisku na nerw VII	Liczba (%) chorych (n = 99)
Stopień 0	16 (16,2%)
Stopień 1	30 (30,3%)
Stopień 2	39 (39,4%)
Stopień 3	14 (14,1%)

Nie wykazano związku między nasileniem konfliktu z nerwem VII (2 i 3 vs 0 i 1) a nasileniem objawów HFS w skali CGI ($\chi^2 = 1,11$, $p = 0,29$) i skali 5-stopniowej nasilenia HFS ($\chi^2 = 2,04$, $p = 0,15$).

4.3. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki i nadciśnienie tętnicze jako czynniki ryzyka HFS

Ocenę przeprowadzono, badając 60 chorych z HFS i 60 osób z grupy kontrolnej. Grupa chorych nie różniła się od grupy kontrolnej ani pod względem wieku ($59,0 \pm 11,2$ vs $60,3 \pm 10,9$ roku), ani płci (61,6% vs 61,6% kobiet).

Średnie objętości płynu mózgowo-rdzeniowego w zbiornikach kątów mostowo-mózdkowych, przedmostowym i przedrdzeniowym u chorych z HFS i u osób zdrowych oraz osobno u mężczyzn i kobiet przedstawiono w tabeli 5. Średnie te nie różniły się istotnie między grupą badaną a kontrolną, zarówno u wszystkich badanych, jak i w grupie mężczyzn i kobiet analizowanych osobno (tab. 5). Średnie objętości płynu w badanym obszarze u kobiet były znamienne mniejsze w porównaniu z mężczyznami, zarówno w grupie chorych z HFS ($t = 4,2$, $p = 0,00009$), jak i w grupie kontrolnej ($t = 4,4$, $p = 0,00006$), a także w obu grupach analizowanych łącznie ($t = 6,2$, $p = 0,0000$).

Tabela 5

Porównanie objętości tylnego dołu czaszki w obszarze badanym u chorych z HFS i w grupie kontrolnej

	Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego w badanym obszarze [mm ³] (średnia \pm SD)		Znamienność statystyczna różnic
	HFS	Grupa kontrolna	
Kobiety	4700 \pm 1200	4900 \pm 1200	$t = -0,05$, $p = 0,9$
Mężczyźni	6300 \pm 700	6300 \pm 900	$t = -0,68$, $p = 0,49$
Razem	5200 \pm 1300	5400 \pm 1300	$t = -1,00$, $p = 0,3$

NT stwierdzono u 37 (61,6%) chorych z HFS i u 27 (45,0%) osób z grupy kontrolnej (różnica nieznamienna statystycznie). Czas trwania NT u chorych z HFS był nieco dłuższy w porównaniu z grupą kontrolną, ale i ta różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej ($11,3 \pm 8,4$ vs $8,1 \pm 7,7$ roku, $p = 0,13$). U 8 (13,3%) osób diagnozę NT postawiono po rozpoznaniu początku objawów HFS, u 4 (6,7%) osób objawy HFS wystąpiły równocześnie z NT, a u 25 (41,7%) osób diagnozę NT postawiono przed początkiem objawów HFS. Średni wiek rozpoznania NT poprzedzał średni wiek początku objawów HFS, średnio o 3 lata. U 3 osób NT rozpoznano w wyniku obserwacji w czasie badania.

Dalszą analizę wykonano z podziałem chorych z HFS na grupę z NT oraz bez NT. Grupy te nie różniły się istotnie pod względem płci (kobiety 62,1% vs 60,8%), czasu trwania HFS ($9,6 \pm 16,6$ vs $5,4 \pm 2,9$ roku, $p = 0,24$), strony występowania objawów (strona prawa 35,1% vs 43,4%, $p = 0,52$), a także nasilenia HFS ocenionego w skali

CGI ($5,1 \pm 1,4$ vs $5,1 \pm 1,4$ punktu, $p = 0,88$) i w skali 5-stopniowej ($3,2 \pm 1,1$ stopnia vs $3,0 \pm 1,3$ stopnia, $p = 0,59$) oraz występowania konfliktu z nerwem VII (97,2% vs 91,3%, $p = 0,29$). Chorzy z HFS i z NT byli jednak starsi od pacjentów bez NT ($61,9 \pm 10,3$ vs $54,2 \pm 11,1$ roku; $t = 2,7$, $p = 0,008$) oraz później zaczęli chorować na HFS ($55,1 \pm 10,9$ vs $48,6 \pm 11,0$ roku; $t = 2,2$, $p = 0,03$).

W grupie kontrolnej było 27 (45,8%) chorych z NT (średni wiek zachorowania $51,9 \pm 11,9$ roku; średni czas trwania NT $8,1 \pm 7,7$ roku) oraz 33 (54,2%) bez NT. Grupy te nie różniły się pod względem wieku ($61,5 \pm 10,8$ i $59,3 \pm 11,0$) oraz płci (kobiety 55,5% i 66,6%, $p = 0,38$).

Ucisk naczyń na VLM występował prawie dwukrotnie częściej u chorych z NT w porównaniu z osobami bez NT, zarówno w grupie HFS (97,2% vs 60,9%, $\chi^2 = 11,0$, $p = 0,0009$), jak i w grupie kontrolnej (100% vs 57,6%, $\chi^2 = 12,6$, $p = 0,004$). Częstsze występowanie ucisku na VLM u chorych z NT, zarówno w grupie z HFS, jak i w grupie kontrolnej, było niezależne od strony ucisku (prawa, lewa, obustronnie) (tab. 6 i 7). Duże nasilenie ucisku na VLM (oceniane na stopień 2. i 3. vs stopień 0 i 1.) było związane z częstszym występowaniem NT w grupie HFS, zarówno po stronie prawej ($\chi^2 = 5,89$, $p = 0,01$), jak i lewej ($\chi^2 = 4,76$, $p = 0,02$). Podobna zależność występowała w grupie kontrolnej (strona prawa: $\chi^2 = 10,46$, $p = 0,001$, strona lewa: $\chi^2 = 3,94$, $p = 0,047$) (tab. 7).

Zarówno u chorych, jak i w grupie kontrolnej ucisk na VML był powodowany najczęściej przez PICA lub VA, niezależnie od strony ucisku (tab. 8). Nie stwierdzono natomiast związku między nasileniem konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII a występowaniem NT ($\chi^2 = 0,2$, $p = 0,65$).

Średnia objętość PMR w obszarze badanym (zbiornika przedmostowego, przedrdzeniowego i zbiorników kątów mostowo-mózdkowego obustronnie) u chorych z HFS bez NT była znamiennej mniejsza w porównaniu z chorymi z NT (4800 ± 1200 mm³ vs 5500 ± 1400 mm³, $p = 0,04$) i z osobami z grupy kontrolnej (4800 ± 1200 mm³ vs 5600 ± 1200 mm³, $p = 0,01$). Różnica ta była szczególnie duża w grupie kobiet z HFS w porównaniu z grupą kontrolną (4300 ± 1000 mm³ vs 5300 ± 1200 mm³, $p = 0,009$) (tab. 9).

Analizę czynników ryzyka HFS przeprowadzono za pomocą modelu jednoczynnikowej i wieloczynnikowej regresji logistycznej. W modelu jednoczynnikowej regresji logistycznej analizowano wpływ następujących czynników: płeć, wiek, objętość PMR w obszarze badanym, występowanie i czas trwania NT oraz występowanie konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII. Wykazano, że jedynie czas trwania NT (OR 1,07; 95% CI 1,002–1,151, $p = 0,03$) i konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII (OR 77,0; 95% CI 24,0–246,4, $p = 0,0000$) były istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia HFS w całej grupie chorych. W wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej jedynie wystąpienie konfliktu naczyniowo-nerwowego było istotnym czynnikiem ryzyka HFS (OR 517,4; 95% CI 19,7–13558,8, $p = 0,00035$).

Analizując osobno czynniki ryzyka HFS u chorych po 50. roku życia w modelu jednoczynnikowej regresji logistycznej, uzyskano wyniki podobne jak w całej grupie chorych. Oprócz konfliktu naczyniowo-nerwowego (OR 71,09; 95% CI 21,08–239,77, $p = 0,0000$), który podobnie jak w całej grupie chorych był dominującym czynnikiem ryzyka HFS, istotnym statystycznie, choć bardzo słabym czynnikiem ryzyka był czas trwania NT (OR 1,07; 95% CI 1,00–1,16, $p = 0,047$). Nieco powyżej znamienności statystycznej (OR 2,02; 95% CI 0,97–4,18, $p = 0,057$) było występowanie NT.

Tabela 6

Występowanie ucisku na VLM w grupie chorych z HFS z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym (NT) lub bez NT w porównaniu z grupą kontrolną z towarzyszącym NT i bez NT

Miejsce ucisku VLM	Chorzy z HFS			Grupa kontrolna			Znamiennosc statystyczna				
	Cała grupa n = 60	z NT n = 37 (61,6%)	bez NT n = 23 (38,3%)	Cała grupa n = 60	z NT n = 27 (45%)	bez NT n = 33 (55%)	2 vs 3	5 vs 6	1 vs 4	2 vs 5	3 vs 6
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Strona prawa lub lewa	50 (83,3%)	36 (97,2%)	14 (60,9%)	46 (76,7%)	27 (100%)	19 (57,6%)	$\chi^2_{\text{2yates}} = 11,06$ $p = 0,0009$	$\chi^2_{\text{2yates}} = 12,66$ $p = 0,004$	$\chi^2 = 0,83$ $p = 0,36$	$\chi^2 = 0,03$ $P = 0,87$	$\chi^2 = 0,06$ $p = 0,80$
Strona prawa	38 (63,3%)	29 (78,4%)	9 (39,1%)	25 (41,7%)	17 (63,0%)	8 (24,2%)	$\chi^2 = 9,41$ $p = 0,002$	$\chi^2 = 9,16$ $p = 0,002$	$\chi^2 = 5,65$ $p = 0,02$	$\chi^2 = 1,83$ $p = 0,17$	$\chi^2 = 1,42$ $p = 0,23$
Strona lewa	40 (66,6%)	26 (70,2%)	14 (60,9%)	33 (55%)	20 (74,1%)	13 (39,4%)	$\chi^2 = 0,56$ $p = 0,45$	$\chi^2 = 7,22$ $p = 0,007$	$\chi^2 = 1,71$ $p = 0,19$	$\chi^2 = 0,11$ $p = 0,73$	$\chi^2 = 2,50$ $p = 0,11$
Strona prawa i lewa	28 (46,7%)	19 (51,3%)	9 (39,1%)	13 (21,7%)	10 (37,0%)	3 (9,1%)	$\chi^2 = 0,85$ $p = 0,35$	$\chi^2_{\text{2yates}} = 5,29$ $p = 0,02$	$\chi^2 = 8,34$ $p = 0,003$	$\chi^2 = 1,29$ $p = 0,25$	$\chi^2_{\text{2yates}} = 5,59$ $p = 0,02$
Po stronie konfliktu z nerwem VII	41 (68,3%)	28 (75,7%)	13 (56,5%)	1 (1,6%)	1 (3,7%)	0	$\chi^2 = 2,4$ $p = 0,12$	n.s.	$\chi^2_{\text{2yates}} = 55,71$ $p = 0,00$	$\chi^2_{\text{2yates}} = 29,79$ $p = 0,00$	$\chi^2_{\text{2yates}} = 21,22$ $p = 0,00$

W grupie chorych przed 50. rokiem życia istotnym czynnikiem ryzyka HFS w modelu regresji logistycznej jednoczynnikowej, oprócz konfliktu naczyniowo-nerwowego, który występował u wszystkich chorych w tej kategorii wieku, na granicy istotności statystycznej była także mniejsza objętość PMR w obszarze badanych (test Walda: OR 0,4; 95% CI 0,16–1,04, $p = 0,045$).

Tabela 7

Stopień ucisku tętnicy na VLM u chorych z HFS i w grupie kontrolnej

Stopień ucisku	Chorzy z HFS – liczba (%)						Grupa kontrolna – liczba (%)					
	wszyscy (n = 60)		z NT (n = 37)		bez NT (n = 23)		wszyscy (n = 60)		z NT (n = 27)		bez NT (n = 33)	
	Strona		Strona		Strona		Strona		Strona		Strona	
	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L	P	L
0	22 36,6%	20 33,3%	8 21,6%	10 27%	14 60,8%	10 43,4%	35 58,3%	27 45%	10 37,0%	7 25,9%	25 75,0%	20 60,6%
1	24 40,0%	24 40,0%	16 43,2%	13 35,1%	8 34,7%	11 47,8%	16 26,6%	20 33,3%	8 29,6%	11 40,7%	8 24,2%	9 27,3%
2	11 18,3%	15 25%	10 27%	13 35,1%	1 4,3%	2 8,7%	8 13,3%	12 20,0%	8 29,6%	8 29,6%	0 0%	4 12,1%
3	3 5%	1 1,6%	3 8,1%	1 2,7%	0 0%	0 0%	1 1,6%	1 1,6%	1 3,7%	1 3,7%	0 0%	0 0%

Tabela 8

Częstość ucisku VLM przez określone tętnice u chorych z HFS i w grupie kontrolnej z obecnością lub bez obecności NT

Tętnica uciskająca na VLM	Chorzy z HFS – liczba (%)			Grupa kontrolna – liczba (%)		
	ucisk po stronie prawej lub lewej	ucisk po stronie prawej	ucisk po stronie lewej	ucisk po stronie prawej lub lewej	ucisk po stronie prawej	ucisk po stronie lewej
	n = 79	n = 38	n = 41	n = 58	n = 25	n = 33
tętnica mózdkowa tylna dolna	42 (53,1%)	20 (52,6%)	22 (53,6%)	30 (51,7%)	14 (56%)	16 (48,5%)
tętnica kręgową	29 (36,7%)	13 (34,2%)	16 (39,0%)	20 (34,4%)	10 (40%)	10 (33,3%)
tętnica kręgową i tętnica mózdkowa tylna dolna	7 (8,8%)	4 (10,5%)	3 (7,3%)	3 (5,1%)	1 (4,0%)	2 (6,1%)
tętnica niemożliwa do jednoznacznej identyfikacji	1 (1,3%)	1 (2,6%)	0 (0%)	5 (8,6%)	0 (0%)	5 (15,1%)

Tabela 9

Porównanie objętości PMR w obszarze badanym u chorych z HFS z obecnością i bez obecności NT

Chorzy z HFS	Objętość PMR w obszarze badanym w HFS (mm ³)	Objętość PMR w obszarze badanym w grupie kontrolnej (mm ³)	Znamienność statystyczna różnicy (test t-Studenta)
z NT	5500 ± 1300	5200 ± 1400	t = -0,8, p = 0,4
– w tym kobiety	5100 ± 1300	4500 ± 1300	t = 1,5, p = 0,15
– w tym mężczyźni	6500 ± 600	6100 ± 1100	t = 1,0, p = 0,3
bez NT	4800 ± 1200	5600 ± 1200	t = -2,5, p = 0,01
– w tym kobiety	4300 ± 1000	5300 ± 1200	t = -2,7, p = 0,009
– w tym mężczyźni	6000 ± 800	6500 ± 1000	t = -1,1, p = 0,3

4.4. Objawy towarzyszące

Ocenę występowania objawów towarzyszących skurczom mięśni w HFS przeprowadzono na podstawie badań 56 chorych za pomocą specjalnie w tym celu opracowanego kwestionariusza. Ponad 80% chorych zgłaszało występowanie co najmniej jednego, ruchowego lub pozaruchowego objawu towarzyszących HFS. Każdy z 11 objawów wymienionych w kwestionariuszu (łzawienie, podrażnienie oczu, światłowstręt, zaburzenia czucia na twarzy, ból lub dyskomfort, dyzartria, „klikli” uszne, niedosłuch, szczykościsk i bruksizm) odnotowano co najmniej raz. Jeden z pacjentów zgłosił 9 objawów, a 15 chorych od 4 do 7 objawów. U prawie połowy (45%) chorych występowały więcej niż 3 objawy. Najczęściej występującymi objawami towarzyszącymi były: łzawienie (44,5%), podrażnienie spojówek (39,3%), parestezje twarzy (26,8%) i „klikli” uszne (25%) (tab. 10). Spowodowane chorobą zaburzenia lub trudności widzenia były zgłaszane przez 34 (60,7%) chorych, znacznie częściej niż inne pojedyncze objawy.

Liczba objawów towarzyszących HFS nie korelowała z wiekiem chorych, czasem trwania choroby ani z obecnością konfliktu nerwowo-naczyniowego z nerwem VII, ale była istotnie statystycznie większa u chorych ze znacznym nasileniem HFS ocenianym w skali CGI > 4 ($\chi^2 = 7,82$, p = 0,005) oraz w skali 5-stopniowej ≥ 3 stopnia ($\chi^2 = 6,16$, p = 0,01). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w liczbie objawów towarzyszących między grupą chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej BTX-A (tab. 10).

Występowanie ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS w całej badanej grupie oraz w podgrupach chorych leczonych i nieleczonych BTX-A

Objawy towarzyszące	Chorzy z HFS			Znamiennosc statystyczna (test χ^2) (leczeni vs nieleczeni)
	wszyscy n = 56	dotychczas nieleczeni BTX-A n = 22	wcześniej leczeni BTX-A n = 34	
Ból twarzy lub dyskomfort	9 (16,1%)	4 (18%)	5 (15%)	n.s.
Dyzartria	12 (21,4%)	6 (27%)	6 (18%)	n.s.
Ślinotok	9 (16,1%)	5 (23%)	4 (12%)	n.s.
Parestezje twarzy	15 (26,8%)	4 (18%)	11 (32%)	n.s.
Bruksizm	1 (1,8%)	1 (4,5%)	0	n.s.
Szczękościsk	8 (14,3%)	5 (23%)	3 (9%)	n.s.
Fotofobia	12 (21,4%)	6 (27%)	6 (18%)	n.s.
Łzawienie	25 (44,6%)	8 (36%)	17 (50%)	n.s.
Podrażnienie spojówek	22 (39,3%)	9 (41%)	13 (38%)	n.s.
Niedosluch	12 (21,4%)	7 (32%)	5 (15%)	n.s.
„Kliki” uszne	14 (25%)	5 (23%)	9 (26%)	n.s.

4.5. Drżenie kończyn górnych

Kliniczną i aparaturową ocenę występowania drżenia przeprowadzono u 47 kolejnych chorych z HFS i u 48 osób zdrowych dobranych pod względem płci i wieku (± 2 lata). Badani chorzy i osoby z grupy kontrolnej nie różnili się pod względem wieku ($58,6 \pm 10,7$ roku vs $58,7 \pm 10,5$ roku) i płci (59,5% vs 58,3% kobiet).

Występowanie drżenia w badaniu neurologicznym stwierdzono u 19 (40%) chorych z HFS i u 5 (10,4%) osób zdrowych ($\chi^2 = 9,43$, $p = 0,002$). Obecność obserwowanego kliniczne drżenia potwierdzono dwiema obiektywnymi metodami aparaturowymi – akcelerometrią i EMG, u 18 spośród 19 chorych oraz u 5 osób z grupy kontrolnej. U jednego chorego z drżeniem spoczynkowym, pozycyjnym i kinetycznym o zmiennej częstotliwości i amplitudzie rozpoznano drżenie psychogenne. ET rozpoznano u 2 (4,2%) chorych z dodatnim wywiadem rodzinnym występowania drżenia. Częstotliwość drżenia pozycyjnego i kinetycznego w obu przypadkach mieściła się w przedziałach odpowiednio 5,9–9,0 Hz i 7,3–9,0 Hz i ulegała redukcji o mniej niż 1 Hz w teście obciążenia. U pozostałych 16 chorych występowało drżenie pozycyjne i kinetyczne obu kończyn górnych. W grupie kontrolnej obserwowano tylko drżenie pozycyjne. U żadnego chorego ani żadnej osoby z grupy kontrolnej nie stwierdzono występowania drżenia spoczynkowego. Charakterystykę kliniczną i opis parametrów drżenia w ocenie akcelerometrycznej i elektromiograficznej u wszystkich 19 chorych, u których stwierdzono występowanie drżenia, przedstawia tabela 11.

Średnie częstotliwości drżenia pozycyjnego i kinetycznego u chorych w ocenie akcelerometrycznej wynosiły odpowiednio: $8,1 \pm 1,1$ Hz i $7,5 \pm 2,1$ Hz. Średnia częstotliwość drżenia pozycyjnego w grupie kontrolnej wynosiła $8,8 \pm 2,8$ Hz. Test obciążenia ujawnił drżenie typu EPT w obu kończynach górnych u 3 chorych (średnia częstotliwość 9,2 Hz, średnia redukcja częstotliwości $3,2 \pm 2,0$) i drżenie typu ET-L w obu kończynach górnych u 7 chorych (średnia częstotliwość $8,0 \pm 2,8$ Hz, średnia redukcja częstotliwości 0,1 Hz). U 6 chorych zidentyfikowano odmienny typ drżenia w prawej i lewej kończynie górnej (tab. 11). U wszystkich osób z grupy kontrolnej na podstawie testu obciążenia rozpoznano drżenie typu EPT (średnia redukcja częstotliwości $3,61 \pm 2,85$ Hz).

Dominację synchronicznego skurczu mięśni zginaczy i prostowników nadgarstka w czasie drżenia w ocenie EMG stwierdzono w obu kończynach górnych u 14 chorych (u 5 chorych z drżeniem typu ET-L, u jednego chorego z drżeniem typu EPT oraz u 6 chorych z mieszanym typem drżenia). Dominację asynchronicznego skurczu tych mięśni stwierdzono tylko u dwóch chorych (u jednego chorego z drżeniem typu EPT i u jednego chorego z mieszanym typem drżenia). U dwóch chorych (jeden chory z drżeniem typu ET-L, a drugi z drżeniem typu EPT w obu kończynach górnych) zarejestrowano mieszany wzorzec skurczu, synchroniczny w jednej kończynie górnej i asynchroniczny w drugiej. Dominujący synchroniczny skurcz mięśni wykryto u wszystkich osób z grupy kontrolnej i wszystkich chorych z ET. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy typem drżenia a synchronicznością skurczów mięśni agonistycznych i antagonistycznych.

W klinicznej ocenie drżenia u prawie wszystkich chorych z HFS i u wszystkich osób w grupie kontrolnej nasilenie drżenia zostało zakwalifikowane jako stopień I (niewielkie, ledwo zauważalne drżenie). Średnie amplitudy drżenia w ocenie akcelerometrycznej u chorych z ET, z drżeniem typu drżenia samoistnego i z drżeniem typu drżenia fizjologicznego były stosunkowo niewielkie i nie różniły się między sobą ($0,008 \pm 0,004$ cm/s² vs $0,006 \pm 0,003$ cm/s² vs $0,007 \pm 0,003$ cm/s²), jak również w porównaniu z grupą kontrolną ($0,008 \pm 0,003$ cm/s²) (tab. 11). 7 chorych nie pamiętało początku wystąpienia drżenia, 8 (44,4%) chorych zgłaszało wystąpienie drżenia w tym samym roku co HFS, u 2 chorych drżenie poprzedzało wystąpienie HFS (o 3 i 15 lat) i u 2 chorych drżenie ujawniło się po zachorowaniu na HFS (1 i 3 lata). Wystąpienie drżenia nie zależało od czasu trwania HFS (średni czas trwania HFS u osób z drżeniem wynosił $8,5 \pm 5,1$ roku, a u chorych bez drżenia $9,7 \pm 6,0$ lat) ani nie korelowało z wiekiem chorych (średni wiek chorych z drżeniem $58,0 \pm 10,6$ roku, średni wiek chorych bez drżenia $60,8 \pm 10,7$ roku). Drżenie częściej występowało u chorych z większym nasileniem HFS (> 4 w skali CGI i powyżej 3. stopnia w skali 5-stopniowej). Obecność tak nasilonego HFS stwierdzono u 17 (88,5%) chorych z drżeniem kończyn górnych i tylko u 2 (11,8%) chorych bez drżenia. Zależność między nasileniem HFS a występowaniem drżenia była znamienna statystycznie, zarówno przy ocenie skalą CGI ($\chi^2 = 14,5$, $p = 0,0001$), jak i skalą 5-stopniową nasilenia HFS ($\chi^2 = 9,85$, $p = 0,002$). Nie stwierdzono zależności między stroną HFS a drżeniem; prawostronny HFS obserwowano u 10 (52,6%) chorych z drżeniem oraz u 15 (53,6%) chorych bez drżenia. Nie stwierdzono również związku między drżeniem a obecnością konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII.

Charakterystyka drżenia u chorych z HFS

Tabela 11

Lp.	Wiek (lata)	Nasilenie HFS (CGI)	Czas trwania HFS (lata)	Czas trwania drżenia (lata)	Obecność NT	Ręka prawa – parametry i typ drżenia					Ręka lewa – parametry i typ drżenia					
						Nasilenie (TRS)	Amplituda maks./śred. (cm/s ²)	Częstotliwość bez obciążenia (Hz)	Częstotliwość z obciążeniem (Hz)	Typ drżenia	Nasilenie (TRS)	Amplituda maks./średnia (cm/s ²)	Częstotliwość bez obciążenia (Hz)	Częstotliwość z obciążeniem (Hz)	Typ drżenia	Dominujący wzorzec skurczu mięśni antagonistycznych
1	66	5	4	4	(+)	1	0,0479/ 0,0087	8,3	7,7	ET-L	1	0,0349/ 0,0072	7,1	2,1	EPT	A
2	64	4	7	*	(+)	1	0,0293/ 0,0053	9,8	9,7	ET-L	1	0,0278/ 0,0056	10,1	10,0	ET-L	S
3	36	5	4	*	(-)	1	0,0666/ 0,0115	8,5	8,8	EPT	1	0,0334/ 0,0055	8,8	7,4	EPT	A
4	54	5	7	*	(+)	2	0,1213/ 0,0105	8,3	7,1	EPT	1	0,0515/ 0,0081	7,6	3,9	EPT	S
5	48	4	10	10	(-)	1	0,0046/ 0,0013	12,6	11,7	ET-L	1	0,0046/ 0,0014	12,3	11,3	ET-L	A/S
6	64	5	2	2	(+)	1	0,0253/ 0,0032	6,8	3,2	EPT	1	0,0158/ 0,0035	12,5	7,0	EPT	A/S
7	45	4	3	*	(-)	1	0,0036/ 0,0009	6,9	9,2	ET-L	1	0,0037/ 0,0009	6,9	10,5	ET-L	S
8	55	6	7	7	(+)	1	0,0599/ 0,0104	8,1	7,3	ET-L	1	0,0665/ 0,0100	7,9	7,7	ET-L	S

9	58	5	5	5	(-)	1	0,0766/ 0,0110	7,9	7,8	ET-L	1	0,0785/ 0,0094	8,6	7,4	EPT	S
10	73	6	2	2	(+)	1	0,0049/ 0,0007	7,3	3,1	EPT	1	0,0041/ 0,0007	8,0	7,7	ET-L	S
11	64	6	7	4	(+)	1	0,0062/ 0,0012	8,1	7,7	ET-L	1	0,0054/ 0,0012	5,4	5,4	ET-L	S
12	49	4	18	*	(+)	1	0,0392/ 0,0079	9,7	6,3	EPT	1	0,0316/ 0,0065	7,1	7,6	ET-L	S
13	68	5	7	10	(+)	1	0,1099/ 0,0060	9,0	9,0	ET	1	0,0777/ 0,0137	7,3	7,3	ET	S
14	77	5	5	*	(+)	1	0,0047/ 0,0011	3,7	3,4	ET-L	1	0,0779/ 0,0053	3,6	3,5	ET-L	S
15	45	4	21	36	(+)	1	0,0230/ 0,0044	6,8	6,7	ET	1	0,0241/ 0,0046	5,9	5,5	ET	S
16	43	5	3	*	(-)	1	0,1457/ 0,0074	7,5	6,7	ET-L	1	0,0496/ 0,0086	5,9	5,8	ET-L	S
17	68	5	6	6	(+)	1	0,1164/ 0,0202	10,6	9,5	EPT	1	0,0767/ 0,0127	10,0	12,8	ET-L	S
18	55	4	2	3	(-)	2	0,1455/ 0,0182	8,2	5,9	EPT	2	0,0669/ 0,0100	6,3	6,8	ET-L	S
19	56	5	7	7	(+)	1	-	-	-	PT	1	-	-	-	PT	-

A – asynchroniczny skurcz mięśni antagonistycznych, ET – drżenie samoistne, ET-L – drżenie typu drżenia samoistnego, EPT – drżenie typu nasilonego drżenia fizjologicznego, NT – naciśnienie tętnicze, PT – drżenie psychogenne, S – synchroniczny skurcz mięśni antagonistycznych, TRS – skala nasilenia drżenia, * – chory nieświadomy występowania drżenia

4.6. Zaburzenia słuchu

57 spośród 126 (45,2%) chorych z HFS zarejestrowanych w elektronicznej bazie danych zgłaszało zaburzenia słuchu. 40 (31,7%) chorych skarżyło się na niedosłuch, 38 (30,2%) na „klik” uszny i 9 (7,1%) na szum uszny po stronie HFS. Skargi na zaburzenia słuchu zmiennie częściej występowały u chorych z nasilonymi objawami HFS, ocenianymi w skali CGI ≥ 4 ($\chi^2 = 4,80$, $p = 0,028$) lub w skali 5-stopniowej nasilenia HFS na stopień 4. i 5. ($\chi^2 = 6,15$, $p = 0,01$), ale nie miały związku z wiekiem chorych, czasem trwania choroby, występowaniem konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII czy z nerwem VIII (tab. 12).

Dokładniejszej ocenie słuchu poddano 40 kolejnych chorych z HFS leczonych BTX-A w czwartym kwartale 2009 roku. Grupa ta nie różniła się od wszystkich 126 pacjentów pod względem płci (65% vs 66% kobiet), wieku ($58,7 \pm 7,5$ vs $62,2 \pm 10,8$ roku), czasu trwania HFS ($9,2 \pm 6,9$ vs $9,4 \pm 10,6$ roku), wieku początku choroby ($50,7 \pm 10,4$ vs $53,6 \pm 11,2$ roku) i występowania konfliktu naczyniowego z nerwem VII (70,0% vs 83,0%) i nerwem VIII (35,0% vs 43,4%). 20 z tych 40 osób zgłaszało w wywiadzie zaburzenia słuchowe. Chorzy z zaburzeniami słuchowymi w wywiadzie i bez tych zaburzeń nie różnili się istotnie między sobą pod względem wieku ($59,0 \pm 9,0$ lat i $57,5 \pm 9,3$ roku), czasu trwania HFS ($10,6 \pm 6,9$ i $7,8 \pm 6,8$ roku), wieku początku objawów ($49,6 \pm 10,9$ i $51,7 \pm 10,2$ roku), nasilenia objawów HFS w skali CGI ($5,0 \pm 0,9$ i $5,1 \pm 1,2$) i w skali 5-stopniowej nasilenia HFS ($3,0 \pm 0,9$ i $3,1 \pm 1,2$), a także w częstotliwości występowania konfliktu naczyniowo-nerwowego, w którym uczestniczył nerw VII (80% vs 60%) lub nerw VIII (44% vs 30%).

Tabela 12

Charakterystyka pacjentów z HFS, z występowaniem i bez towarzyszących subiektywnych objawów słuchowych

	Chorzy z HFS – liczba (%)			Statystyczna istotność różnicy (p) 2 vs 3
	Wszyscy n = 126 (100%)	Z zaburzeniami słuchu n = 61 (48,4%)	Bez zaburzeń słuchu n = 65 (51,6%)	
Kolumna	1	2	3	4
Wiek (lata \pm SD)	62,2 \pm 10,8	62,9 \pm 11,6	61,5 \pm 10,0	0,48*
Czas trwania HFS (lata \pm SD)	9,4 \pm 10,6	10,5 \pm 13,7	8,4 \pm 6,5	0,29*
Wiek początku zachorowania (lata \pm SD)	53,6 \pm 11,2	54,1 \pm 12,0	53,2 \pm 10,5	0,71*
Występowanie konfliktu z nerwem VII (%)	93/112 (83,0%)	47/54 (87,0%)	46/58 (79,3%)	0,27**
Występowanie konfliktu z nerwem VIII (%)	36/81 (44,4%)	23/45 (51,1%)	13/36 (36,1%)	0,14**
Modelowanie pnia mózgu przez naczynie krwionośne	71 (56,3%)	34 (55,7%)	37 (56,9%)	0,89**
Choroby towarzyszące:				
– NT	74 (58,7%)	38 (62,3%)	36 (55,4%)	0,45**
– choroba niedokrwienna serca	13 (10,3%)	7 (11,5%)	6 (9,2%)	0,67**
– cukrzyca	2 (1,6%)	2 (3,3%)	0	–

* Test t-Studenta; ** Test χ^2

Niewielki niedosłuch, głównie typu odbiorczego, w badaniu audiometrycznym stwierdzono u 90% chorych z HFS (średnio 30 dB, zakres 10–70 dB) i u 87,5% osób z grupy kontrolnej (średnio 30 dB, zakres 10–50 dB), co mieści się w normie dla wieku. Nie stwierdzono różnicy w występowaniu tego niedosłuchu w grupie osób ze skargami i bez skarg na zaburzenia słuchu.

W audiometrycznej ocenie poziomu szumu jego obecność stwierdzono u 14 (70%) osób zgłaszających objawy słuchowe i nie stwierdzono u żadnej osoby z grupy kontrolnej.

Prawidłowy typ tympanogramu (typ A) zarejestrowano u ponad 95% osób z grupy kontrolnej i u ponad 80% chorych z HFS, zarówno w podgrupie ze skargami, jak i bez skarg na zaburzenia słuchowe. U 6 chorych stwierdzono nieprawidłowy tympanogram typu C świadczący o dysfunkcji trąbki słuchowej i tylko u jednego chorego nieprawidłowy tympanogram typu B.

Badając odruch strzemiączkowy, stwierdzono jego nieobecność u około 50% chorych skarżących się na obecność zaburzeń słuchowych w wywiadzie przy stymulacji ipsilateralnej i kontralateralnej w uchu po stronie HFS i przy stymulacji kontralateralnej po stronie wolnej od HFS. W przypadku stymulacji ipsilateralnej po stronie wolnej od HFS nieobecność odruchu stwierdzono tylko u 10% chorych. U osób bez skarg na zaburzenia słuchu brak odruchu występował podobnie jak w grupie kontrolnej, tzn. u 5% przy stymulacji ipsilateralnej oraz u 25% po stronie HFS i 65% po stronie przeciwnej przy stymulacji kontralateralnej. W grupie kontrolnej nieobecność odruchu strzemiączkowego kontralateralnego stwierdzono u około 40%, a ipsilateralnego u około 6% badanych. Różnica między grupą kontrolną a badaną w zakresie ipsilateralnego odruchu strzemiączkowego jest znamienna statystycznie ($\chi^2 = 4,69$, $p = 0,03$). Nie stwierdzono korelacji między zniesieniem odruchu strzemiączkowego po stronie HFS przy stymulacji tego ucha a nasileniem HFS oraz występowaniem konfliktu z nerwem VII i VIII. Dokładne dane dotyczące skarg na zaburzenia słuchowe i wyników badania audiometrycznego, tympanometrycznego i oceny odruchu strzemiączkowego u chorych z HFS przed leczeniem i po leczeniu BTX-A przedstawiono w tabeli 13.

Wyniki audiometrii i oceny odruchu strzemiączkowego u pacjentów z HFS ze skargami na zaburzenia słuchu i bez takich skarg

Rodzaj badania	Chorzy z HFS						Znamienność statystyczna (test X^2) (p)					
	przed leczeniem BTX-A			Po leczeniu BTX-A								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Niedosłuch w wywiadzie	19 (95%)	0	19 (47,5%)	6 (30%)	0	6 (15%)	0	$X^2 = 15,36$ $p = 0,00$	n.s.	n.s.	n.s.	$X^2 = 15,36$ $p = 0,00$
Obecność kliku w wywiadzie	9 (45%)	0	9 (22,5%)	5 (25%)	0	5 (12,5%)	0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Obecność szumu usznego w wywiadzie	9 (45%)	0	9 (22,5%)	3 (15%)	0	3 (12,5%)	0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Typy tympanometrii												
typ A	16 (80%)	17 (85%)	33 (82,5%)	16 (80%)	18 (90%)	34 (85%)	23 (95,8%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
typ B	1 (5%)	0	1 (2,5%)	1 (5%)	0	1 (2,5%)	0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
typ C	3 (15%)	3 (15%)	6 (15%)	3 (15%)	2 (10%)	5 (12,5%)	1 (4,2%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Niedosłuch w badaniu audiometrycznym	18 (90%)	18 (90%)	36 (90%)	18 (90%)	18 (90%)	36 (90%)	21(87,5%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Typ niedosłuchu – odbiorczy – mieszany	17 (85%) 1 (5%)	18 (90%) 0	35 (87,5%) 1 (5%)	17 (85%) 1 (5%)	18 (90%) 0	35 (87,5%) 1 (5%)	21 (87,5%) 0	n.s. n.s.	n.s. n.s.	n.s. n.s.	n.s. n.s.	n.s. n.s.
Zniesiony odruch strzemiączkowy po stronie HFS przy stymulacji tego ucha	9 (45%)	1 (5%)	10 (25%)	10 (50%)	5 (25%)	15 (37,5%)	3 (6,25%)	n.s.	$\chi^2 = 4,69$ $p = 0,038$	$\chi^2 = 5,68$ $p = 0,02$	$\chi^2 = 6,53$ $p = 0,01$	n.s.
Zniesiony odruch strzemiączkowy po stronie HFS przy stymulacji ucha strony przeciwnej	10 (50%)	5 (25%)	15 (37,5%)	14 (70%)	8 (40%)	22 (55%)	19 (39,6%)	n.s.	n.s.	$\chi^2 = 0,49$ $p = 0,48$	n.s.	n.s.
Zniesiony odruch strzemiączkowy po stronie przeciwnej do HFS przy stymulacji tego ucha	2 (10%)	1 (5%)	3 (7,5%)	2 (10%)	3 (15%)	5 (12,5%)	3 (6,25%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Zniesiony odruch strzemiączkowy po stronie przeciwnej do HFS przy stymulacji ucha po stronie HFS	12 (60%)	13 (65%)	25 (62,5%)	12 (60%)	6 (30%)	18 (45%)	19 (39,6%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Detekcja szumu usznego w badaniu audiometrycznym	14 (70%)	0	14 (35%)	12 (60%)	2 (10%)	14 (35%)	0	n.s.	$\chi^2 = 21,52$ $p = 0,00$	$\chi^2 = 16,89$ $p = 0,00$	$\chi^2 = 21,54$ $p = 0,00$	n.s.

Wykonując badanie SPW u 20 chorych ze skargami na zaburzenia słuchowe po stronie HFS, w 5 przypadkach uzyskano zapis z artefaktami uniemożliwiający jego analizę, a w 6 zapis nieprawidłowy. Po stronie wolnej od skurczu mięśni zapis z artefaktami wystąpił u 3 chorych i nieprawidłowy u dalszych 6, podobnie jak po stronie HFS. Stwierdzane nieprawidłowości, takie jak wydłużenie latencji, brak określonych załamek czy wydłużenie odległości między załamekami, dotyczyły różnych załamek lub odległości między nimi i występowały u pojedynczych osób. Analizując występowanie tych zaburzeń, nie zidentyfikowano częściej występujących lub bardziej charakterystycznych nieprawidłowości. Nie stwierdzono także żadnych relacji między występowaniem nieprawidłowości w SPW a konfliktem z nerwem VIII i zniesieniem odruchu strzemiączkowego.

4.7. Nasilenie objawów depresyjnych i ocena jakości życia

Do badania zakwalifikowano 85 chorych (średni wiek $60,8 \pm 10,3$ roku), w tym 58 (69%) kobiet, których średni wiek początku choroby wynosił $53,2 \pm 12,6$ roku, a średni czas trwania choroby $7,1 \pm 5,1$ roku. Nasilenie HFS wynosiło $5,3 \pm 1,1$ punktu w skali CGI i $2,1 \pm 1,1$ punktu w skali 5-stopniowej nasilenia HFS. Większość chorych według skali 5-stopniowej miało nasilenie w stopniu 3 (55,3%) lub 2 (22,3%). Nasilenie w stopniu 4 (maksymalnym) stwierdzono u 15,3% chorych, a stopniu 1 (minimalnym) u 7% chorych.

Spośród 85 chorych, u których wykonano ocenę nasilenia objawów depresyjnych za pomocą BDI, 43 (50,6%) chorych uzyskało od 0 do 9 punktów (norma), 20 (23,5%) chorych od 10 do 19 punktów (niewielkie nasilenie objawów depresyjnych), 11 (12,9%) chorych od 20 do 30 punktów (średnie nasilenie objawów depresyjnych) i 11 (12,9%) chorych powyżej 30 punktów (duże nasilenie objawów depresyjnych). Wynik BDI nie korelował z wiekiem, płcią, wiekiem początku zachorowania ani z czasem trwania choroby; korelował natomiast z wynikami skal oceny nasilenia HFS: CGI ($r = 0,32$, $p = 0,003$) i skalą 5-stopniową ($r = 0,35$, $p = 0,001$).

Rozpoznanie depresji na podstawie oceny konsultującego lekarza psychiatry lub aktualnego przyjmowania leków antydepresyjnych postawiono u 17 (20%) chorych.

Średni wynik ogólnej oceny, czyli sumy punktów wszystkich podskal, uzyskanych przez chorych w kwestionariuszu jakości życia HFS-36, wyniósł $47,0 \pm 30,9$ punktu na 140 punktów możliwych do uzyskania. Średnie liczby punktów w ocenianych określonych zakresy jakości życia podskalach tego kwestionariusza były następujące: mobilność: $5,45 \pm 4,9$ (maks. 20 punktów); aktywność dnia codziennego: $5,7 \pm 4,4$ (maks. 16 punktów); samopoczucie emocjonalne: $9,1 \pm 7,3$ (maks. 28 punktów); odczucie związanego z chorobą napiętnowania: $9,2 \pm 5,9$ (maks. 20 punktów); wsparcie społeczne $2,6 \pm 3,0$ (maks. 12 punktów); zaburzenia funkcji poznawczych: $4,7 \pm 3,6$ (maks. 12 punktów); dyskomfort fizyczny: $7,9 \pm 4,9$ (maks. 16 punktów); zaburzenia komunikacji społecznej: $2,2 \pm 2,8$ (maks. 16 punktów).

Tabela 14

Współczynniki korelacji między oceną ogólną i w podskalach jakości życia za pomocą HFS-36 a parametrami oceny klinicznej choroby

Cechy kliniczne HFS	Wyniki podskal								Wynik ogólny (suma punktów w podskalach)
	Mobilność	Aktywność dnia codziennego	Samopoczucie emocjonalne	Odczucie napiętnowania	Wsparcie społeczne	Zaburzenia funkcji poznawczych	Dyskomfort fizyczny	Zaburzenia komunikacji	
Wiek	n.s.	n.s.	n.s.	$r = -0,23$ $p = 0,03$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Płeć	n.s.	n.s.	n.s.	Kobiety: $t = 2,3$ $p = 0,02$ Mężczyźni: n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
CGI	n.s.	$r = 0,26$ $p = 0,016$	$r = 0,25$ $p = 0,02$	n.s.	$r = 0,25$ $p = 0,02$	$r = 0,27$ $p = 0,01$	n.s.	n.s.	$r = 0,28$ $p = 0,009$
Skala 5-stopniowa nasilenia objawów HFS	$r = 0,25$ $p = 0,02$	$r = 0,34$ $p = 0,001$	$r = 0,32$ $p = 0,003$	$r = 0,29$ $p = 0,007$	$r = 0,30$ $p = 0,005$	$r = 0,37$ $p = 0,001$	$r = 0,33$ $p = 0,002$	$r = 0,31$ $p = 0,003$	$r = 0,37$ $p = 0,0000$
Strona twarzy	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Liczba objawów towarzyszących	n.s.	$r = 0,30$ $p = 0,006$	$r = 0,32$ $p = 0,003$	$r = 0,21$ $p = 0,05$	$r = 0,29$ $p = 0,008$	$r = 0,36$ $p = 0,001$	$r = -0,45$ $p = 0,00$	$r = 0,35$ $p = 0,001$	$r = -0,37$ $p = 0,001$
Czas trwania choroby	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
BDI	$r = 0,33$ $p = 0,002$	$r = 0,38$ $p = 0,0000$	$r = 0,56$ $p = 0,0000$	$r = 0,47$ $p = 0,0000$	$r = 0,47$ $p = 0,0000$	$r = 0,52$ $p = 0,0000$	$r = 0,53$ $p = 0,0000$	$r = 0,41$ $p = 0,0000$	$r = 0,56$ $p = 0,0000$
Wiek początku choroby	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Nasilenie objawów w kwestionariuszu HFS-36 korelowało z nasileniem objawów choroby w skali CGI ($r = 0,28$, $p = 0,009$) i w skali 5-stopniowej nasilenia HFS ($r = 0,37$, $p = 0,002$), a także z liczbą objawów towarzyszących HFS ($r = 0,37$, $p = 0,001$), a najsilniej z nasileniem objawów depresji w BDI ($r = 0,56$, $p = 0,0000$), natomiast nie było zależne od wieku, czasu trwania choroby i wieku zachorowania. Kobiety w porównaniu z mężczyznami znamienne gorzej wypadły w podskali oceniającej odczucie napiętnowania związanego z chorobą ($\chi^2 = 2,3$, $p = 0,04$) (tab. 14).

Jakość życia w ocenie wielu podskal kwestionariusza HFS-36 w znacznym stopniu pogarszał występujący u 20% chorych towarzyszący HFS ból lub dyskomfort i zgłaszany przez 15,3% chorych szczykościsk. Inne objawy, takie jak: trudności lub zaburzenia widzenia, drętwienie, fotofobia, niedosłuch i „klikli” uszne, istotnie pogarszały jakość życia w zakresie pojedynczych podskal, takich jak dyskomfort fizyczny czy zaburzenia komunikacji. Pozostałe objawy towarzyszące (dysartria, ślinotok, bruksizm, łzawienie i podrażnienie spojówek) nie miały istotnego wpływu na odczucie jakości życia (tab. 18).

4.8. Skuteczność leczenia toksyną botulinową

Skuteczność leczenia BTX-A oceniano dwuetapowo. W pierwszym etapie dokonano analizy wyników postępowania u 103 ze 126 chorych, którzy byli leczeni w ramach programu terapeutycznego w latach 2004–2010. Oceny tej dokonano na podstawie porównania wyniku skali CGI przed iniekcją oraz po 2 i 12 tygodniach od pierwszej iniekcji BTX-A. W ocenie po 2 tygodniach wynik w skali CGI zmniejszył się u każdego chorego o co najmniej jeden punkt. Średnia liczba punktów w skali CGI u analizowanych 103 chorych, wynosząca przed iniekcją BTX-A $5,1 \pm 1,4$ punktu, po leczeniu zmniejszyła się do $2,1 \pm 1,2$ punktu ($p = 0,0000$).

Dokładniejszą analizę skuteczności leczenia BTX-A za pomocą dwóch skal oceny nasilenia HFS (CGI i 5-stopniowa) oraz 5-stopniowej skali poprawy klinicznej przeprowadzono wśród 56 chorych, u których oceniano także wpływ BTX-A na objawy towarzyszące HFS. Wszyscy włączeni do tego badania chorzy zgłosili się na dwie wizyty kontrolne, po 2 i 12 tygodniach od iniekcji BTX-A. Po drugim tygodniu u wszystkich chorych stwierdzono znaczną poprawę w zakresie objawów HFS. Średni wynik CGI zmniejszył się z $4,8 \pm 1,0$ (przed iniekcją) do $1,5 \pm 0,8$ (po 2 tygodniach od iniekcji) ($t = 19,4$, $p = 0,0000$), a średni wynik w skali 5-stopniowej z $2,6 \pm 0,8$ do $1,5 \pm 0,5$ ($t = 14,0$, $p = 0,0000$). Niemal całkowite ustąpienie objawów (duża poprawa) odnotowano u 35 (62,5%) chorych, średnią poprawę terapeutyczną ($> 50\%$ poprawy) u 10 (17,8%) chorych, średnią poprawę terapeutyczną ($< 50\%$ poprawy) u 8 (14,3%) chorych, a niewielką poprawę u 3 (5,4%) chorych. Istotną poprawę chorzy stwierdzali już w $7,0 \pm 5,5$ dniu (zakres 1–14 dni) po iniekcji BTX-A. Jedenastu (19%) chorych zgłaszało objawy niepożądane o niewielkim nasileniu, takie jak przemijające osłabienie mięśni twarzy (5 chorych), podwójne widzenie (3 chorych) czy zespół suchego oka (3 chorych). U żadnego z chorych objawy niepożądane nie były tak nasilone, by wymagało to zakończenia leczenia.

Leczenie BTX-A powodowało znaczną poprawę nie tylko w zakresie skurczów mięśni twarzy, lecz również w zakresie towarzyszących im dolegliwości (tab. 15).

Tabela 15

Występowanie ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS przed leczeniem, 2 i 12 tygodni po leczeniu BTX-A, w grupie dotychczas nieleczonych BTX-A, w grupie poprzednio leczonych BTX-A oraz w całej grupie chorych

Objawy towarzyszące	Grupa chorych dotychczas nieleczonych BTX-A (n = 22)			Grupa chorych poprzednio leczonych BTX-A (n = 34)			Cała grupa chorych			Znamiennność statystyczna (test χ^2) (p)		
	Przed iniekcją BTX-A [n (%)]	2 tyg. po iniekcji BTX-A [n (%)]	12 tyg. po iniekcji BTX-A [n (%)]	Przed iniekcją BTX-A [n (%)]	2 tyg. po iniekcji BTX-A [n (%)]	12 tyg. po iniekcji BTX-A [n (%)]	Przed iniekcją BTX-A [n (%)]	2 tyg. po iniekcji BTX-A [n (%)]	12 tyg. po iniekcji BTX-A [n (%)]	1 vs 4	7 vs 8	7 vs 9
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ból twarzy (dyskomfort)	4 (18%)	0	2 (9%)	5 (15%)	0	2 (6%)	9 (16,1%)	0	4 (7,1%)	n.s.	$\chi^2 = 7,7$ $p = 0,0018$	n.s.
Dyzartria	6 (27%)	1 (4%)	2 (9%)	6 (18%)	1 (3%)	2 (6%)	12 (21,4%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)	n.s.	$\chi^2 = 6,6$ $p = 0,01$	n.s. ($\chi^2 = 3,57$ $p = 0,058$)
Ślinotok	5 (23%)	0	2 (9%)	4 (12%)	2 (6%)	2 (6%)	9 (16,1%)	2 (3,6%)	4 (7,1%)	n.s.	n.s. ($\chi^2 = 3,6$ $p = 0,056$)	n.s.
Parestezje twarzy	4 (18%)	1 (4%)	1 (4%)	11 (32%)	0	6 (18%)	15 (26,8%)	1 (1,8%)	7 (12,5%)	n.s.	$\chi^2 = 12,3$ $p = 0,0004$	n.s. ($\chi^2 = 3,62$ $p = 0,057$)
Bruksizm	1 (4,5%)	0	0	0	0	0	1 (1,8%)	0	0	n.s.	n.s.	n.s.
Szczękościsk	5 (23%)	0	2 (9%)	3 (9%)	1 (3%)	0	8 (14,3%)	1 (1,8%)	2 (3,6%)	n.s.	$\chi^2 = 4,3$ $p = 0,03$	n.s.
Fotofobia	6 (27%)	1 (4%)	4 (18%)	6 (18%)	1 (3%)	4 (12%)	12 (21,4%)	2 (3,6%)	8 (14,3%)	n.s.	$\chi^2 = 6,6$ $p = 0,01$	n.s.
Łzawienie	8 (36%)	3 (14%)	3 (14%)	17 (50%)	3 (9%)	10 (29%)	25 (44,6%)	6 (10,7%)	14 (25,0%)	n.s.	$\chi^2 = 14,4$ $p = 0,0001$	$\chi^2 = 3,9$ $p = 0,04$
Podrażnienie spojówek	9 (41%)	2 (9%)	3 (14%)	13 (38%)	3 (9%)	8 (24%)	22 (39,3%)	5 (8,9%)	11 (19,6%)	n.s.	$\chi^2 = 12,4$ $p = 0,0004$	$\chi^2 = 4,3$ $p = 0,03$
Niedosłuch	7 (32%)	2 (9%)	4 (18%)	5 (15%)	4 (12%)	5 (15%)	12 (21,4%)	6 (10,7%)	9 (16,1%)	n.s.	n.s.	n.s.
„Kliki” uszne	5 (23%)	0	0	9 (26%)	2 (6%)	2 (6%)	14 (25,0%)	2 (3,6%)	2 (3,6%)	n.s.	$\chi^2 = 8,8$ $p = 0,003$	$\chi^2 = 8,82$ $p = 0,003$

Dwa tygodnie po wstrzyknięciu BTX-A liczba chorych zgłaszających ruchowe i pozaruchowe objawy towarzyszące znacznie się zmniejszyła. 75% chorych nie podawało żadnych objawów, 20% chorych zgłaszało jeden lub 2 objawy, a tylko u 5 odnotowano 3 objawy. U 6 (10,7%) chorych utrzymywało się łzawienie, u 5 (8,9%) podrażnienie spojówek oczu, u jednego (1,8%) parestezje twarzy i u 2 (3,6%) nadal występowały „kliknięcia” uszne. Zmniejszenie liczby zgłaszanych objawów towarzyszących było statystycznie istotne w przypadku wszystkich objawów z wyjątkiem tych, które występowały rzadko, tzn. niedosłuchu, bruksizmu i ślinotoku. Liczba skarg na spowodowane chorobą zaburzenia widzenia również znacząco się zmniejszyła, były zgłaszane tylko przez 2 (3,6%) chorych.

Trzy miesiące po iniekcji BTX-A u 9 z 56 chorych nadal utrzymywała się znaczna poprawa i nie wymagali oni kolejnego podania leku. Wszystkie zgłaszane na drugiej wizycie objawy niepożądane po leczeniu BTX-A całkowicie ustąpiły. Liczba podawanych ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS ponownie wzrosła. U prawie 57% chorych występował co najmniej jeden objaw. Maksymalna liczba objawów wynosiła 6 i została zgłoszona przez jednego chorego. 40% chorych podawało występowanie jednego lub 2 objawów, a 13% od 3 do 5 objawów. Łzawienie występowało u 14 (25,0%) chorych, podrażnienie oka u 11 (19,6%) chorych, parestezje twarzy u 12,5% i „kliknięcia” uszne u 3,6%. Zaburzenia widzenia zgłaszało 26 (46,4%) chorych (tab. 15).

W badaniach 40 chorych oceniono także skuteczność BTX-A w redukcji towarzyszących objawów słuchowych. Po dwóch tygodniach od ostatniej iniekcji leku na zaburzenia słuchu skarżyło się tylko 7 z 20 chorych, którzy wcześniej zgłaszali takie dolegliwości, i nikt z 20-osobowej grupy bez takich skarg wcześniej ($\chi^2 = 16,41$, $p = 0,0001$). Redukcji uległy subiektywne skargi, zarówno na niedosłuch, jak i na „kliknięcia” oraz szumy uszne. Wyniki wszystkich obiektywnych badań audiometrycznych wykonanych po podaniu BTX-A nie różniły się istotnie od wyników tych badań przed podaniem BTX-A (tab. 13).

Ocenę wpływu BTX-A na jakość życia przeprowadzono na grupie 54 chorych (średni wiek $59,7 \pm 10,4$ roku, 39 (72%) kobiet, wiek początku choroby $52,8 \pm 11,2$ roku, średni czas trwania choroby $7,1 \pm 5,5$ roku). Po leczeniu BTX-A uzyskano znamiennej statystycznie poprawę w skali CGI ($5,1 \pm 1,1$ punktu przed leczeniem vs $2,1 \pm 1,1$ punktu po 2 tygodniach od iniekcji, $p = 0,0000$) oraz w skali 5-stopniowej ($2,7 \pm 0,8$ vs $1,0 \pm 0,9$, $p = 0,0000$). Większość badanych w skali 5-stopniowej przed leczeniem została oceniona na 2 lub 3 punkty, a po leczeniu na 0 lub 1 punkt (tab. 16).

Tabela 16

Porównanie rozkładu wyników oceny nasilenia HFS w skali 5-stopniowej przed podaniem i po 2 tygodniach od ostatniego podania toksyny botulinowej

Stopień 5-stopniowej skali oceny nasilenia HFS	Liczba (%) chorych	
	przed leczeniem BTX-A	po 2 tygodniach od iniekcji BTX-A
Stopień 0	0	35 (64,8%)
Stopień 1	5 (9,2%)	18 (33,3%)
Stopień 2	10 (18,5%)	1 (1,8%)
Stopień 3	32 (59,2%)	0
Stopień 4	7 (12,9%)	0

Leczenie BTX-A wyraźnie poprawiło także wyniki oceny jakości życia. Przed leczeniem średnia suma punktów uzyskanych przez chorych w kwestionariuszu HFS-36 wynosiła $48,0 \pm 32,6$, a po dwóch tygodniach od iniekcji BTX-A zmniejszyła się do $37,8 \pm 28,6$ ($t = 2,88$, $p = 0,005$). Znamienne statystycznie poprawa dotyczyła wszystkich podskal z wyjątkiem podskali oceniającej sytuację społeczną (tab. 17).

Przeprowadzono również analizę wpływu BTX-A na jakość życia w zależności od liczby i rodzaju objawów towarzyszących HFS. Chorzy zostali podzieleni na 2 grupy: (a) z liczbą objawów towarzyszących poniżej 4 oraz (b) z liczbą tych objawów ≥ 4 . Grupa 24 (48,1%) chorych podawała mniej niż 4 objawy, a 28 (51,8%) chorych zgłaszało występowanie 4 i więcej objawów. Chorzy z małą (< 4) liczbą objawów towarzyszących w porównaniu z chorymi z dużą (4 lub więcej) liczbą objawów nie różnili się wiekiem ($59,7 \pm 12,4$ roku vs $59,4 \pm 8,1$ roku), początkiem zachorowania ($52,7 \pm 13,1$ roku vs $53,1 \pm 9,2$ roku) oraz czasem trwania choroby ($6,8 \pm 4,9$ roku vs $7,3 \pm 6,0$ lat). Chorzy z dużą liczbą objawów towarzyszących mieli większe nasilenie objawów ruchowych HFS w skali CGI ($5,6 \pm 0,9$ punktu vs $4,7 \pm 1,3$ punktu, $p = 0,005$) i w skali 5-stopniowej ($3,0 \pm 0,5$ punktu vs $2,5 \pm 1,0$ punktu, $p = 0,01$) oraz większe nasilenie objawów depresyjnych w BDI ($20,3 \pm 11,4$ punktu vs $10,9 \pm 9,3$ punktu, $p = 0,003$). Chorzy z dużą liczbą objawów towarzyszących po leczeniu BTX-A uzyskiwali znamienne lepszą poprawę kliniczną w HFS-36 w zakresie wszystkich podskal w porównaniu z chorymi z małą liczbą objawów towarzyszących HFS (tab. 17).

Analizę zależności poprawy oceny jakości życia pod wpływem leczenia BTX-A od występowania konkretnych objawów towarzyszących przedstawia tabela 18. Najlepszą poprawę jakości życia po leczeniu BTX-A uzyskano u chorych, którzy przed leczeniem odczuwali ból lub dyskomfort i szczykościsk.

Wpływ leczenia toksyną botulinową na jakość życia w zależności od liczby objawów towarzyszących HFS

Podskale HFS-36	Wszyscy chorzy z HFS				Chorzy z HFS i liczbą objawów towarzyszących < 4				Chorzy z HFS i liczbą objawów towarzyszących ≥ 4			
	Średnia przed BTX-A	Średnia po BXT-A	t	p	Średnia przed BTX-A	Średnia po BTX-A	t	p	Średnia przed BTX-A	Średnia po BTX-A	t	p
Mobilność	5,8 ± 5,1	3,1 ± 3,2	-3,2	0,002	5,0 ± 4,8	3,0 ± 3,3	1,7	n.s.	6,5 ± 3,2	3,2 ± 5,4	2,8	0,007
Aktywność dnia codziennego	6,2 ± 4,5	3,0 ± 3,2	-4,1	0,00007	5,5 ± 4,4	2,8 ± 3,4	2,4	0,01	6,9 ± 3,1	3,2 ± 4,6	3,4	0,001
Samopoczucie emocjonalne	9,5 ± 7,1	5,4 ± 5,4	-3,3	0,001	7,9 ± 6,7	5,1 ± 6,0	1,6	n.s.	11,0 ± 5,0	5,6 ± 7,1	3,1	0,002
Odczucie związanego z chorobą napiętowania	9,9 ± 5,8	6,2 ± 4,7	-3,6	0,0005	8,5 ± 5,6	5,2 ± 4,4	2,4	0,02	11,1 ± 4,9	7,1 ± 5,8	2,8	0,007
Wsparcie społeczne	2,9 ± 3,3	1,8 ± 2,6	-1,9	n.s.	2,0 ± 2,8	1,2 ± 2,6	1,07	n.s.	3,8 ± 2,6	2,3 ± 3,5	1,7	n.s.
Zaburzenia funkcji poznawczych	4,7 ± 3,6	2,7 ± 2,5	-3,3	0,001	3,5 ± 3,1	2,0 ± 2,2	1,97	n.s.	5,9 ± 2,5	3,5 ± 3,7	2,9	0,006
Dyskomfort fizyczny	8,0 ± 4,8	4,9 ± 3,8	-3,7	0,0004	5,8 ± 4,2	3,6 ± 3,4	2,08	0,04	10,1 ± 3,7	6,1 ± 4,5	3,5	0,008
Zaburzenia komunikacji	2,6 ± 2,9	1,6 ± 2,1	-1,9	0,05	1,5 ± 2,7	1,1 ± 2,3	0,49	n.s.	3,6 ± 1,9	2,0 ± 2,8	2,4	0,02
Razem	49,7 ± 31,1	28,7 ± 23,0	-3,9	0,0001	39,8 ± 28,7	24,1 ± 24,6	2,1	0,04	59,2 ± 20,9	33,2 ± 30,9	3,6	0,0007

Tabela 18

Zależność jakości życia od występowania objawów towarzyszących przed leczeniem i po leczeniu toksyną botulinową

HFS-36	Przed podaniem BTX-A								Po podaniu BTX-A									
	Mobilność	Aktywność dnia codziennego	Samopoczucie emocjonalne	Odczucie napiętnowania związane z chorobą	Wsparcie społeczne	Zaburzenia funkcji poznawczych	Dyskomfort fizyczny	Zaburzenia komunikacji	Razem	Mobilność	Aktywność dnia codziennego	Samopoczucie emocjonalne	Odczucie napiętnowania związane z chorobą	Wsparcie społeczne	Zaburzenia funkcji poznawczych	Dyskomfort fizyczny	Zaburzenia komunikacji	Razem
Zaburzenia widzenia n = 44 (51,8%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,9 p = 0,004	t = -2,8 p = 0,007	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,9; p = 0,005	n.s.	n.s.
Ból i dyskomfort n = 17 (20%)	t = -2,6 p = 0,01	t = -2,0 p = 0,04	t = -2,4 p = 0,02	n.s.	n.s.	t = -2,5 p = 0,01	n.s.	t = -2,1 p = 0,04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,4; p = 0,02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Dyzartria n = 19 (22,3%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Ślinotok n = 15 (17,6%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,4; p = 0,038	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Parastezje n = 21 (24,7%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,4 p = 0,002	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Bruksizm n = 5 (5,9%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Szczękocisk n = 13 (15,3%)	t = -2,8 p = 0,008	n.s.	t = -2,1 p = 0,04	t = -3,1 p = 0,003	n.s.	t = -3,4 p = 0,01	t = -2,8 p = 0,006	t = -2,8 p = 0,006	t = -3,0 p = 0,004	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,2; p = 0,03	n.s.	n.s.
Fotofobia n = 21 (24,7%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,9 p = 0,0006	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,2; p = 0,03	n.s.	n.s.	n.s.
Łzawienie n = 29 (34,1%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Podrażnienie spojówek n = 32 (37,6%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Niedosłuch n = 23 (27%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,4 p = 0,02	t = -3,4 p = 0,001	t = -2,6 p = 0,01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,7 p = 0,008	t = -2,9 p = 0,004	t = -2,9 p = 0,005	t = -2,1 p = 0,04
„Kliki” uszne n = 22 (25,9%)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -3,1 p = 0,03,	t = -2,5 p = 0,02	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	t = -2,5; p = 0,01	n.s.	n.s.	n.s.

4.9. Podsumowanie wyników

1. Z analizy badań 129 chorych, którzy w latach 2004–2009 byli leczeni w Poradni Chorób Układu Pozapiramidowego Oddziału Klinicznego Kliniki Neurologii z rozpoznaniem HFS, wynika, że choroba częściej (67% chorych) występowała u kobiet i u większości (84%) pacjentów rozpoczynała się skurczami mięśni w górnej części twarzy, najczęściej w mięśniu okrężnym oka.
2. Czynniki nasilającymi skurcze mięśni twarzy w HFS były przeważnie ruchy twarzy w czasie mówienia lub żucia oraz ruchy oczu; zwiększenie objawów następowało także pod wpływem stresu, zmęczenia i ekspozycji na światło. Czynniki redukujących nasilenie HFS były odpoczynek i dotyk twarzy. Sen, alkohol i aktywność fizyczna były zgłaszane jako czynniki nasilające lub łagodzące nasilenie objawów przez podobną liczbę chorych.
3. Wśród chorób towarzyszących HFS najczęściej stwierdzano NT (u 58,9% chorych) oraz depresję w wywiadzie (u 24% chorych). Znacznie rzadziej współistniały inne choroby układu nerwowego, takie jak chP (3 przypadki) czy neuralgia nerwu V (2 przypadki) oraz padaczka, migrena i choroba Alzheimerera w przypadkach pojedynczych chorych.
4. U 10,8% chorych za przyczynę HFS uznano przebyte pozapalne lub pourazowe uszkodzenie nerwu, a u kolejnych 2,4% chorych uszkodzenie nerwu przez ucisk guza lub patologicznie rozrośnięte struktury kostne. U pozostałych osób prawdopodobnym powodem wystąpienia HFS był konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII, którego obecność stwierdzano u 89,7% (70 z 78) chorych w badaniu MRI z sekwencją 3D FIESTA, i u 83,8% (83 z 99) chorych w standardowym, ale spełniającym techniczne warunki do oceny konfliktu, badaniu MRI. Obecność konfliktu stwierdzono jednak także u 64,3% chorych po przebyłym pozapalnym lub pourazowym uszkodzeniu nerwu VII. Konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII występował również u 6,6% osób z grupy kontrolnej, u której wykonano badanie MRI z sekwencją 3D FIESTA, oraz u 13,1% chorych z HFS po stronie bezobjawowej.
5. Tętnicami najczęściej powodującymi ucisk na nerw VII były: tętnica mózdzku tylna dolna, tętnica mózdzku przednia dolna i tętnica kręgową. Nie wykazano związku między nasileniem objawów HFS a stopniem ucisku na nerw VII.
6. Wśród 60 chorych z HFS i 60 osób z grupy kontrolnej przeprowadzono badanie mające na celu stwierdzenie, czy mniejsza objętość PMR w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki (zbiorniki kątów mostowo-mózdkowych, zbiornik przedmostowy i przedrdzeniowy) i NT są czynnikami ryzyka HFS. Średnie objętości PMR nie różniły się istotnie między grupą badaną a kontrolną, zarówno u wszystkich badanych, jak i w grupie mężczyzn i kobiet analizowanych osobno. U kobiet były one znamienne mniejsze w porównaniu z mężczyznami, zarówno w grupie chorych z HFS, jak i w grupie kontrolnej. Częstość występowania NT u chorych z HFS była tylko nieznacznie (statystycznie nieznamiennie) częstsza niż w grupie kontrolnej. W jednoczynnikowym modelu regresji logistycznej stwierdzono, że mała objętość płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki jest czynnikiem ryzyka HFS u chorych przed 50. rokiem życia, a czas trwania NT u chorych po 50. roku życia.

7. NT, zarówno w grupie chorych z HFS, jak i w grupie kontrolnej, znacznie częściej występowało u chorych z obecnością ucisku na VML w badaniu MRI, niezależnie od strony tego ucisku. Częstość NT u chorych z HFS i w grupie kontrolnej była zależna od stopnia ucisku na VLM; NT występowało częściej u osób, u których stopień ucisku oceniano na 2 lub 3 niż na 0 lub 1. Naczyniami, które najczęściej powodowały ucisk na VML, była tętnica mózdkowa tylna dolna i tętnica kręgową.
8. Ocenę występowania objawów towarzyszących HFS przeprowadzono u 56 chorych za pomocą specjalnie w tym celu stworzonego kwestionariusza. Skurczom mięśni twarzy u 80% chorych towarzyszyły inne objawy ruchowe (szczękocisk, bruksizm), zmysłowe lub czuciowe (zaburzenia słuchu, parestezje, zaburzenia widzenia) i autonomiczne (nadmierne ślinienie i łzawienie), związane prawdopodobnie z nadpobudliwością nerwu twarzowego. Najczęściej było to łzawienie (44% chorych), podrażnienie spojówek (39% chorych), parestezje twarzy (27% chorych) i „kliki” uszne (25% chorych). Spowodowane chorobą zaburzenia lub trudności widzenia były zgłaszane przez 60,7% chorych. U 45% chorych stwierdzono jednoczesne występowanie więcej niż 3 objawów towarzyszących. Liczba objawów towarzyszących występujących u chorego korelowała z nasileniem HFS.
9. Występowanie drżenia w badaniu neurologicznym stwierdzono u 40% z 47 chorych z HFS i u 10,4% z 48 osób zdrowych. U wszystkich badanych, z wyjątkiem jednego chorego, u którego rozpoznano drżenie psychogenne, obecność drżenia została potwierdzona i zarejestrowana za pomocą akcelerometru i zapisu elektromiograficznego. U 2 chorych rozpoznano współlistniejące drżenie samoistne. U pozostałych chorych występowało drżenie pozycyjne i kinetyczne obu kończyn górnych, a w grupie kontrolnej tylko drżenie pozycyjne. U żadnej badanej osoby nie stwierdzono obecności drżenia spoczynkowego. Na podstawie testu obciążenia określono typ drżenia; u chorych z HFS występowało zarówno drżenie typu ET, jak i EPT, a w grupie kontrolnej tylko drżenie typu EPT. U zdecydowanej większości chorych i u wszystkich osób grupy kontrolnej z drżeniem stwierdzono synchroniczny typ skurczu mięśni zginaczy i prostowników nadgarstka. U prawie wszystkich chorych z HFS i u wszystkich osób w grupie kontrolnej nasilenie drżenia było niewielkie. Obecność drżenia nie miała związku z czasem trwania HFS, ale była zależna od jego nasilenia.
10. Skargi na zaburzenia słuchu po stronie HFS zgłaszało ponad 50% ze 126 chorych; najczęściej były to skargi na niedosłuch (31,7%), „klik” (30,2%) i szum uszny (7,1%). Skargi te znacznie częściej występowały u chorych z nasilonymi objawami HFS, ale nie miały związku z wiekiem chorych, czasem trwania choroby ani występowaniem konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII i VIII. W dokładniejszej obiektywnej ocenie zaburzeń słuchu przez laryngologa, za pomocą badań audiometrycznych i słuchowych potencjałów, wywołanych u 40 chorych, subiektywnym skargom na niedosłuch, „klik” i szum uszny nie towarzyszyły żadne istotne zmiany w obiektywnych badaniach audiometrycznych ani w badaniu SPW, z wyjątkiem występującego częściej braku ipsilateralnego odruchu strzemiączkowego.

11. Oceny nasilenia objawów depresyjnych za pomocą BDI oraz występowania depresji w ocenie lekarza psychiatry dokonano u 85 chorych, którzy wyrazili na to zgodę. Rozpoznanie depresji na podstawie oceny konsultującego lekarza psychiatry lub aktualnego przyjmowania leków antydepresyjnych postawiono u 20% chorych. Poniżej 10 punktów w BDI (brak objawów depresyjnych) miało 50,6% chorych, u pozostałych stwierdzono niewielkie (23,5%), średnie (12,9%) lub duże – powyżej 30 punktów (12,9% chorych). Wynik BDI nie korelował z wiekiem, płcią, wiekiem początku zachorowania ani z czasem trwania choroby. Korelował natomiast z wynikami obu skal oceny nasilenia HFS.
12. Średni globalny wynik oceny jakości życia w kwestionariuszu HFS-36 wyniósł $47,0 \pm 30,9$ punktu na 140 możliwych do uzyskania punktów. Obniżenie jakości życia dotyczyło wszystkich podskal oceniających różne sfery jakości życia tego kwestionariusza, ale średnia punktacja w zakresie odczucia napiętnowania związanego z chorobą, samopoczucia emocjonalnego i dyskomfortu fizycznego była znacznie wyższa niż zaburzenia komunikacji czy wsparcie społeczne. Wyniki kwestionariusza HFS-36 najsilniej korelowały z nasileniem objawów depresyjnych w BDI, w mniejszym stopniu z nasileniem i liczbą objawów towarzyszących HFS, a nie były zależne od wieku, czasu trwania choroby i wieku zachorowania. Kobiety w porównaniu z mężczyznami znamienne gorzej wypadły w podskali oceniającej odczucie napiętnowania związanego z chorobą. Spośród objawów towarzyszących największy wpływ na samoocenę jakości życia miał ból lub dyskomfort i szczykościsk.
13. Ocena skuteczności BTX-A dokonana u wszystkich 103 leczonych chorych na podstawie porównania wyniku skali CGI przed iniekcją oraz po 2 tygodniach od pierwszej iniekcji BTX-A potwierdziła dużą skuteczność tego leczenia. W ocenie po 2 tygodniach wynik w skali CGI zmniejszył się u każdego chorego o co najmniej jeden punkt, a średnia liczba punktów skali CGI, wynosząca przed iniekcją toksyny $5,1 \pm 1,4$ punktu, po leczeniu zmniejszyła się do $2,1 \pm 1,2$ punktu ($p = 0,0000$). Dokładniejsza analiza skuteczności leczenia BTX-A przeprowadzona wśród 56 chorych wykazała również znaczną poprawę w zakresie objawów HFS. Średni wynik CGI zmniejszył się z $4,8 \pm 1,0$ (przed iniekcją) do $1,5 \pm 0,8$ (po 2 tygodniach od iniekcji) ($p = 0,0000$), a średni wynik w skali 5-stopniowej z $2,6 \pm 0,8$ do $1,5 \pm 0,5$ ($p = 0,0000$). Niemal całkowite ustąpienie objawów po 2 tygodniach od podania toksyny odnotowano u 35 (62,5%) chorych, średni efekt terapeutyczny u 32,1% chorych, a niewielki tylko u 5,4% chorych. Istotną poprawę chorzy stwierdzali już w 7. dniu po iniekcji. 19% chorych zgłaszało objawy niepożądane o niewielkim nasileniu, które nie wymagały przerwania ani dodatkowego leczenia i całkowicie ustąpiły w ciągu 12 tygodni od podania leku.
14. Leczenie BTX-A powodowało znaczną poprawę nie tylko w zakresie skurczów mięśni twarzy, lecz również w zakresie towarzyszących objawów ruchowych i pozaruchowych. Dwa tygodnie po wstrzyknięciu toksyny 75% chorych nie zgłaszało już żadnych objawów towarzyszących, 20% chorych zgłaszało jeden lub 2 objawy, a tylko u 5 odnotowano 3 objawy. Leczenie BTX-A wyraźnie poprawiło także wynik samooceny jakości życia, zarówno w skali globalnej, jak i w zakresie poszczególnych podskal z wyjątkiem podskali oceniającej sytuację społeczną.

5. DYSKUSJA

5.1. Obraz kliniczny

Prezentowane badanie, przeprowadzone wśród 129 chorych, jest jednym z niewielu opublikowanych dotychczas obserwacji na dużych, liczących co najmniej kilkudziesięciu chorych, grupach pacjentów z HFS i pierwszym przeprowadzonym na kohorcie pacjentów z ośrodka polskiego. W ostatnich 25 latach ukazały się tylko 4 publikacje, których materiał może być porównywany z analizowanym w prezentowanym badaniu, a mianowicie: 49 chorych z populacji brazylijskiej [Oliveira i wsp. 1999], 114 chorych z populacji włoskiej [Defacio i wsp. 2000], 200 chorych z populacji chińskiej zamieszkującej Singapur [Tan i Chan 2006b] i 158 chorych zamieszkujących Stany Zjednoczone [Wang i Jankovic 1998]. Ta ostatnia grupa była różna pod względem pochodzenia; 63% chorych zostało przez autorów określonych jako rasy białej, 13% było pochodzenia hiszpańskiego (latynoskiego), 6% azjatyckiego, a 2% stanowiły osoby pochodzenia afrykańskiego. Opublikowano też obserwacje kliniczne chorych pochodzących z 3 ośrodków włoskich, w łącznej liczbie 214 chorych [Colosimo i wsp. 2006].

Badana grupa pod względem danych, takich jak: płeć, wiek, początek i czas trwania choroby, nie różniła się od wymienionych wyżej chorych ze Stanów Zjednoczonych, Brazylii, Włoch czy Singapuru. Wśród analizowanych chorych zdecydowanie przeważały kobiety – 67%, podobnie jak w cytowanych wyżej populacjach Stanów Zjednoczonych (61%) [Wang i Jankovic 1998], Włoch (65%) [Defacio i wsp. 2002], Brazylii (65 %) [Oliveira i wsp. 1999] i Singapuru (62–67%) [Tan i wsp. 2004]. Podobne wyniki przedstawili także autorzy japońscy – 68% [Nakamura i wsp. 2007]. Częstsze występowanie HFS u kobiet jest przez wielu autorów tłumaczone mniejszymi wymiarami tylnego dołu czaszki u kobiet niż u mężczyzn. W ten sposób tłumaczy się także częstsze występowanie HFS u osób rasy żółtej.

Średni wiek zachorowania w badanej grupie wynosił 52 lata, co niewiele odbiega od zakresu wieku w dotychczasowych raportach na temat obrazu klinicznego HFS: 48–51 lat [Wang i Jankovic 1998, Auger i Whisnant 1990, Tan i wsp. 2004]. Podobnie średni wiek badanych (61 lat) i czas trwania choroby (9,2 roku) w przeprowadzonym badaniu mieściły się w odpowiednich zakresach dotychczas publikowanych wyników (średni wiek badanych 53–61 lat i czas trwania choroby 3–11 lat) [Wang i Jankovic 1998, Tan i wsp. 2004, Colosimo i wsp. 2006, Huang i wsp. 2009].

W przeprowadzonym badaniu HFS występował częściej po stronie lewej (u 60% chorych) niż po prawej, podobnie jak w trzech innych badaniach w populacji włoskiej i chińskiej, w których lewostronne objawy HFS stwierdzano u 54–63% chorych [Defacio i wsp. 2000, Colosimo i wsp. 2003, Tan i wsp. 2008]. Lewostronna lokalizacja jest trudna do wytłumaczenia i może być przypadkowa, o czym świadczy brak różnicy w stronności objawów w badaniu na populacji amerykańskiej [Wang i Jankovic 1998], a nawet częstsze występowanie objawów po stronie prawej w innej populacji chińskiej (53%) [Huang i wsp. 2009].

Średnie nasilenie objawów ruchowych HFS w badanej grupie w skali CGI wynosiło 5,1 punktu, a w skali 5-stopniowej – 3,1 punktu. Podobne nasilenie HFS w skali 5-stopniowej, oceniane na 2,6, 2,7 i 2,8 punktu, występowało w trzech innych badaniach [Tan i wsp. 2004, Tan i wsp. 2006, Huang i wsp. 2009]. Skala CGI do oceny nasilenia objawów HFS została po raz pierwszy użyta w tym badaniu, okazując się dobrym narzędziem do oceny nasilenia objawów ruchowych HFS oraz ich poprawy po leczeniu BTX-A.

Warto zauważyć, że tak szczegółowa obserwacja z analizą początkowych objawów i nasilenia występowania skurczów w określonych mięśniach twarzy oraz czynników zmniejszających i nasilających objawy HFS nie była, jak dotąd, nigdy publikowana. W jedynym, dotychczas opublikowanym, szczegółowym raporcie analizującym obraz kliniczny 158 chorych leczonych w Baylor College of Medicine Movement Disorders Clinic w latach 1981–1997 początek choroby i rozmieszczenie skurczów mięśni twarzy analizowano retrospektywnie. W przeprowadzonym badaniu u 84% chorych objawy HFS zaczynały się od skurczów mięśnia okrężnego oka, co jest zgodne z doniesieniami Wanga i Jankovica [1998] oraz Au, Tan i Tan [2004], przedstawiających taki początek choroby u 90% i 86,1% pacjentów.

Średnia częstość występowania skurczów w określonych mięśniach twarzy, na etapie w pełni rozwiniętej choroby, w prezentowanej pracy jest podobna do danych w pracy Wanga i Jankovica na populacji amerykańskiej. Dotyczy to zarówno najczęściej zajętych mięśni (badanie własne vs praca Wanga i Jankovica): mięsień okrężny oka (100% vs 94%), mięsień okrężny ust (73% vs 63%) oraz mięsień jarzmowy (54% vs 55%), jak i najrzadziej zajętych mięśni: mięsień szeroki szyi (14% vs 33%), mięsień przynosowy (19% vs 22%), mięsień czołowy (20% i 24%) i mięsień bródkowy (36% vs 21%).

Podobnie wyniki zbliżone do opublikowanych przez Wanga i Jankovica [1998] uzyskano w zakresie czynników nasilających objawy HFS, którymi najczęściej były: stres (77% vs 65%), zmęczenie (47% vs 46%), mówienie (37% vs 36%), inne ruchy twarzy (27% vs 39%), czytanie (29% vs 30%) i światło (30% vs 27%), a także czynników zmniejszających nasilenie HFS: odpoczynek (44% vs 30%) i dotyk twarzy (25% vs 18%). W obu porównywanych analizach bardzo podobnie oceniono także czynniki, które niektórzy chorzy zgłaszali jako nasilające, a inni jako łagodzące objawy HFS. Była to aktywność fizyczna, nasilająca objawy u 12,4% vs 12,0% chorych lub zmniejszająca objawy u 9,3% vs 10,0% chorych, oraz alkohol, którego działanie chorzy oceniali jako nasilające (4,6% vs 6,0%) lub łagodzące (7,7% vs 11,0%) objawy HFS.

W badanej grupie po raz pierwszy analizowano wpływ snu na objawy HFS. Nasilały się one u 19%, a zmniejszały u 16% chorych podczas snu. W dotychczas publikowanych pracach stwierdzano jedynie utrzymywanie się objawów u 80% chorych podczas snu, nie analizując wpływu snu na nasilenie objawów [Wang i Jankovic 1998].

W pracach publikowanych przed rozpoczęciem powszechnego stosowania TB w leczeniu objawów HFS stwierdzano czasami przerost lub osłabienie mięśni twarzy w wyniku wieloletniego przebiegu choroby i współistniejącego niewielkiego niedowładu obwodowego nerwu twarzowego. W przeprowadzonym badaniu, prawdopodobnie ze względu na wczesne rozpoznanie choroby i szybkie wprowadzenie leczenia BTX-A, u żadnego chorego nie stwierdzono przerostu mięśni twarzy. Osłabienia mięśni twarzy nie analizowano, ponieważ większość chorych była leczona TB i nie sposób było odróżnić osłabienia mięśni spowodowanego niedowładem od działania toksyny.

W grupie analizowanej przez Wanga i Jankovica [1998] u pojedynczych chorych rozpoznano: obustronne objawy HFS (3%), rodzinne występowanie HFS (1,8%) lub psychogeny HFS (1,2%). W opracowanym materiale własnym w ani jednym przypadku nie rozpoznano powyższych postaci występowania choroby. Znacznie też rzadziej, bo zaledwie u dwóch chorych (1,5%), stwierdzono współistniejącą neuralgię nerwu V, która w grupie Wanga i Jankovica występowała aż u 5% chorych.

5.2. Etiologia

W przeprowadzonym badaniu potwierdzono, że głównym powodem HFS jest konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII w rejonie wyjścia korzenia nerwu z pnia mózgu (84% chorych), a pozostałe przyczyny, takie jak guz kąta mostowo-mózdkowego (1,5%), ucisk nerwu spowodowany przez nieprawidłowe struktury kostne w wyniku rozwoju choroby Pageta (0,8%) czy uszkodzenie nerwu VII w wyniku przebytego zapalenia (6,9%) lub urazu (3,8%), stanowią zdecydowaną mniejszość. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi publikacjami, w których guz kąta mostowo-mózdkowego jako przyczyna HFS był stwierdzany u 1,2% [Wang i Jankovic 1998], a uszkodzenie nerwu VII o etiologii pourazowej u 3,2% i pozapalnej (porażenie Bella) u 5,6% chorych.

W dotychczasowym piśmiennictwie występowanie konfliktu naczyniowo-nerwowego jako możliwej przyczyny HFS oceniano w szerokim zakresie od 38 do 98% chorych [Hosoya i wsp. 1995, Girard i wsp. 1997, Oliveira, Cardoso i Vargas 1999, Defacio i wsp. 2000, 2003, Tan i wsp. 2003, Fukuda, Ishikawa i Okumura 2003]. Prawdopodobnie głównym powodem takiej rozbieżności w ocenie występowania konfliktu jest zależność rozpoznania ucisku tętnicy na obszar wyjścia korzenia nerwu VII z pnia mózgu od zastosowanej techniki neuroobrazowania. Na przykład Oliveira i współpracownicy stwierdzili występowanie konfliktu zaledwie u 38% chorych z HFS, ale u 80% chorych analizowali obecność konfliktu na podstawie TK głowy, a tylko u 20% chorych dysponowali badaniem MRI [Oliveira, Cardoso i Vargas 1999]. Adler i wsp. [1992], stosując po raz pierwszy bardziej zaawansowane techniki MRI oraz angiografię MRI, udokumentowali obecność konfliktu u 64,9% chorych. Najnowsze techniki obrazowania jeszcze bardziej poprawiają możliwości detekcji konfliktu. Zarówno Tan i współpracownicy [2003], jak i Girard i współpracownicy [1997], wykorzystując technikę 3D z zastosowaniem transformaty Fouriera, wykryli konflikt u ponad 90% (94% i 98%) chorych.

W znalezieniu konfliktu, oprócz technik badania o odpowiedniej czułości, istotne znaczenie ma czynnik ludzki, czyli doświadczenie radiologa. Wykazano, że stosując nieco starsze niż FIESTA sekwencje 3D MRI, w zależności od doświadczenia osoby badającej i opisującej, konflikt był wykrywany u 29% badanych przez mniej doświadczonego w ocenie obrazowania mózgu specjalistę radiologa i u 59% chorych przez wyspecjalizowanego neuroradiologa [Raslan i wsp. 2009]. W przeprowadzonym badaniu zastosowano sekwencję FIESTA, która jest obecnie często stosowaną techniką w obrazowaniu konfliktu z nerwem VII, w celu kwalifikacji do zabiegów chirurgicznych [Benes i wsp. 2005]. Należy jednak zauważyć, że – jak dotąd – nie przeprowadzono jeszcze usystematyzowanych badań oceny czułości i swoistości tej metody w wykrywaniu konfliktu naczyniowo-nerwowego.

Oprócz czułości metod MRI i doświadczenia radiologa wyniki oceny występowania konfliktu zależą jeszcze od innych, trudnych do określenia czynników. Na przykład Defacio i współpracownicy w dwóch niezależnych badaniach przeprowadzonych w odstępie kilku lat, stosując to samo standardowe badanie MRI, w tym samym ośrodku, stwierdzali konflikt kolejno u 43% [Defacio i wsp. 2000] i 56,7% [Defacio i wsp. 2003] chorych.

W ostatnich 10 latach oceny występowania konfliktu nerwowo-naczyniowego jako przyczyny HFS za pomocą czułych metod MRI z reguły przekraczają 80%. Wynik oceny w prezentowanym badaniu (u 84% chorych stwierdzono radiologiczne cechy konfliktu w obszarze wyjścia korzenia nerwu VII z pnia mózgu) jest zgodny z tymi doniesieniami.

W przeprowadzonym badaniu nasilenie objawów klinicznych HFS nie zależało od stopnia ucisku na korzeń nerwu VII przez naczynie tętnicze. Podobne obserwacje opublikowali Ho i współpracownicy [1999], stwierdzając, że nasilenie objawów HFS nie zależy od liczby punktów ucisku przez naczynie na nerw. Innych badań zależności wystąpienia objawów HFS od stopnia ucisku w dostępnym piśmiennictwie (Medline) nie znaleziono.

Naczyniami, które najczęściej powodowały konflikt z nerwem VII w przedstawianym badaniu, były: PICA (43%), AICA (20%) i VA (18%). Podobne wyniki opublikowali Nagaseki i współpracownicy [1998] oceniający 42 chorych z HFS badanych w MRI, a następnie weryfikowanych operacyjnie. Według tych autorów konflikt z nerwem VII był spowodowany najczęściej przez PICA (45%), VA (29%) i AICA (23%). W większości dotychczas opublikowanych badań z zastosowaniem różnych technik neuroobrazowania lub weryfikacji operacyjnej nie PICA, ale AICA najczęściej powodowała konflikt nerwowo-naczyniowy [Ho i wsp. 1999, Tan i wsp. 2003, Fukuda, Ishikawa i Okumura 2003, Naraghi i wsp. 2007]. Są także badania, które wykazują że PICA i AICA w podobnym stopniu są odpowiedzialne za konflikt. Na przykład Lee i współpracownicy [2001] w ocenie MRI, potwierdzonej następnie obserwacją w czasie zabiegu operacyjnego, wykazali obecność konfliktu z PICA i AICA w tym samym odsetku (42%) chorych, znacznie częściej niż konflikt z VA (7%). Podobne wyniki za pomocą podobnej metodologii z weryfikacją śródoperacyjną opublikowali także Fukuda, Ishikawa i Okumura [2003]; AICA była przyczyną konfliktu u 38% chorych, PICA u 34%, a VA tylko u 3% chorych. Różnice w zakresie częstości udziału poszczególnych tętnic w konflikcie z nerwem VII są trudne do wytłumaczenia. Błąd identyfikacji naczynia jest w tym przypadku najmniej prawdopodobny; znacznie bardziej – odmienności przebiegu po-

szczególnych tętnic u ludzi, co dokumentowano wielokrotnie we wcześniejszych badaniach anatomicznych.

Obecność konfliktu między naczyniem tętniczym a pniem nerwu twarzowego w dalszych jego odcinkach jest bardzo częsta i nie może być traktowana jako źródło patologii odpowiedzialnej za HFS. Ho i współpracownicy [1999] za pomocą MRI wysokiej rozdzielczości oraz angiografii MR ujawnili obecność takiego konfliktu u 50% chorych po stronie bez objawów choroby. Tylko w 30% dotyczył on jednak strefy wyjścia korzenia nerwu VII z pnia mózgu, a w 70% występował w innej części tego nerwu. Według współczesnych poglądów tylko konflikt w strefie REZ może być rozpatrywany jako przyczyna objawów HFS.

Obecność konfliktu w obszarze wyjścia korzenia nerwu VII z pnia mózgu w grupie kontrolnej stwierdzono u 6,6% badanych, co potwierdza poprzednie doniesienia raportujące jego obecność w zdrowej populacji u 6–25% osób [Adler i wsp. 1992, Jespersen i wsp. 1996, Tan i wsp. 1999]. U 13% chorych stwierdzono konflikt z nerwem VII po stronie bez objawów HFS. Wynik ten jest także zgodny z wcześniejszymi wynikami prac Tana i współpracowników [2003] oraz Fukudy, Ishikawy i Okumury [2003] donoszących o występowaniu konfliktu po stronie bez objawów HFS u, odpowiednio, 14,5 i 15% chorych.

5.3. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki jako czynnik ryzyka HFS

W przeprowadzonym badaniu średnie objętości PMR w sąsiedztwie REZ nerwu VII, tzn. w obu zbiornikach kąta mostowo-mózdkowego oraz w zbiorniku przedmostowym i przedrdzeniowym, u chorych z HFS nie różniły się istotnie od grupy kontrolnej. Wynik ten nie potwierdza wcześniejszych doniesień o mniejszej objętości określonego fragmentu tylnego dołu czaszki u chorych z HFS [Kamiguchi i wsp. 1997, Chan i wsp. 2009]. Metodologia przeprowadzonej oceny w badaniu własnym różni się jednak wyraźnie od zastosowanej przez cytowanych wyżej autorów. Kamiguchi i współpracownicy [1997] oceniali zmniejszenie rozmiarów tylnego dołu czaszki za pomocą dwóch wskaźników (kąta skalistego i wskaźnika średnicy mostu) w badaniu TK głowy, a Chan i współpracownicy [2009] – za pomocą analizy wolumetrycznej objętości PMR tylnego dołu czaszki, przez zaznaczenie granic zewnętrznych i wewnętrznych (struktury pnia i mózdzku) w trzech przekrojach przez pień mózgu w MRI w sekwencji 3D. Zastosowana w tej pracy metodologia oceny wydaje się bardziej dokładnie oceniać możliwość wpływu zmniejszenia pojemności tylnego dołu na powstanie HFS, ponieważ dotyczy obszaru rozpatrywanego konfliktu, tzn. wielkości tylko wybranych zbiorników PMR. W ten sposób wyeliminowano wpływ indywidualnych różnic w objętości pnia mózgu i mózdzku, a także zmian wynikających z ewentualnego współistniejącego zaniku pnia mózgu czy mózdzku. Należy także zwrócić uwagę, że stwierdzone przez Chana i współpracowników [2009] zmniejszenie wskaźnika pojemności tylnego dołu czaszki było stosunkowo niewielkie – 11% średniej objętości PMR w badanym obszarze. Dalsze

badania w tym względzie, z użyciem jeszcze bardziej dokładnych technik oceny, są bardzo pożądane.

Dokładniejsza analiza średnich objętości PMR w badanym obszarze (zbiornik przedmostowy, zbiornik przedrdzeniowy i oba zbiorniki kątów mostowo-mózdkowych) wykazała, że chorzy, u których nie występowało NT, mieli jednak znamienne mniejsze objętości PMR w porównaniu z chorymi z NT i osobami z grupy kontrolnej ($4800 \pm 1200 \text{ mm}^3$ vs $5500 \pm 1400 \text{ mm}^3$ vs $5600 \pm 1200 \text{ mm}^3$, $p = 0,01$). Różnica ta była szczególnie duża w grupie kobiet ($4300 \pm 1000 \text{ mm}^3$ vs $5100 \pm 1300 \text{ mm}^3$ vs $5300 \pm 1200 \text{ mm}^3$, $p = 0,009$). Wyjaśnienie tej obserwacji, wobec braku danych w piśmiennictwie, jest trudne. Można jedynie domniemywać, że może to mieć związek z niezależnym występowaniem zmniejszenia pojemności w badanym obszarze tylnego dołu czaszki i NT jako czynników ryzyka HFS. Zmniejszenie objętości PMR w badanym obszarze, jako powodujące niewielkie ryzyko HFS, ujawniło się tylko u osób, które nie miały jeszcze NT. Wystąpienie NT, zwiększające ryzyko choroby niezależnie od objętości PMR w badanym obszarze, niejako wyeliminowało znaczenie tego czynnika, dlatego w całej badanej grupie zależność ta była już nieistotna statystycznie. Weryfikacja tej hipotezy wymaga jednak znacznie większej grupy ocenianych chorych, co wobec stosunkowo rzadkiego występowania tej choroby jest obecnie w badaniu jednoosobkowym mało realne. Na korzyść hipotezy przemawia jednak uzyskany w tej pracy wynik, świadczący, że mniejsza objętość PMR w badanym obszarze jest istotnym czynnikiem ryzyka HFS w modelu regresji logistycznej jednoczynnikowej, przeprowadzonej u chorych przed 50. rokiem życia (test Walda: OR 0,4; 95% CI: 0,16–1,04, $p = 0,045$). W tym wieku obecność NT jest znacznie rzadsza niż w późniejszym i znaczenie mniejszej objętości PMR w badanym obszarze jako czynnika ryzyka HFS mogło się lepiej ujawnić.

Do podobnych wniosków może prowadzić analiza faktu bardziej wyraźnego ujawnienia się różnicy w objętości PMR w badanym obszarze u kobiet. W badaniu Chana i współpracowników [2009] oprócz HFS tylko młodszy wiek i płeć żeńska, ale nie współistniejące NT, były predyktorami mniejszych wielkości tylnego dołu czaszki, co może świadczyć o tym, że mniejszy wymiar tylnego dołu czaszki i NT są niezależnymi czynnikami mającymi wpływ na powstanie HFS, a wynik działania mniejszego wymiaru tylnego dołu czaszki ujawnia się wcześniej, niż występuje NT.

5.4. Nadciśnienie tętnicze jako czynnik ryzyka połowiczego kurczu twarzy

W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono istotnie statystycznie częstszego występowania NT u chorych z HFS w porównaniu z grupą kontrolną (62% vs 45%). Wynik ten jest zgodny z dwiema ostatnimi publikacjami na ten temat [Tan i wsp. 2003, Colosimo i wsp. 2003], które także nie potwierdziły częstszego występowania NT u chorych z HFS w porównaniu z grupą kontrolną. Różnica między wynikami własnymi i cytowanymi wyżej autorów a innymi, wcześniej publikowanymi badaniami pokazującymi częstsze występowanie NT w HFS, może być związana z doбором grupy kontrolnej, która w tych trzech badaniach była podobna (osoby zdrowe) i różniła się od wielu innych wcześniejszych badań (osoby z innymi chorobami układu nerwowego). Nadciś-

nienie tętnicze we własnej grupie kontrolnej i grupach kontrolnych cytowanych wyżej autorów było stosunkowo częste (odpowiednio: 45%, 39% i 52%), co powodowało brak istotności statystycznej w porównaniu z chorymi z HFS. Wyniki badań oceniających częstość występowania (chorobowość, ang. *prevalence*) NT w różnych populacjach znacznie się różnią. Nawet w krajach ekonomicznie rozwiniętych podawane wartości mieszczą się w szerokich granicach od 20 do 50% [Kaerney i wsp. 2004]. Badanie wykonane w latach 1997–1999 w Niemczech oceniło występowanie NT na 55,3% badanej populacji [Thamm i wsp. 1999, Kearney i wsp. 2004]. Wyniki badań na polskiej populacji są także rozbieżne. W badaniu Pol-MONIKA ponad 70% osób między 45. a 64. rokiem życia miało NT, natomiast później przeprowadzone badanie na populacji od 18 do 93 lat NATPOL PLUS oceniło częstość występowania NT już tylko na 29% [Rywik i wsp. 1998, Zdrojewski i wsp. 2005].

W jednoczynnikowej analizie regresji logistycznej nie samo rozpoznanie NT, ale czas jego trwania był czynnikiem ryzyka wystąpienia HFS u chorych po 50. roku życia. Uzasadnienie tego wyniku, wobec braku danych w piśmiennictwie w tym względzie, jest trudne. Jest ono możliwe przy przyjęciu przedstawionej wyżej hipotezy o niezależnym, ale związanym z wiekiem, działaniu zmniejszonego rozmiaru tylnego dołu czaszki i NT. Zmniejszony rozmiar tylnego dołu czaszki jest prawdopodobnie uwarunkowany genetycznie i jego działanie ujawnia się już u ludzi młodych, podczas gdy wystąpienie NT jest zależne od wieku i przed 50. rokiem życia stwierdza się je rzadko. Patologiczny wpływ NT na naczynia tętnicze ujawnia się też dopiero z biegiem lat jego trwania, a więc czas trwania NT ma istotne znaczenie dla powstania pogrubienia i stwardnienia ścian tętnic, co prawdopodobnie jest odpowiedzialne za wytworzenie się mikrouszkodzeń w pozbawionym osłonki mielinowej korzeniu nerwu VII.

Związek przyczynowy między NT a HFS jest trudny do udokumentowania, nawet jeśli wykaże się statystyczną zależność między tymi rozpoznaniem. Aby tego dokonać, należałoby wyeliminować chorych, u których objawy HFS wystąpiły przed rozwinięciem się NT, co w tym badaniu wystąpiło u 8 z 37 (22%) chorych, a nawet tych, u których objawy HFS pojawiły się w pierwszych latach od rozpoznania NT. Średni wiek rozpoznania NT w tym badaniu poprzedzał średni wiek początku objawów HFS średnio o 3 lata. Wymagaloby to więc wyeliminowania około 50% chorych, co w praktyce uniemożliwiłoby wykonanie obliczeń statystycznych ze względu na zbyt małą grupę badanych osób. Z kolei czas postawienia rozpoznania NT jest często przypadkowy i zależny od systematyczności monitoringu ciśnienia tętniczego w ciągu lat życia, co w polskiej populacji nie zdarza się często. Patologiczny wpływ NT na naczynia jest słabo poznany i nie da się wykluczyć występowania wcześniejszych jego oddziaływań na ścianę naczyń przynajmniej u części chorych.

5.5. Ucisk na VLM a nadciśnienie tętnicze

Analiza MRI głowy, przeprowadzona w celu poszukiwania ucisku tętnicy na REZ nerwu VII, wykazała także obecność ucisku naczynia tętniczego na pień mózgu w obszarze VML. Ucisk ten występował u prawie wszystkich osób z NT i u około 60%

osób bez NT. Różnice w występowaniu tego ucisku u osób z NT i bez NT były istotne statystycznie, zarówno w grupie badanej (97% vs 61%, $p = 0,0009$), jak i w kontrolnej (100% vs 58%, $p = 0,004$).

Wykonane dotychczas badania, zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u ludzi, wskazują, że ucisk na VLM może być powodem NT [Jannetta 1979, Jannetta i wsp. 1985, Yamamoto, Hamada i Sato 1991, Naraghi i wsp. 1992, Naraghi i wsp. 1994, Morimoto i wsp. 1997, Morise i wsp. 2000, Gajjar i wsp. 2000, Levy, Scarrow i Jannetta 2001]. W obszarze VLM zlokalizowany jest ośrodek naczyniowy kontrolujący ciśnienie tętnicze krwi. Neurony znajdujące się w tej części rdzenia przedłużonego, w okolicy bruzdy tylnej oliwki, w miejscu wyjścia nerwu IX i X, są odpowiedzialne za kontrolę ciśnienia krwi poprzez odsrodkowe połączenia z przedzwojowymi neuronami przywspółczulnymi w rdzeniu kręgowym. W badaniach na szczurach Morimoto i współpracownicy [2000] wykazali, że pulsacyjny ucisk na VLM poprzez aktywację receptorów glutaminowych zwiększa aktywność postsynaptycznych neuronów VLM, co pobudza ośrodki współczulne i sercowo-naczyniowe, powodując w rezultacie NT. W badaniach na chorych z NT i z potwierdzonym w badaniu MRI uciskiem na VLM wykazano znacząco wyższe stężenie noradrenaliny w surowicy krwi, w porównaniu z grupą kontrolną bez NT i grupą z NT, ale bez konfliktu z VLM [Morimoto i wsp. 1999]. Hohenbleicher i współpracownicy [2002] w badaniach na młodych ochotnikach bez NT, u których występował ucisk na VLM, stwierdzili zmniejszenie modulacji czułości odruchów z baroreceptorów pod wpływem fizycznego lub psychicznego stresu.

Związek między uciskiem na VLM a NT został potwierdzony w kilku pracach z zastosowaniem weryfikacji operacyjnej [Fein i Frishman 1980, Jannetta i wsp. 1985, Ballantyne i wsp. 1994], za pomocą MRI [Kleineberg i wsp. 1992, Naraghi i wsp. 1994, Morimoto i wsp. 1997] lub weryfikacji neuropatologicznej [Naraghi i wsp. 1992]. Konflikt naczyniowy z lewostronnym VLM u chorych z samoistnym NT udokumentowano w kilku niezależnych badaniach, stwierdzając jego występowanie u 75 do 83% chorych, co było istotnie statystycznie częstsze w porównaniu z grupą kontrolną (11–35%) [Kleineberg i wsp. 1992, Naraghi i wsp. 1994, Morimoto i wsp. 1997]. W badaniach z użyciem angiografii Kleineberg i współpracownicy [1992] ujawnili konflikt naczyniowy po stronie lewej z VLM aż u 80% ze 107 chorych z samoistnym NT i tylko u 35% osób ze 100-osobowej grupy kontrolnej. Ucisk najczęściej był spowodowany przez tętnicę tylną dolną mózdzku (35%), tętnicę kręgową (29,4%) oraz tętnicę przednią dolną mózdzku (19%). U 13% chorych ucisk był wywierany przez więcej niż jedno naczynie. Naraghi i współpracownicy [1992] na podstawie autopsji 55 chorych wykazali występowanie ucisku VLM po stronie lewej u wszystkich 24 chorych z NT, w porównaniu z brakiem takiego ucisku u wszystkich 10 chorych z NT pochodzenia nerkowego oraz 21 zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Ten sam pierwszy autor w publikacji, która ukazała się dwa lata później [Naraghi i wsp. 1994], oceniając występowanie konfliktu za pomocą badania prospektywnego z oceną MRI, stwierdził jego występowanie u wszystkich z 24-osobowej grupy z NT (po stronie lewej u 83%, po stronie prawej u 17%) i tylko u pojedynczych osób z NT pochodzenia nerkowego i w grupie kontrolnej. Wyniki kilku następnych badań [Watters i wsp. 1996, Colon i wsp. 1998, Johnson i wsp. 2000, Zizka i wsp. 2004] z zastosowaniem MRI nie wykazały jednak istotnej różnicy w częstości występowania ucisku na VLM w grupie chorych z NT w porównaniu z grupą kontrolną. W niektórych z cytowanych wyżej badań konflikt z VLM występował aż

u 55% osób z grupy kontrolnej [Watters i wsp. 1996]. Powyższym badaniom zarzucano jednak brak ujednoczenia protokołów neuroobrazowania, użycie zbyt grubych warstw, np. co 5 lub 7 mm, niewłaściwie dobraną grupę kontrolną lub błędną metodologię oceny [Levy i wsp. 2001].

Ważnym, pośrednim dowodem potwierdzającym, że ucisk na VLM jest przyczyną samoistnego NT, są prace chirurgiczne z lat 80. i 90. XX wieku opisujące ustąpienie NT po operacjach chirurgicznego odbarczenia VLM, a w niektórych przypadkach także odbarczenia ucisku korzeni nerwów czaszkowych: V, VII i IX [Jannetta 1979, Ballantyne i wsp. 1994]. Pierwsze doniesienia o wpływie chirurgicznego odbarczenia lewostronnego VLM na NT towarzyszące zespołom ucisku nerwów V, VII i IX opublikował Jannetta [1979] na podstawie obserwacji 16 chorych. W kolejnych badaniach na większej liczbie (42) chorych, operowanych z powodu ucisku nerwów czaszkowych oraz lewostronnego VLM, autor ten uzyskał całkowite ustąpienie NT u 32, a jego zmniejszenie, pozwalające na znaczącą redukcję dawek leków hipotensyjnych u kolejnych 4 chorych [Jannetta 1985]. Podobnie Levy i współpracownicy [1998] zastosowali chirurgiczną dekompresję lewostronnego VLM u 12 chorych z opornym na leczenie NT, uzyskując u 8 chorych zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego, w tym u 6 (55%) całkowitą jego normalizację.

Związek między uciskiem naczyń na VML a występowaniem NT u chorych z HFS był przedmiotem zaledwie trzech badań, których wyniki dokumentują obecność tego związku.

Badania Nakamury i współpracowników [2007], mimo że nie wykazały częstszego występowania NT w grupie 82 chorych z HFS w porównaniu z dobraną względem płci i wieku 82-osobową grupą kontrolną (39% vs 29%), ujawniły związek między NT a występowaniem ucisku na VLM ocenianym w badaniu MRI. Ucisk na VLM stwierdzono u 86% chorych z HFS i NT w porównaniu z 33% chorymi bez NT i z 50% z grupy kontrolnej z NT i 15,5% z grupy kontrolnej bez NT. W badaniu Chana i wsp. [2005] ucisk na VLM występował u 77,5% chorych z NT w porównaniu z 53,0% chorych bez NT. W kolejnej publikacji ta sama grupa autorów z Singapuru [Chan i wsp. 2008] porównywała występowanie ucisku VLM u 45 chorych z HFS i NT w porównaniu z 29 osobami z NT i z 51 osobami zdrowymi. Stwierdzili znamienne statystycznie częstsze występowanie ucisku na VLM u chorych z NT towarzyszącym HFS i u osób z NT w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio: 82,2% vs 72,4% vs 41,2%).

W przeprowadzonym badaniu wykazano, że NT, zarówno w grupie chorych z HFS, jak i w grupie kontrolnej, jest związane z uciskiem tętnicy na VLM, niezależnie od strony tego ucisku, co jest zgodne z wynikami publikowanymi w ostatnich latach, a szczególnie z cytowanym wyżej badaniem Chana i współpracowników [2008]. Związek NT z lewostronnym uciskiem VLM po raz pierwszy wykazał Jannetta [1979, 1985], który na podstawie bezpośrednich, śródoperacyjnych obserwacji twierdził, że po stronie prawej taki ucisk nie występuje oraz że lewa strona rdzenia przedłużonego jest bardziej wrażliwa na ucisk niż prawa. Inni autorzy, np. Levy i współpracownicy [1998], kierując się sugestią Jannetty, oceniali występowanie ucisku też tylko po lewej stronie. Jedynie w badaniu Nakamury i współpracowników [2007] różnice w występowaniu ucisku na VLM między chorymi z HFS i NT a chorymi bez NT i grupą kontrolną z NT i bez NT były statystycznie znamienne tylko po stronie lewej.

W grupie chorych z HFS i w grupie kontrolnej NT występowało znamienne częściej u osób z większym uciskiem na VLM ocenianym na stopień 2. lub 3. W opublikowanych dotychczas badaniach jedynie Chan i współpracownicy [2005, 2008] w dwóch pracach oceniali wpływ stopnia (w skali od 0 do 3) ucisku na VLM na występowanie NT. U 40 chorych z HFS i NT ucisk w stopniu 2. lub 3. występował znamienne statystycznie częściej w porównaniu z 40 chorymi z HFS bez NT, podobnie jak średnia nasilenia ucisku na rdzeń przedłużony była znamienne większa w grupie z NT w porównaniu z grupą bez NT [Chan i wsp. 2005]. W kolejnej pracy [Chan i wsp. 2008] większy stopień ucisku na VLM występował znacznie częściej u 45 chorych z HFS i NT niż u 29 osób z NT.

W przeprowadzonym badaniu najczęściej kompresję na VLM powodowała PICA (53%) i VA (36%). Jest to zgodne z wieloma innymi badaniami, np. z badaniem Kleibergera i współpracowników [1992], którzy wykazali, że ucisk na VLM był spowodowany najczęściej przez PICA (35%), VA (29,4%) i AICA (19%).

Podsumowując tę część dyskusji, należy stwierdzić, że mimo wykazanego w prezentowanej pracy związku między uciskiem VLM a NT znaczenie tego związku jako przyczyny czy czynnika ryzyka NT nie jest udokumentowane. Po pierwsze, przeprowadzone badanie nie miało na celu oceny relacji między uciskiem na VLM a NT. Relacja ta ujawniła się przy okazji oceny ucisku na nerw VII. Dobór grupy kontrolnej w tym badaniu był uwarunkowany oceną ucisku na nerw VII, a nie na VLM, a liczebność analizowanych chorych, jak na ocenę przyczyn NT, była bardzo niewielka. Po drugie, mimo licznych, pośrednich i bezpośrednich badań wykazujących związek między uciskiem na VLM a NT opublikowano również wyniki, które nie dowodzą jednak istotnej różnicy w częstości występowania ucisku na VLM w grupie chorych z NT w porównaniu z grupą kontrolną [Watters i wsp. 1996, Colon i wsp. 1998, Johnson i wsp. 2000, Zizka i wsp. 2004]. Po trzecie, w wielu badaniach, w tym także i we własnym, obecność ucisku na VLM wykazano u ponad 50% osób bez NT, co powoduje, że bezpośrednio, przyczynowe znaczenie ucisku na VLM w powstaniu NT jest wątpliwe. Konieczne są dalsze, lepiej zaplanowane badania na większej grupie osób i z zastosowaniem najbardziej czułych i rzetelnych metod oceny konfliktu naczyniowo-nerwowego, nie tylko ucisku na VLM, ale także w innych obszarach pnia mózgu.

5.6. Objawy towarzyszące

Przeprowadzone badanie wykazało, że chorzy z HFS często skarżą się na różne, ruchowe i pozaruchowe, objawy towarzyszące skurczom mięśni, co jest zgodne z wynikami jedynego opublikowanego dotychczas badania oceniającego występowanie tych objawów [Wang i Jankovic 1998]. Analizując dokumentację medyczną 158 chorych, autorzy tego badania stwierdzili występowanie spowodowanych HFS zaburzeń widzenia u 61 chorych (39%), skargi na niedosłuch u 20 (13%), ból twarzy lub dyskomfort u 17 (11%), dyzartrię u 13 (8%), parestezje twarzy u 10 (6%), łzawienie u 10 (6%), ślinotok u 6 (4%), bruksizm u 6 (4%), podrażnienie oka u 7 (4%), „klikli” uszne u 6 (4%), szczykościsk u 5 (3%) i światłowstręt u 4 (3%) chorych. Podane przez autorów amery-

kańskich odsetki pacjentów, u których występowały określone objawy towarzyszące, są nieco niższe niż stwierdzone w badaniu własnym, ale relatywna częstość występowania poszczególnych objawów jest podobna. Zaburzenia widzenia były najczęściej zgłaszanymi skargami w obu badaniach. Jedynie łzawienie i podrażnienie spojówek oczu, które były stosunkowo częstymi skargami w przeprowadzonym badaniu (45% i 39% pacjentów), rzadko obserwowano w cytowanym badaniu autorów amerykańskich. Pozostałe objawy towarzyszące, niedosłuch i ból twarzy lub dyskomfort, były dość częste, podczas gdy szczękocisk i bruksizm były stosunkowo rzadkie w obu raportach.

Częstsze występowanie objawów towarzyszących w badaniu własnym może wynikać z różnic metodologii obu badań. Badanie własne było prospektywne, a badanie autorów amerykańskich – retrospektywne. Wang i Jankovic [1998] nie precyzują, czy informacje na temat objawów towarzyszących były zbierane w sposób usystematyzowany, za pomocą ukierunkowanego wywiadu, czy pochodziły tylko ze spontanicznych skarg chorych. W badaniu własnym każdy chory był pytany o występowanie konkretnego objawu w oparciu o wcześniej ułożoną listę tych objawów, która była podstawą kwestionariusza. Odpowiedzi chorego były natychmiast analizowane przez lekarza, który zwracał uwagę na możliwe błędy w odpowiedziach chorych. Autorzy amerykańscy nie podają też, w jakim czasie od ostatniego podania BTX-A informacje na temat objawów towarzyszących były zbierane. W badaniu własnym chorzy na pytania kwestionariusza odpowiadali przed pierwszym podaniem BTX-A, a w przypadku odpowiedzi przed kolejnym podawaniem tego leku byli proszeni o ocenę występowania tych objawów przed rozpoczęciem leczenia BTX-A. Taka metodologia oceny powodowała, że występowanie objawów towarzyszących u osób, które już w przeszłości były leczone BTX-A, było bardzo zbliżone do chorych dotychczas nieleczonych BTX-A (tab. 15).

Korelacja między liczbą objawów towarzyszących HFS a nasileniem objawów ruchowych HFS potwierdza hipotezę, że nadpobudliwość nerwu VII u chorych z HFS nie dotyczy tylko włókien ruchowych, lecz także włókien czuciowych i autonomicznych. Nadmierna aktywność włókien czuciowych i autonomicznych może być generowana lokalnie przez ektopowe powstawanie lub efatyczne przekazywanie impulsów z miejsca kompresji nerwu [Gardner i wsp. 1968, Nielsen i wsp. 1984] lub centralnie, poprzez rozprzestrzenianie się impulsów z hiperaktywnego jądra nerwu VII do innych struktur w pniu mózgu, w tym do przywspółczulnego jądra ślinowego górnego i czuciowego jądra pasma samotnego. Wiele badań wskazuje na to, że miejsce generowania nadmiernej aktywności jest położone centralnie w stosunku do miejsca konfliktu naczyniowo-nerwowego, prawdopodobnie w jądrze nerwu VII [Moller i Jannetta 1984, Martinelli i wsp. 1992, Kuroki i wsp. 1994]. Nieprawidłowa impulsacja z miejsca ucisku dochodząca do jądra nerwu VII powoduje prawdopodobnie jego czynnościową reorganizację w mechanizmie podobnym do fenomenu *kindlingu* [Moller 1991].

5.7. Zaburzenia słuchu

Badana pod kątem zaburzeń słuchowych grupa chorych z HFS jest największa liczebnie z analizowanych w dostępnej autorom literaturze przedmiotu. Przeprowadzone badanie

wykazało, że skargi na zaburzenia słuchu w postaci niedosłuchu i „kliku” lub szumu usznego po stronie HFS występują u około połowy chorych. Osoby skarżące się na te dolegliwości nie mają jednak istotnych zaburzeń w obiektywnych badaniach audiometrycznych, z wyjątkiem częściej występującego braku ipsilateralnego odruchu strzemiączkowego.

Dotychczas opublikowane wyniki badań zaburzeń słuchu u osób z HFS są nieliczne, a podawane w nich odsetki chorych zgłaszających skargi na niedosłuch są mniejsze (15%) [Ehni i Woltman 1945] i 13% [Wang i Jankovic 1998] niż w przedstawionym badaniu (32%). Istotna różnica dotyczy również strony niedosłuchu. W naszym badaniu rejestrowano skargi na niedosłuch występujący jedynie lub w znacznie większym nasileniu po stronie HFS, a w cytowanych wyżej badaniach niedosłuch był opisywany niezależnie od strony skurczu mięśni twarzy.

Równie często jak niedosłuch w badanej grupie występował „klik” uszny (30%). W praktyce laryngologicznej nie jest on wyodrębnionym objawem słuchowym, ale rodzajem szumu usznego. W przeprowadzonym badaniu „klik” uszny, ze względu na charakterystyczny obraz kliniczny (krótkotrwały, występujący okresowo i synchronicznie ze skurczem mięśni twarzy, dźwięk lokalizowany w uchu), został wyodrębniony wśród skarg na szum uszny. W jedynym opublikowanym dotychczas badaniu na ten temat z ośrodka nowojorskiego skargi na „klik” uszny zgłaszało 4% chorych [Wang i Jankovic 1998].

W przeprowadzonym badaniu audiometrycznym, zarówno w grupie chorych, jak i w grupie kontrolnej, niedosłuch odbiorczy dotyczył 90% badanych i mieścił się w granicach 20–30 dB, co świadczy o tym, że był to deficyt niezwiązany ze współistniejącą chorobą. Powyższe wyniki są zgodne z danymi opublikowanymi przez Lee i współpracowników [2009], wykazującymi deficyt słuchu w zakresie średnio 19 dB (7–44 dB) u 90% chorych z HFS. Nieco inne wyniki przedstawili Moller i Moller [1985a], którzy w grupie 143 chorych z HFS obecność nieprawidłowości w badaniu audiometrycznym stwierdzili u 33 (23%) chorych. Były to wybiórcze, izolowane deficyty odbiorcze w zakresie niskich lub średnich częstotliwości u 11% oraz zaburzony odbiór w zakresie niskich częstotliwości u 12%. Ten typ nieprawidłowego audiogramu występuje bardzo rzadko, zaledwie u 1% zdrowej populacji [Andreson i Wedenberg 1968, Gelb, Michael i Wagner 1997]. Przyczyny stwierdzanych nieprawidłowości w ocenie akustycznej autorzy upatrywali w selektywnym uszkodzeniu części ślimakowej nerwu VIII, spowodowanym prawdopodobnie jednoczesnym uciskiem tego samego naczynia krwionośnego na nerw VII i VIII. W badaniu własnym, wykonanym u 40 chorych, takich specyficznych ubytków słuchu nie stwierdzono. W dostępnym piśmiennictwie nie ma również doniesień innych autorów na ten temat.

Subiektywne skargi na szum uszny u wszystkich chorych zostały potwierdzone badaniem aparaturowym. Szum uszny występował częściej w grupie chorych z HFS w porównaniu z grupą kontrolną. W dotychczas opublikowanych pracach nie badano częstości występowania szumu usznego, a tym samym jego wysokości i głośności.

Badania progu odruchu strzemiączkowego, ale bez związku z zaburzeniami słuchu, u chorych z HFS były przedmiotem dwóch prac Moller i Mollera [1985a, 1985b], którzy badając kolejno 39- i 137-osobowe grupy chorych, przedstawili wyniki podobne do uzyskanych w tym badaniu. Autorzy ci stwierdzili zniesienie odruchu ipsilateralnego u 39–41% i kontralateralnego u 42% chorych. Zniesienie odruchu ipsilateralne-

go po stronie HFS oraz odruchu kontralateralnego wywoływanego po stronie zdrowej, a rejestrowanego po stronie z HFS, wskazywać może, według powyższych autorów, na zaburzenia zarówno w samym nerwie VII, jak i w jego jądrze ruchowym [Moller i Moller 1985b]. Dotychczas nie publikowano badań na temat występowania odruchu strzemiączkowego u chorych z HFS i objawami słuchowymi w porównaniu z grupą kontrolną. We własnej grupie chorych z HFS znamienne częściej obserwowano zniesiony odruch strzemiączkowy ipsilateralny po stronie HFS w porównaniu z grupą kontrolną (45% vs 6%). Nie obserwowano natomiast różnicy występowania ipsilateralnego odruchu strzemiączkowego po stronie przeciwnej do HFS w stosunku do grupy kontrolnej (10% vs 6%). Można to tłumaczyć nadmierną impulsacją z jądra nerwu VII, powodującą nie tylko skurcz mięśni twarzy, lecz także synchroniczny skurcz mięśnia strzemiączkowego, który zaburza prawidłowy odruch strzemiączkowy, prowadząc do jego zniesienia. Objawy słuchowe w HFS znamienne częściej występowały u chorych ze zniesionym odruchem strzemiączkowym oraz bardziej nasilonymi objawami ruchowymi HFS, ocenianymi skalą CGI i skalą 5-stopniową, co potwierdza, że objawy słuchowe w HFS nie wynikają ze współistniejącego uszkodzenia nerwu VIII, ale z patologicznie nasilonej impulsacji w nerwie VII, powodującej dodatkowe skurcze mięśnia strzemiączkowego i prawdopodobnie mięśnia napinacza błony bębenkowej, który nie był poddany bezpośredniemu badaniu.

Kontralateralne odruchy strzemiączkowe były zniesione u 50–60% chorych i u prawie 40% osób w grupie kontrolnej. Łuk odruchu kontralateralnego, w przeciwieństwie do odruchu ipsilateralnego, przewodzony jest przez włókna nerwowe pnia mózgu. Przewodzenie to u osób powyżej 50. roku życia, a takie stanowiły większość badanych i grupy kontrolnej, może być upośledzone przez nawet niewielkie zmiany zwyrodnieniowe czy naczyniopochodne i powodować podwyższenie progu tego odruchu powyżej wartości stosowanych rutynowo przy jego wywoływaniu.

W przeprowadzonym badaniu u chorych z objawami słuchowymi nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w występowaniu nieprawidłowych SPW po stronie zgłaszanych zaburzeń słuchu. Nieliczne dotychczas publikowane badania pokazują podobnie wyniki. Moller i Moller [1985b] wykazali brak różnicy w występowaniu nieprawidłowych SPW u chorych z HFS i stwierdzanymi zaburzeniami w audiogramie w porównaniu z chorymi z HFS bez tych zaburzeń. Ta sama grupa badaczy [Moller i Moller 1982] na 39-osobowej grupie chorych z HFS opisała jednak statystycznie częstsze występowanie wydłużonej latencji fali III i V SPW po stronie HFS w porównaniu ze stroną zdrową. Znamienność ta nie dotyczyła jednak chorych z prawostronnym HFS ze względu na małą liczebność grupy (15 osób). Wydłużenie latencji fali III i V autorzy tłumaczyli istnieniem prawdopodobnego ucisku na pień mózgu przez naczynie krwionośne, uciskające także nerw VIII.

Badania nad patomechanizmem „kliku” usznego, towarzyszącego samoistnemu drzeniu podniebienia, wykazały, że w jego powstaniu istotną rolę odgrywa trąbka Eustachiusza. Otwarcie ujścia gardłowego trąbki Eustachiusza spowodowane jest przez mięsień napinacz błony bębenkowej i mięsień napinacz podniebienia miękkiego, które są unerwione ruchowo przez nerw trójdzielny. Synergistycznie z nimi działa także dźwigacz podniebienia unerwiony poprzez nerw błędny lub przez nerw skalisty większy, gałąź nerwu VII. Skurcz mięśnia dźwigacza podniebienia powoduje rozpychanie obu ścian części chrzęstnej trąbki Eustachiusza, co powiększa jej przekrój poprzeczny

i wzmacnia rozwierające działanie mięśnia napinacza podniebienia. Jednocześnie też zwęża ujście gardłowe trąbki, wpuklając do niej błonę śluzową na jej dolnym obwodzie. Nagłe zamknięcie trąbki Eustachiusza może generować „klik” uszny. Nadmierna impulsacja z jądra nerwu VII, występująca w HFS, staje się przyczyną nie tylko skurczu mięśni połowy twarzy, lecz także poprzez skurcz mięśnia dźwigacza podniebienia przyczyną otwarcia, a następnie nagłego zamknięcia trąbki Eustachiusza, generując „klik” uszny.

Zgłaszane przez chorych subiektywne poczucie niedosłuchu wynika prawdopodobnie również z dysfunkcji trąbki Eustachiusza. Synchroniczne ze skurczami mięśni twarzy zmiany ciśnienia w trąbce Eustachiusza, powodowane skurczami mięśnia dźwigacza podniebienia, podobnie jak zbyt długo trwające zamknięcie trąbki, mogą być przyczyną zgłaszanego przez chorych niedosłuchu. Stwierdzana zależność między występowaniem zaburzeń słuchowych a nasileniem objawów ruchowych HFS, ocenianych różnymi skalami, świadczy dodatkowo o takim mechanizmie.

5.8. Drżenie kończyn górnych

Przeprowadzone badanie wykazało, że drżenie posturalne i kinetyczne kończyn górnych występuje u 40% pacjentów z HFS, czyli czterokrotnie częściej niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania drżenia w grupie kontrolnej (10,4%) była podobna do wyników badań poprzednio opublikowanych. Elble [2003] badał 200 osób z grupy kontrolnej, w wieku od 20 do 92 lat, i stwierdził występowanie drżenia u 8% osób. Khatter i współpracownicy [1996] ujawnili drżenie u 15,7% z 357 osób zdrowych. Tylko Raethjen i Deuschl [2000] stwierdzili drżenie u prawie 30% ze 117 osób z grupy kontrolnej.

W dostępnej literaturze przedmiotu nie ma prac zawierających analizy występowania i rodzaju drżenia u chorych z HFS. Dotychczas opublikowano tylko jeden opis występowania drżenia głowy typu potakiwania u chorego z HFS [Frei i wsp. 2008].

Częstość występowania drżenia u chorych HFS (40%) jest podobna do występowania drżenia w ogniskowej dystonii opisanej przez Coucha [1976], ale wyższa niż w wielu innych pracach dotyczących dystonii ogniskowej. Chan, Brin i Fahn [1991] oraz Jankovic i współpracownicy [1991] w dwóch niezależnych badaniach, odpowiednio 266 i 300 pacjentów z dystonią szyjną, stwierdzili występowanie drżenia rąk, towarzyszącego dystonii, u 23% chorych. Znacząco rzadsze występowanie drżenia towarzyszącego dystonii stwierdzili także Dubinsky, Gray i Koller [1993], którzy wykryli drżenie tylko u 10,8% (u 2,7% chorych ET i u 8,1% drżenie dystoniczne) w grupie 296 chorych z dystonią szyjną. Tak sprzeczne wyniki powyższych badań można wytłumaczyć różnicami w grupach chorych włączonych do cytowanych badań, jak również odmiennymi metodami, które zostały użyte do detekcji drżenia. Niektóre badania [Dubinsky, Gray i Koller 1993] przeprowadzono wśród chorych leczonych w regionalnych ośrodkach medycznych, podczas gdy inne badane grupy chorych pochodziły ze specjalistycznych, referencyjnych ośrodków leczenia chorób z zaburzeniami ruchu [Duane 1988, Chan, Brin i Fahn 1991, Jankovic i wsp. 1991]. Detekcja drżenia w specjalistycznych ośrodkach nastawionych na diagnostykę i leczenie chorób z zaburzeniami ruchu jest o wiele

wyższa niż w regionalnych, niewyspecjalizowanych ośrodkach neurologicznych, niedysponujących specjalistyczną, czułą aparaturą medyczną, pozwalającą wykryć nawet niewielkie drżenie. Możliwym „skrzywieniem” przeprowadzonego badania jest także dobór chorych. Poradnia Chorób Pozapiramidowych Oddziału Klinicznego Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie jest trzeciorzędowym referencyjnym ośrodkiem leczenia chorób ruchu, do którego częściej kierowane są osoby o nietypowym obrazie klinicznym, dlatego współwystępowanie drżenia i HFS w badanej grupie może być wyższe niż w normalnej populacji.

W przeprowadzonym badaniu współistnienie ET i HFS wynosiło 4,2%. Wynik ten jest podobny do raportu sporządzonego na podstawie fińskiego badania epidemiologicznego (5%) [Rautakorpi i wsp. 1982], a także zgodny z zakresem występowania ET w innych badaniach, w których współistnienie ET i chP stwierdzono u 2–20% chorych [Rajput i wsp. 1984, Lou i Jankovic 1991]. U jednego chorego rozpoznano drżenie psychogenne, co nie było zaskakujące, ponieważ występuje ono nawet u 4,1% chorych leczonych w specjalistycznych poradniach chorób ruchu [Jankovic i Vuong 2006].

Najczęstszym typem drżenia u chorych z HFS było drżenie typu ET-L (w 20 kończynach górnych), a następnie typu EPT (w 12 kończynach górnych). Wyniki te można porównać jedynie z wynikami badań wykonanych u chorych z dystonią ogniskową. Pojawia się jednak problem interpretacji publikowanych wyników, ponieważ poszczególni autorzy, posługując się określeniami „nasilone drżenie fizjologiczne”, „drżenie typu drżenia samoistnego” czy „drżenie podobne do drżenia samoistnego” (ang. *essential tremor-like*), definiowali je w bardzo różny sposób, najczęściej nie posługując się przyjętą w tej pracy metodyką różnicowania drżenia za pomocą testu obciążania. W badaniu Deuschla i współpracowników [1997], którzy stosowali podobną próbę oceny, drżenie u chorych z dystonią szyjną było najczęściej typu EPT, natomiast inni autorzy częściej stwierdzali albo drżenie określane jako ET [Jankovic i wsp. 1991, Dubinsky, Gray i Koller 1993, Koller, Busenbark i Miner 1994], albo ET-L [Couch 1976, Chan Brin i Fahn 1991]. Opisując drżenie jako ET, autorzy stwierdzali jednak, że badane drżenie miało parametry, które nie były charakterystyczne dla ET [Jankovic i wsp. 1991, Koller, Busenbark i Miner 1994].

Nieoczekiwany wynik przeprowadzonego badania było stwierdzenie obecności różnego typu drżenia w kończynie prawej i lewej u jednego chorego. W wielu przeprowadzonych poprzednio badaniach wskazywano już, że istnieją różnice dotyczące częstotliwości drżenia, jego amplitudy lub fazy skurczu mięśni antagonistycznych w różnych kończynach u tego samego chorego. Obecność drżenia typu ET-L w jednej kończynie górnej, a typu EPT w drugiej, może być skutkiem stopniowego rozwoju ET [Elble 1986, 1995, Elble, Higgins i Elble 2005]. Cytowane publikacje wskazują, że ET zaczyna się zwykle jako EPT i wraz z narastającą przewagą oscylatora centralnego rozwija parametry typowe dla ET, czyli zwiększenie amplitudy i zmniejszenie częstotliwości drżenia. Publikacje te dowodzą również, że generator centralnego komponentu EPT jest tożsamy z generatorem ET.

Patogeneza drżenia towarzyszącego innym zaburzeniom ruchowym, takim jak dystonia, tiki lub HFS, jest nadal nieznana. Jak dotychczas, nie opublikowano nawet hipotezy mogącej wytłumaczyć współistnienie tych objawów. Na podstawie dotychczasowej wiedzy na temat patogenezy drżenia wiemy, że drżenie jest generowane w tzw. sieci drżenia, na którą składa się wiele niezależnych oscylatorów w różnych strukturach

układu nerwowego (jądro dolne oliwki, mózdzek, zwoje podstawy mózgu, jądro boczno-brzuszne wzgórza, kora czuciowo-ruchowa). Ich wylądowania mają tendencję do synchronizacji i wzajemnego wzmacniania się [Schnitzler, Zimmermann i Grass 2006, Raethjen i Deuschl 2009]. Istnieją dwa możliwe mechanizmy powstania drżenia u chorych z HFS. Po pierwsze, konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII może powodować także ucisk naczyń na położone w pobliżu jądro dolne oliwki i poprzez aktywację tego jądra wygenerować drżenie. Połączenia dendro-dendrytyczne neuronów jądra dolnego oliwki mają właściwości generowania rytmicznego drżenia. Eksperymentalne badania na zwierzętach wykazały, że zastosowanie leków serotoninergeicznych lub harmaliny (alkohol indolowy) nasila impulsację w tych neuronach i powoduje występowanie drżenia o charakterystyce ET [Elble 1998]. Hipotezę tę potwierdzają także badania PET u chorych z ET, wykazujące zwiększony obustronnie metabolizm glukozy w jądrach dolnych oliwki, jak również zwiększony obustronnie przepływ w mózdzku, jądrach czerwonych i wzgórzach [Boecker i Brooks 1998]. Jednoczesne pojawienie się drżenia i objawów HFS, co w przedstawionym badaniu miało miejsce u prawie 50% badanych, także przemawia za wspólnym patomechanizmem drżenia i HFS. Ten patomechanizm jest podobny do opisanego wcześniej, tłumaczącego związek HFS i NT. Częstsze współistnienie tych chorób wynika z jednoczesnego ucisku naczyń tętniczego na wyjście nerwu twarzowego z pnia mózgu oraz na VLM w miejscu współczulnego ośrodka naczynioruchowego pnia mózgu [Oliveira i wsp. 1999, Defazio i wsp. 2000, Naraghi i wsp. 1992]. W przeprowadzonym badaniu konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem twarzowym stwierdzono u 84% pacjentów. Jednak drżenie nie było związane z występowaniem powyższego konfliktu. Oczywistym ograniczeniem przeprowadzonego badania jest brak oceny występowania ucisku na dolne jądro oliwki w pniu mózgu.

Druga możliwość wyjaśnienia genezy drżenia u chorych z HFS jest związana z mechanizmem *kindlingu*. Moller [1991] zaproponował hipotezę stwierdzającą, że nieprawidłowa, antydromowa (dośrodkowa) impulsacja, generowana w miejscu ucisku nerwu twarzowego przez naczynie, powoduje reorganizację jądra nerwu twarzowego i wzrost pobudliwości jego motoneuronów w mechanizmie podobnym do efektu *kindlingu*. Przypuszcza się, że spontaniczne wylądowania motoneuronów tego jądra nerwu VII mogą aktywować generator drżenia znajdujący się w obszarze dolnego jądra oliwki lub inny oscylator w sieci drżenia, prowadząc do klinicznego ujawnienia się drżenia. Na korzyść tej hipotezy przemawiają wyniki kilku badań eksperymentalnych i elektrofizjologicznych [Moller i wsp. 1991, Martinelli, Giuliani i Ippoliti 1992, Ogawara i wsp. 2004, Ishikawa i wsp. 2001].

Ograniczeniem przeprowadzonego badania jest mała liczba chorych, u których wykonano aparaturową analizę drżenia. Badanie ma charakter pilotażowy, a jego wyniki powinny zostać potwierdzone na większych grupach chorych. Jest to jednak pierwsze badanie na ten temat, wskazujące, że drżenie kończyn górnych jest objawem stosunkowo często towarzyszącym HFS, podobnie jak w dystonii ogniskowej. Konieczne są także badania ukierunkowane na wyjaśnienie patofizjologicznego mechanizmu powstania drżenia u chorych z HFS.

5.9. Nasilenie objawów depresyjnych i depresja

W prezentowanym badaniu rozpoznanie depresji po konsultacji psychiatrycznej osób kierowanych do psychiatrii z podejrzeniem takiego rozpoznania lub na podstawie wcześniejszej decyzji psychiatry, który włączył farmakologiczne leczenie antydepresyjne, postawiono u 20% chorych. W jedynym dotychczas opublikowanym badaniu dotyczącym występowania depresji w HFS rozpoznano ją według kryteriów DSM-IV u 16,7% z 90 badanych chorych [Tan i wsp. 2005a]. Częstość występowania depresji w naszym badaniu mieści się w zakresie podawanych poprzednio wyników 15–30% chorych z depresją leczonych ambulatoryjnie w poradniach neurologicznych Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych [Williams i wsp. 2003, Carson i wsp. 2003, Tan i wsp. 2005a]. Nieco większą częstość występowania depresji (30–47%) obserwowano w najbardziej podobnej do HFS chorobie ruchu, czyli dystonii [Müller i wsp. 2002, Sławek i wsp. 2007, Lewis i wsp. 2008].

Za pomocą BDI wykazano obecność niewielkiego nasilenia objawów depresyjnych (10–19 punktów) u 24% chorych, średnie nasilenie objawów depresyjnych (19–30 punktów) u 12,9% chorych i duże nasilenie objawów depresyjnych (ponad 30 punktów) u kolejnych 12,9% chorych. W dostępnym piśmiennictwie znaleziono tylko jedną publikację dotyczącą oceny nasilenia objawów depresyjnych w HFS. W badaniu Tana i współpracowników [2005a] 75,5% chorych w ocenie BDI uzyskało 9 lub mniej punktów, 11,1% chorych od 10 do 16 punktów, 12,2% miało wynik BDI w zakresie 17–30 punktów i 1,1% powyżej 30 punktów. Są to wyniki znacznie odbiegające od uzyskanych w badaniu własnym, podające zdecydowanie mniejsze odsetki chorych, u których występowały objawy depresyjne. Należy jednak podkreślić, że badanie Tana i współpracowników [2005a] zostało wykonane u chorych leczonych BTX-A w czasie spodziewanego najlepszego wyniku tego leczenia, podczas gdy ocena nasilenia objawów depresyjnych w badaniu własnym była dokonana przed rozpoczęciem leczenia BTX-A. Z tego powodu wyniki obu badań nie mogą być bezpośrednio porównywane. Ocena nasilenia objawów depresyjnych w badaniu własnym miała wykazać nasilenie tych objawów w naturalnym przebiegu HFS, a nie w okresie wyraźnego zmniejszenia objawów po leczeniu BTX-A.

W badaniu Tana i współpracowników [2005a] występowaniu depresji rozpoznanej według kryteriów DSM-IV sprzyjały młodszy wiek chorych i płeć żeńska, co nie zostało potwierdzone w badaniu własnym. Powodem mogą być istotne różnice w charakterystyce badanych chorych, jak i w metodologii oceny. Nasza grupa badana była średnio o 7 lat starsza od grupy Tana (61 vs 54 lat) i z prawie 2-krotnie dłuższym czasem trwania choroby (7 vs 4 lata), a oceny występowania depresji dokonywano za pomocą różnych kryteriów diagnostycznych (ICD-10 lub włączone leczenie antydepresyjne vs DSM-IV). W obu porównywanych badaniach stwierdzono natomiast, że większa liczba objawów depresyjnych w BDI koreluje z większym nasileniem objawów HFS, ale nie z czasem trwania choroby.

W przeprowadzonym badaniu po raz pierwszy analizowano i potwierdzono wpływ nasilenia objawów depresyjnych na gorszą samoocenę jakości życia, zarówno w skali globalnej, jak i w poszczególnych podskalach, oraz dodatnią korelację między BDI a liczbą towarzyszących objawów ruchowych i pozaruchowych związanych z HFS. Zależności powyższe potwierdzają hipotezę, że większość objawów depresyjnych u chorych z HFS jest pochodzenia egzogenne i stanowi negatywną reakcję na objawy choroby.

5.10. Jakość życia

Średni wynik globalnej oceny jakości życia kwestionariuszem HFS-36 badanych chorych wyniósł $47,0 \pm 30,9$ punktu na 140 możliwych do uzyskania. Wynik ten wskazuje na wiążące się z chorobą obniżenie jakości życia, ale jego bezpośrednia interpretacja, np. co do głębokości tego obniżenia, jest trudna. W dostępnym piśmiennictwie nie ma badań z użyciem HFS-36 w grupie kontrolnej, co wynika ze specyficzności tego kwestionariusza, w którym pytania są ukierunkowane na objawy typowe dla choroby, wobec czego przewidywany wynik badania w grupie kontrolnej byłby zbliżony do zera.

W prezentowanym badaniu, podobnie jak w badaniu Huanga i współpracowników [2009], największy wpływ na globalny wynik punktacji w skali jakości życia miały podskale poczucia napiętnowania (średnia punktacja w badaniu własnym: 9,9 i 31,7 w badaniu Huanga i współpracowników [2009]), dyskomfort fizyczny (analogicznie: 8,0 i 16,9) oraz samopoczucie emocjonalne (analogicznie: 9,5 i 15,7) a najniższy w skali komunikacja (2,6 i 2,8) i sytuacja społeczna (2,9 i 1,1). Mimo zbliżonych relacji w odniesieniu do wpływu na ogólną punktację między badaniem własnym a cytowanym badaniem Huanga i współpracowników występuje znaczna różnica wielkości średniej punktacji. Może to wynikać z różnic kulturowych. Huang i współpracownicy [2009] przeprowadzili badanie i zweryfikowali kwestionariusz HFS-36 na populacji tajwańskiej, która w porównaniu z populacją polską może znacznie bardziej odczuwać napiętnowanie i gorzej tolerować złe samopoczucie związane z chorobą i widocznym defektem twarzy.

W badanej grupie chorych nie wykazano zależności globalnej oceny jakości życia od płci, co jest zgodne z wynikami poprzednich badań [Huang i wsp. 2009]. Znamienne statystycznie różnice między płciami były jednak widoczne w niektórych subskalach. Kobiety w porównaniu z mężczyznami miały znacząco wyższe wyniki w skali poczucia napiętnowania, co stwierdzali także cytowani wyżej autorzy. Nie wykazano jednak zależnej od płci różnicy w podskalach samopoczucia emocjonalnego i zaburzeń funkcji poznawczych, co zaobserwowano w badaniu Huanga i współpracowników [2009].

W badaniu własnym wykazano korelację wyniku oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza HFS-36, zarówno globalnego, jak i w zakresie poszczególnych podskal, z nasileniem objawów HFS ocenianym w skali 5-stopniowej nasilenia HFS [Tan i Jankovic 1999] i w skali CGI. Podobne wyniki uzyskano w kilku poprzednio przeprowadzonych badaniach z zastosowaniem różnych wersji kwestionariusza (HFS-30, HFS-7, HFS-36) [Tan i wsp. 2004, 2005b, Huang i wsp. 2009]. W badaniu weryfikującym kwestionariusz HFS-30 [Tan i wsp. 2004] uzyskano podobnie wysokie współczynniki korelacji między nasileniem objawów HFS a wynikami podskal aktywności dnia codziennego ($r = 0,51$), mobilności ($r = 0,43$) i odczucia napiętnowania ($r = 0,34$). Najslabszą korelację z nasileniem HFS, podobnie jak w prezentowanym badaniu, miała podskala wsparcia społecznego ($r = 0,10$).

Dotychczas nie analizowano zależności samooceny jakości życia w HFS od nasilenia objawów towarzyszących i depresji. Prezentowane badanie jako pierwsze wskazuje, że duża liczba objawów towarzyszących HFS istotnie pogarsza jakość życia, podobnie jak znaczne nasilenie objawów depresyjnych. Objawy towarzyszące HFS, takie jak ból i szczykościsk, istotnie pogarszają jakość życia ocenianą HFS-36 w zakresie prawie

wszystkich podskal, inne objawy zaś, takie jak trudności w widzeniu, fotofobia lub zaburzenia słuchu, tylko w zakresie pojedynczych podskal, głównie fizycznego dyskomfortu i zaburzeń komunikacji. Niektóre z objawów towarzyszących HFS (dyzartria, nadmierne ślinienie, łzawienie, podrażnienie spojówek) w ocenie chorych nie wpływają na jakość życia, co wynika zapewne z ich niewielkiego nasilenia.

W prezentowanym badaniu po raz pierwszy wykazano, że jakość życia chorych z HFS była gorsza u tych, którzy mieli większe nasilenie objawów depresyjnych w BDI. W badaniu Halla i współpracowników [2006] stwierdzono rzadsze występowanie objawów depresyjnych oraz zaburzeń lękowych u chorych z HFS w porównaniu z chorymi z kurczem powiek, ale nie badano wpływu tych dwóch objawów na wyniki jakości życia. Wpływ objawów depresji i lęku na pogorszenie jakości życia był wielokrotnie potwierdzony u chorych z chP pochodzących z populacji portugalskiej [Quelhas i wsp. 2009], rosyjskiej [Winter i wsp. 2010], chińskiej [Qin i wsp. 2009], zachodnioeuropejskiej [Schrag i wsp. 2006] i amerykańskiej [Jones i wsp. 2009], jak również z populacji polskiej [Zach i wsp. 2004]. Podobnie istotny wpływ występowania depresji lub lęku na pogorszenie jakości życia stwierdzono u chorych z dystonią szyjną [Ben-Shlomo i wsp. 2002, Sławek i wsp. 2007] oraz w postępującym porażeniu nadjądrowym (ang. *progressive supranuclear palsy* – PSP) [Schrag i wsp. 2003].

W badanej grupie nie stwierdzono wpływu wieku i czasu trwania choroby na wyniki w skali jakości życia. Podobne do własnych wyniki w odniesieniu do czasu trwania HFS i kurczu powiek opublikował Hall i współpracownicy [2006]. Dotychczas nie analizowano wpływu wieku na wynik skal jakości życia u chorych z HFS, ale takie analizy były już uprzednio dokonywane u chorych z innymi chorobami ruchu [Schrag i wsp. 2003, Schrag i wsp. 2006, Quelhas i wsp. 2009].

5.11. Skuteczność leczenia toksyną botulinową

Przeprowadzone badanie potwierdza bardzo dobrą skuteczność i bezpieczeństwo leczenia BTX-A. Znaczącą redukcję objawów ruchowych uzyskano u ponad 90% chorych, a niemal całkowite ustąpienie objawów odnotowano u 62,5% chorych. Prezentowane wyniki skuteczności leczenia BTX-A potwierdzają dane z wielu opublikowanych dotychczas prac [Astarloa i wsp. 1991, Yoshimura i wsp. 1992, Park i wsp. 1993, Berardelli i wsp. 1993, Price i O'Day 1994, Jitpimolmard i wsp. 1998, Schnider i wsp. 1999, Hsiung i wsp. 2002, Defacio i wsp. 2002, Jankovic 2004, Kemp i Reich 2004, Costa i wsp. 2005, Frei, Truong i Dressler 2006, Keeney i Jankovic 2008]. W większości badań wykazano poprawę u 90% chorych, trwającą średnio 3–6 miesięcy.

W przeprowadzonym badaniu wynik oceny w skali 5-stopniowej po 2 tygodniach leczenia BTX-A zmniejszył się o ponad jeden punkt (z $2,6 \pm 0,8$ do $1,5 \pm 0,5$ punktu), podobnie jak w badaniu Huang i współpracowników [2009] oceniającym wyniki leczenia 103 chorych (z 2,8 do 0,7 punktu). Skala nasilenia CGI, w której również wykazano znaczący spadek punktacji po leczeniu BTX-A (z $4,8 \pm 1,0$ do $1,5 \pm 0,8$ punktu), dotychczas nie była stosowana do oceny rezultatów leczenia w HFS.

Przemijające i o niewielkim nasileniu objawy niepożądane po leczeniu BTX-A wystąpiły u 19% chorych, co jest zgodne z poprzednimi badaniami przedstawiającymi występowanie objawów niepożądanych w zakresie od 22 do 35% [Wang i Jankovic 1998, Tan i wsp. 2004, Huang i wsp. 2009]. Najczęstszym objawem niepożądanym w badanej grupie było przemijające osłabienie mięśni twarzy (5 chorych), podwójne widzenie (3 chorych) i zespół suchego oka (3 chorych), co jest również zgodne z wcześniejszymi doniesieniami [Wang i Jankovic 1998, Tan i wsp. 2004]. W cytowanej wyżej pracy Wanga i Jankovica najczęstszym objawem niepożądanym było przemijające osłabienie mięśni twarzy (16% chorych), ptoza (11% chorych), łzawienie lub zespół suchego oka (6,3%) i podwójne widzenie (4,4%) [Wang i Jankovic 1998].

Najważniejszym wynikiem badania własnego jest stwierdzenie, że po BTX-A wyraźnej redukcji ulegają nie tylko skurcze mięśni połowy twarzy, lecz także wszystkie inne oceniane ruchowe i pozaruchowe objawy towarzyszące HFS. W badaniu udokumentowano statystyczną znamienność zmniejszenia liczby osób skarżących się na występowanie tych objawów po dwóch tygodniach od podania BTX-A w odniesieniu do każdego z tych objawów, z wyjątkiem trzech najrzadziej występujących objawów (bruksizm, ślinotok i niedosłuch). Liczba tych objawów również wyraźnie się zmniejszyła (w przypadku bruksizmu nawet do 0), ale – prawdopodobnie ze względu na małą liczebność próby – różnica nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Zmniejszenie liczby przynajmniej niektórych objawów towarzyszących HFS można w prosty sposób wytłumaczyć faktem, że są one wtórne w stosunku do skurczów mięśni w górnej (podrażnienie spojówek) lub dolnej (dyszartria, ból twarzy, parestezje, szczękocisk i bruksizm) części twarzy. Zmniejszenie nasilenia skurczów mięśni okrężnych oka tłumaczy także ustąpienie zaburzeń widzenia. Za ustąpienie bólu twarzy mogło być odpowiedzialne zmniejszenie nasilenia skurczów twarzy, ale trzeba wziąć pod uwagę także działanie przeciwbólowe BTX-A w mechanizmie hamowania substancji P i innych neuropeptydów pośredniczących w powstawaniu bólu i zapalenia neurogennego [Jankovic 2004].

Wyjaśnienie wpływu BTX-A na objawy autonomiczne jest również możliwe. BTX-A zaburza bowiem nie tylko transmisję w połączeniach nerwowo-mięśniowych, znosząc skurcze mięśni, lecz także transmisję w cholinergicznym synapsach układu przywspółczulnego i w pozazwojowej części układu współczulnego. Ponadto dyfuzja BTX-A z miejsca wstrzyknięcia do okolicznych tkanek powoduje m.in. blokowanie cholinergicznym synaps odpowiedzialnych za ślinienie i łzawienie włókien przywspółczulnych nerwu VII. Ten cholinolityczny wpływ BTX-A jest często i skutecznie wykorzystywany w leczeniu różnych zaburzeń autonomicznych, związanych z nadmiernym wydzielaniem potu lub śliny [Naumann i Jost 2004]. Zmniejszenie ślinotoku może być również tłumaczone uzyskaniem właściwego zamknięcia jamy ustnej. Antycholinergiczny wpływ BTX-A zazwyczaj trwa dłużej niż blokowanie skurczu mięśni, co udokumentowano w wielu badaniach [Jankovic 2004, Naumann i Jost 2004]. Dłuższe utrzymywanie się działania BTX-A na łzawienie i ślinotok w tym badaniu (łzawienie i ślinotok u większości obserwowanych chorych po 12 tygodniach były jeszcze wyraźnie zmniejszone w stosunku do występujących przed podaniem, mimo że skurcze twarzy były już nasilone, jak poprzednio) świadczy o antycholinergicznym, a nie przeciwskurczowym, skutku działania toksyny odpowiedzialnym za zmniejszenie ślinotoku.

W wyniku leczenia BTX-A zmniejszyła się też liczba towarzyszących objawów słuchowych. Znamienne statystycznie zmniejszył się niedosłuch, natomiast redukcja częstości występowania szumu usznego i „kliku” usznego nie osiągnęła znamienności statystycznej. Zgłaszane przez chorych subiektywne skargi na niedosłuch wynikają prawdopodobnie z dysfunkcji trąbki Eustachiusza. Za niedosłuch mogą być odpowiedzialne zmiany ciśnienia w trąbce Eustachiusza, spowodowane synchronicznymi ze skurczami mięśni twarzy skurczami mięśnia dźwignacza podniebienia, albo zbyt długo trwające zamknięcie trąbki. Stwierdzana zależność między występowaniem zaburzeń słuchowych a nasileniem objawów ruchowych HFS świadczy dodatkowo o takim mechanizmie. Hipotezę dysfunkcji trąbki Eustachiusza jako przyczyny zaburzeń słuchu potwierdza zmniejszenie subiektywnych objawów słuchowych po 2 tygodniach od podania BTX-A, co nie miało odzwierciedlenia w poprawie parametrów słuchu ocenianych w obiektywnych badaniach audiometrycznych. Poprawa po leczeniu BTX-A dotyczyła jedynie subiektywnie odczuwanego niedosłuchu. Dyfuzja, podawanej w standardowe punkty na twarzy BTX-A, do mięśni dźwignacza i napinacza podniebienia odpowiedzialnych za otwieranie trąbki Eustachiusza spowodowała zmniejszanie ich nadmiernej aktywności, generowanej patologiczną impulsacją w nerwie VII. Brak zmian po podaniu BTX-A w występowaniu odruchu strzemiączkowego dowodzi, że BTX-A nie wpływa bezpośrednio na mięsień strzemiączkowy poprzez antydromowe przenoszenie BTX-A przez włókna nerwowe do ośrodkowego układu nerwowego.

W prezentowanym badaniu BTX-A znamienne statystycznie poprawiała nie tylko ogólny wynik HFS-36, lecz również wyniki wszystkich podskal, z wyjątkiem podskali wsparcia społecznego. Jest to zgodne z wcześniej opublikowanymi badaniami Tana i współpracowników [2004] z zastosowaniem HFS-30 i Huanga i współpracowników [2009] z zastosowaniem kwestionariusza HFS-36. W poprzednio publikowanych badaniach leczenie BTX-A chorych z HFS przynosiło także wyraźną poprawę w globalnej ocenie skalą wzrokowo-analogową, wchodzącą w skład kwestionariuszy jakości życia [Schnider i wsp. 1999, Reimer i wsp. 2005].

Przeprowadzone badanie jest pierwszym, które wskazuje, że wpływ BTX-A na objawy towarzyszące HSF w równym stopniu, co zmniejszenie skurczów mięśni twarzy, wpływa na samoocenę jakości życia chorych. Ocena jakości życia jest znacząco zdeterminowana liczbą i rodzajem objawów towarzyszących. Zmniejszenie częstości występowania i nasilenia objawów towarzyszących HFS w wyniku leczenia BTX-A ma istotny wpływ na ocenę jakości życia.

6. WNIOSKI

1. HFS w badanej kohorcie występował częściej u kobiet i zaczynał się w wieku średnio około 52 lat od skurczów mięśnia okrężnego oka i stopniowo rozszerzał się na inne mięśnie połowy twarzy. Obraz kliniczny choroby w badanej kohorcie nie różnił się istotnie od wcześniejszych opisów choroby w innych populacjach europejskich, amerykańskiej i azjatyckiej.
2. Najczęstszym prawdopodobnym powodem HFS był konflikt naczyniowo-nerwowy z korzeniem nerwu VII w rejonie jego wyjścia z pnia mózgu, którego obecność w badaniu MRI udokumentowano u 84% chorych z HFS. Obecność tego konfliktu stwierdzono jednak także u osób zdrowych (6,6% badanych) i u chorych z HFS po stronie bezobjawowej (13,1% chorych). Znacznie rzadszą przyczyną HFS były następstwa różnych uszkodzeń nerwu VII (10,8% chorych) oraz guz kąta mostwo-mózdzkowego (1,5%).
3. Ani mniejsza objętość PMR w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki, ani NT nie okazały się niezależnymi czynnikami ryzyka HFS. W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej jedynym czynnikiem, który miał wpływ na powstanie HFS, był konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII. W analizie jednoczynnikowej u chorych poniżej 50. roku życia czynnikiem ryzyka była także mniejsza objętość PMR w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki, a u chorych po 50. roku życia – dłuższy czas trwania NT.
4. U wielu chorych i osób zdrowych z grupy kontrolnej badanie MRI ujawniło także ucisk na VLM, znamienne częściej u osób z NT; zależność ta była silniejsza u osób z większym stopniem ucisku na VML.
5. U 80% chorych z HFS skurczom mięśni twarzy towarzyszyły inne objawy ruchowe, czuciowe i autonomiczne. Najczęściej były to: łzawienie (44% chorych) podrażnienie spojówek (39% chorych), parestezje twarzy (27% chorych) i „kliki” uszne (25% chorych). U prawie połowy chorych stwierdzono jednocześnie występowanie więcej niż 3 objawów towarzyszących. Spowodowane chorobą zaburzenia lub trudności widzenia były zgłaszane przez ponad 60% chorych. Liczba objawów towarzyszących korelowała z nasileniem HFS.
6. Obecność drżenia pozycyjnego i kinetycznego w badaniu neurologicznym oraz za pomocą akcelerometru i EMG stwierdzono u 40% chorych z HFS, czterokrotnie częściej niż w grupie kontrolnej. Współistnienie ET lub drżenia psychogenne stwierdzono w pojedynczych przypadkach, w pozostałych drżenie określono jako typu drżenia samoistnego lub typu nasilonego drżenia fizjologicznego. Nasilenie drżenia było zwykle niewielkie i zależne od nasilenia HFS.

7. Skargi na niedosłuch, „klik” lub szum uszny po stronie HFS zgłaszało około połowy chorych. Zaburzeniom tym nie towarzyszyły żadne istotne zmiany w obiektywnych badaniach audiometrycznych ani w SPW, z wyjątkiem częściej występującego braku ipsilateralnego odruchu strzemiączkowego. Wyniki przeprowadzonego badania sugerują, że stwierdzane zaburzenia słuchu nie są następstwem uszkodzenia nerwu VIII, ale prawdopodobnie wiążą się ze skurczem mięśnia strzemiączkowego i dysfunkcją trąbki Eustachiusza, co wynika ze zwiększonej aktywności nerwu VII i ulega poprawie po podaniu TB.
8. Rozpoznanie depresji na podstawie oceny konsultującego lekarza psychiatry lub aktualnego przyjmowania leków antydepresyjnych postawiono u 20% chorych z HFS, a nasilenie objawów depresyjnych powyżej ustalonej granicy normy w badaniu BDI u prawie 50% chorych. Nasilenie objawów depresyjnych korelowało z wynikami skal oceny nasilenia HFS.
9. Obniżenie jakości życia chorych oceniane za pomocą kwestionariusza HFS-36 dotyczyło wszystkich zakresów tego kwestionariusza, ale największy wpływ na ogólną punktację miały zakresy poczucia napiętnowania, samopoczucia i dyskomfortu fizycznego. Wyniki oceny, zarówno ogólnej, jak i w poszczególnych zakresach, najsilniej korelowały z nasileniem objawów depresyjnych, w mniejszym stopniu z nasileniem i liczbą objawów towarzyszących HFS, nie były natomiast zależne od wieku, czasu trwania choroby, wieku zachorowania itp.
10. Leczenie BTX-A było skuteczne nie tylko w zmniejszeniu nasilenia skurczów mięśni twarzy, lecz także w znacznym stopniu redukowało różne ruchowe i pozaruchowe objawy towarzyszące HFS. Leczenie BTX-A poprawiało również wyraźnie jakość życia chorych, szczególnie tych, którzy zgłaszali dużą liczbę objawów towarzyszących.

7. STRESZCZENIE

Wstęp

Półowiczy kurcz twarzy (ang. *hemifacial spasm* – HFS) jest chorobą charakteryzującą się występowaniem jednostronnych, nieregularnych, klonicznych lub tonicznych skurczów mięśni unerwianych przez nerw twarzowy. Za najczęstszą przyczynę HFS uważa się konflikt naczyniowo-nerwowy, wynikający z bliskiego sąsiedztwa korzenia nerwu w strefie jego wyjścia z pnia mózgu z jedną z tętnic zaopatrujących mózdzek. Znacznie rzadziej przyczyną jest uszkodzenie nerwu po jego zapaleniu, urazie lub ucisku przez guz kąta mostowo-mózdkowego. Niektórzy sądzą, że ucisk nerwu VII przez ścianę tętnicy jest wystarczającym powodem niewielkiego uszkodzenia nerwu i generowania objawów HFS. Inni podkreślają, że konflikt naczyniowo-nerwowy uwidacznia się także w neuroobrazowaniu u 6–25% osób bez dolegliwości oraz u 10–20% chorych po stronie bezobjawowej, co świadczy o koniecznej obecności jeszcze innego czynnika, by choroba mogła się ujawnić. Kontrowersje dotyczą także czynników ryzyka HFS. Pierwsze badania z lat 90. ubiegłego wieku dostarczyły dowodów, że czynnikiem ryzyka może być NT. Ostatnio opublikowane wyniki badań na większych grupach chorych z właściwie dobraną grupą kontrolną tego jednak nie potwierdzają. Choroba częściej występuje u kobiet i u osób rasy żółtej, wysunięto więc koncepcję, że czynnikiem ryzyka HFS może być mniejsza wielkość tylnego dołu czaszki, co znalazło potwierdzenie w wynikach dwóch opublikowanych dotychczas prac zajmujących się tym tematem.

Dotychczas opublikowano niewiele prac poświęconych analizie obrazu klinicznego HFS, co prawdopodobnie wynika z rzadkiego występowania tej choroby i trudności zgromadzenia odpowiedniej liczby przypadków. Największy dotychczas raport na temat obrazu klinicznego HFS, opracowany na podstawie analizy historii chorób 156 osób, został opublikowany w 1998 przez autorów amerykańskich. Współwystępowanie depresji, lęku, zaburzeń słuchu lub innych ruchów mimowolnych, takich jak kurcz powiek, było przedmiotem tylko pojedynczych doniesień opartych na stosunkowo małym materiale badawczym. W kilku zaledwie pracach badano też wpływ nasilenia objawów i ich poprawy pod wpływem leczenia TB na jakość życia, nie uwzględniając jednak współistnienia depresji ani innych objawów towarzyszących.

Metoda mikrochirurgicznego odbarczenia nerwu wprowadzona do terapii HFS w latach 70. ubiegłego wieku, mimo że skuteczna i obciążona niewielkim ryzykiem powikłań, została już w następnym dziesięcioleciu w znacznym stopniu zastąpiona

efektywnym i bezpiecznym leczeniem TB. W piśmiennictwie znajduje się wiele prac donoszących o dużej skuteczności takiej terapii w redukcji objawów ruchowych HFS, z niewielkimi tylko objawami niepożądanymi. Dotychczas nie analizowano jednak wpływu leczenia TB na objawy towarzyszące HFS, np. słuchowe, autonomiczne lub wzrokowe, które w istotny sposób wpływają na jakość życia tych chorych.

Cel pracy

Celem pracy była prospektywna ocena różnych aspektów HFS, a w szczególności:

- 1) analiza obrazu klinicznego i etiologii samoistnego i objawowego HFS;
- 2) określenie czynników ryzyka choroby, ze szczególnym zwróceniem uwagi na NT i zmniejszenie objętości tylnego dołu czaszki w rejonie potencjalnego konfliktu naczyniowo-nerwowego;
- 3) zbadanie częstości występowania i nasilenia różnych, ruchowych i pozaruchowych, objawów towarzyszących HFS, ze szczególnym uwzględnieniem drżenia kończyn górnych i zaburzeń słuchowych;
- 4) ocena nasilenia objawów depresyjnych i jakości życia w HFS oraz czynników ją determinujących;
- 5) ocena skuteczności leczenia BTX-A, nie tylko w odniesieniu do skurczów mięśni twarzy, lecz także do ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących i jakości życia chorych z HFS.

Material i metody

Badanie przeprowadzono kilkietapowo na grupie wszystkich 129 pacjentów (67,4% kobiet, średni wiek $61,6 \pm 11,4$ roku, średni czas trwania choroby $9,1 \pm 10,5$ roku), leczonych między rokiem 2004 a 2010 w Poradni Chorób Układu Pozapiramidowego Oddziału Klinicznego Kliniki Neurologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Dane demograficzne i kliniczne chorych były sukcesywnie gromadzone w specjalnie do tego celu stworzonej elektronicznej bazie. Rejestrowano m.in. wiek zachorowania, czas trwania i przebieg choroby, stronę występowania objawów, objawy towarzyszące (trudności w widzeniu, ból, dyskomfort, dyzartria, ślinotok, drętwienie, bruksizm, szczękocścisk, fotofobia, łzawienia, podrażnienie spojówek, zaburzenia słuchu, takie jak szum i „klik” uszny lub niedosłuch), czynniki nasilające i łagodzące skurcze mięśni twarzy, współwystępujące i przebyte choroby, wywiad rodzinny, stosowane leczenie. Nasilenie objawów HFS było oceniane dwiema skalami: 7-stopniową skalą CGI oraz skalą 5-stopniową. U wszystkich chorych, którzy wyrazili na to zgodę, wykonywano też badanie MRI lub TK w celu ustalenia etiologii choroby. U znacznej części chorych badanie MRI wykonywano w sekwencji 3D FIESTA z oceną warstw co 1 mm. W badaniach neuroobrazowych oceniano występowanie konfliktu naczyniowo-nerwowego z nerwem VII,

stopień stwierdzanego ucisku naczyń w skali od 0 do 3 oraz identyfikowano naczynie powodujące ucisk. Cały przedstawiony wyżej materiał był wykorzystany do analizy obrazu klinicznego, etiologii choroby oraz skutku leczenia BTX-A. Inne cele pracy były realizowane na wybranym, mniejszym materiale.

Do badania oceny czynników ryzyka, takich jak NT i objętość PMR w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki, zakwalifikowano 60 pacjentów oraz 60-osobową grupę kontrolną. Rozpoznanie NT postawiono na podstawie kryteriów WHO/International Society of Hypertension Writing Group [2003] i wykonanych trzech pomiarów ciśnienia tętniczego w okresie miesiąca. W badaniu MRI z zastosowaniem sekwencji 3D FIESTA oceniano również występowanie ucisku na VML, stopień tego ucisku w skali od 0 do 3 oraz identyfikowano naczynie powodujące ucisk. Pomiar objętości PMR w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki (w zbiornikach przedrdzeniowym, przedmostowym oraz w obu zbiornikach kątów mostowo-mózdkowych od poziomu wyjścia nerwu V z pnia mózgu do poziomu wyjścia nerwu X z pnia mózgu) był wykonywany przy użyciu oprogramowania Osirix.

Do dokładniejszej oceny ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS zakwalifikowano 56 kolejnych chorych leczonych BTX-A w czwartym kwartale 2008 roku. Do badania częstości występowania i rodzaju drżenia towarzyszącego HFS zakwalifikowano 47 kolejnych chorych, którzy podpisali zgodę i nie przyjmowali leków mogących wpływać na drżenie, nie byli narażeni na działanie czynników toksycznych i nie mieli ośpienia ani chorób powodujących drżenie. Grupę kontrolną stanowiło 48 osób zdrowych. Ocena kliniczna nasilenia drżenia spoczynkowego, posturalnego i kinetycznego została przeprowadzona według skali TRS, a do oceny częstotliwości i nasilenia drżenia zastosowano trójosiowy akcelerometr firmy BIOPACK System Inc., jednocześnie rejestrujący drżenie i czynność bioelektryczną (EMG) zginaczy i prostowników nadgarstka. W celu rozpoznania typu obserwowanego drżenia (drżenie typu EPT lub typu ET-L) u każdej osoby przeprowadzono test obciążenia 500 g. ET i drżenie psychogenne rozpoznano na podstawie kryteriów Consensus Statement of the Movement Disorders Society on Tremor.

Do dokładniejszej oceny zaburzeń słuchu zakwalifikowano 40 kolejnych chorych z HFS, leczonych BTX-A w czwartym kwartale 2009 roku oraz dobraną pod względem wieku i płci grupę kontrolną. W grupie chorych dwukrotnie, przed podaniem i po 2 tygodniach od podania BTX-A, a w grupie kontrolnej jednokrotnie, przeprowadzono ocenę poziomu szumu usznego, badanie otoskopowe i audiometryczne w zakresie audiometrii tonalnej i impedancyjnej (tympanometria i pomiar odruchu z mięśnia strzemiączkowego). U chorych z objawami słuchowymi przed podaniem BTX-A wykonano również badanie SPW z pnia mózgu oraz ocenę ucisku na nerw VIII i pień mózgu.

Badanie jakości życia za pomocą kwestionariusza HFS-36 i nasilenia objawów depresyjnych za pomocą BDI przeprowadzono na grupie 85 chorych, którzy spełniali kryteria włączenia i nie mieli współistniejących chorób ruchu oraz innych przewlekłych chorób o dużym nasileniu objawów.

Dokładną analizę wpływu leczenia BTX-A na ruchowe i pozaruchowe objawy towarzyszące HFS przeprowadzono u 56 chorych, na zaburzenia słuchu u 40 chorych, a na jakość życia u 54 chorych, stosując równolegle dwie skale nasilenia HFS oraz 5-stopniową skalę skutku klinicznego po leczeniu BTX-A.

Wyniki

Analiza zgromadzonych danych wykazała, że choroba występowała częściej u kobiet (67%) i u większości (84%) pacjentów rozpoczynała się skurczami mięśni w górnej części twarzy, najczęściej w mięśniu okrężnym oka. Prawdopodobną przyczyną samoistnego HFS był konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII, który za pomocą MRI ujawniono u 84% chorych. Znacznie rzadziej występujący objawowy HFS był następstwem obwodowego porażenia nerwu VII (10,8% chorych) lub guza kąta mostowo-mózdkowego (1,5% chorych). Tętnicami najczęściej powodującymi ucisk na nerw VII była tętnica mózdzku tylna dolna (43,4%), tętnica mózdzku przednia dolna (20,5%) i tętnica kręgową (18,1%). Nasilenie objawów HFS nie zależało od stopnia ucisku na nerw VII.

Ani częstość występowania NT, ani objętość PMR w badanym obszarze tylnego dołu czaszki nie różniły się istotnie u chorych z HFS i u osób z grupy kontrolnej. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej niezależnym czynnikiem ryzyka HFS okazał się tylko konflikt naczyniowo-nerwowy, jedynie w analizie jednoczynnikowej u chorych poniżej 50. roku życia czynnikiem ryzyka była także mniejsza objętość PMR w wybranym obszarze tylnego dołu czaszki, a u chorych po 50. roku życia – dłuższy czas trwania NT.

U prawie wszystkich badanych (97,2% chorych i 100% osób z grupy kontrolnej), którzy mieli NT, badanie MRI wykryło obecność ucisku na ośrodek naczynioruchowy w VLM. Stwierdzono nawet zależność między nasileniem tego ucisku a częstszym występowaniem NT. Tętnicami najczęściej odpowiedzialnymi za ten ucisk były PICA (53,1%) i VA (36,7%). Ucisk występował jednak także u około 60% badanych, którzy nie mieli NT.

Analizując obraz kliniczny choroby, stwierdzono, że skurczom mięśni twarzy u 80% chorych z HFS towarzyszyły także inne objawy ruchowe (szczękościsk, bruksizm), czuciowe (zaburzenia słuchu, parestezje, zaburzenia widzenia) i autonomiczne (nadmierne ślinienie i łzawienie), związane prawdopodobnie z nadpobudliwością nerwu twarzonego. U prawie połowy chorych (45%) stwierdzano więcej niż 3 objawy towarzyszące, a ich liczba korelowała z nasileniem HFS w obu skalach. Wśród objawów towarzyszących chorzy najczęściej podawali łzawienie (44%), podrażnienie spojówek oczu (39%), parestezje twarzy (27%) i „kliki” uszne (25%). Ponad 60% chorych zgłaszało trudności lub zaburzenia widzenia związane z objawami choroby.

Na dolegliwości słuchowe w postaci niedosłuchu (32%), „kliki” (30%) i szumu usznego (9%) po stronie HFS skarżyło się około połowy badanych chorych. Zaburzeniom tym nie towarzyszyły jednak żadne istotne zmiany w badaniach audiometrycznych ani w badaniu słuchowych potencjałów wywołanych, z wyjątkiem występującego częściej braku ipsilateralnego odruchu strzemiączkowego. Drżenie pozycyjne i kinetyczne kończyn górnych obserwowano u 40% chorych z HFS, czterokrotnie częściej niż w grupie kontrolnej. W pojedynczych przypadkach było to ET lub drżenie psychogenne, u pozostałych osób, na podstawie analizy aparaturowej (akcelerometria i badanie EMG), rozpoznano drżenie typu ET-L lub EPT, o synchronicznym typie skurczu mięśni zginaczy i prostowników nadgarstka. U prawie wszystkich chorych z HFS i u wszystkich osób w grupie kontrolnej nasilenie drżenia było niewielkie. Obecność drżenia nie miała związku z czasem trwania HFS, ale była zależna od jego nasilenia.

Przekraczające przyjętą normę nasilenie objawów depresyjnych w BDI występowało u prawie 50% chorych z HFS. Depresję na podstawie rozpoznania konsultującego psychiatry lub wcześniejszego włączenia leczenia antydepresyjnego rozpoznano u 20% chorych. Wynik oceny nasilenia objawów depresyjnych korelował z nasileniem objawów HFS.

Średni globalny wynik oceny jakości życia w kwestionariuszu HFS-36 wyniósł 47 ± 31 punktów na 140 możliwych do uzyskania. Obniżenie jakości życia dotyczyło w różnym stopniu wszystkich podskal ocenianych różne zakresy jakości życia tego kwestionariusza. Jakość życia chorych z HFS w największym stopniu zależała od nasilenia objawów depresyjnych i liczby objawów towarzyszących, w mniejszym od nasilenia objawów choroby, a nie była zdeterminowana wiekiem, płcią i czasem trwania choroby. Występowanie objawów towarzyszących, szczególnie bólu i szczykościsku, wyraźnie pogarszało jakość życia chorych z HFS.

Badanie potwierdziło, że leczenie BTX-A chorych z HFS jest skuteczne i bezpieczne. U wszystkich chorych powodowało istotną poprawę, a u większości kilkumiesięczne ustąpienie prawie wszystkich objawów, czemu jedynie bardzo rzadko towarzyszyły objawy niepożądane. Wyraźną poprawę zarejestrowano także w odniesieniu do większości objawów towarzyszących HFS, zarówno ruchowych, jak i pozaruchowych. Toksyna botulinowa podana do mięśni twarzy u około 50% pacjentów z HFS zmniejszała także subiektywne objawy słuchowe, zarówno niedosłuch, jak i „klik” oraz szum uszny, nie miała natomiast wpływu na żaden z badanych parametrów obiektywnej oceny słuchu. Znacznie redukując objawy HFS, leczenie BTX-A poprawiało także jakość życia chorych ocenianą kwestionariuszem HFS-36. Poprawa jakości życia była zauważalna szczególnie u chorych z dużą (> 4) liczbą objawów towarzyszących HFS, a zwłaszcza u osób, u których ból i szczykościsk miały istotny wpływ na jakość życia.

Wnioski

1. W analizowanej kohorcie polskich pacjentów z HFS choroba częściej występowała u kobiet, rozpoczynała się średnio w wieku około 52 lat od skurczów mięśni okrężnych oka i stopniowo obejmowała kolejne mięśnie twarzy. Prawdopodobnym powodem pierwotnego HFS jest konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII, którego obecność w badaniu MRI stwierdzono u 84% chorych, a wtórnego HFS – następstwa obwodowego, pozapalnego lub pourazowego uszkodzenia nerwu VII (10,8%) oraz guza kąta mostowo-mózdkowego (1,5%). Grupa badanych chorych z HFS nie różniła się pod względem danych demograficznych, obrazu klinicznego, czynników nasilających i zmniejszających objawy oraz etiologii od opisanych dotychczas grup chorych pochodzących z innych populacji europejskich, amerykańskich i azjatyckich.
2. W wieloczynnikowej analizie regresji logistycznej jedynym czynnikiem, który miał wpływ na powstanie HFS, był konflikt naczyniowo-nerwowy z nerwem VII. W analizie jednoczynnikowej u chorych poniżej 50. roku życia czynnikiem

ryzyka była także mniejsza objętość PMR w odpowiednim obszarze tylnego dołu czaszki, a u chorych po 50. roku życia – dłuższy czas trwania NT.

3. Nadciśnienie tętnicze, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, wiązało się ze znacznie częstszym występowaniem ucisku naczyń tętniczego na VLM i zależało od stopnia tego ucisku.
4. Skurczom mięśni twarzy u 80% chorych z HFS towarzyszyły inne objawy ruchowe, czuciowe i autonomiczne, prawdopodobnie związane z nadpobudliwością nerwu twarzowego. Drżenie pozycyjne i kinetyczne występowało u 40% chorych z HFS, czterokrotnie częściej niż w grupie kontrolnej. Dolegliwości słuchowe w postaci niedosłuchu, „kliku” i szumu usznego po stronie HFS stwierdzono u około połowy chorych. Zaburzeniom tym nie towarzyszyły jednak istotne zmiany w obiektywnych badaniach audiometrycznych ani w słuchowych potencjalach wywołanych, z wyjątkiem częściej występującego braku ipsilateralnego odruchu strzemiączkowego. Wyniki przeprowadzonego badania sugerują, że stwierdzane zaburzenia słuchu nie są następstwem uszkodzenia nerwu VIII, ale prawdopodobnie wiążą się ze skurczem mięśnia strzemiączkowego i dysfunkcją trąbki Eustachiusza.
5. Jakość życia chorych w ocenie według kwestionariusza HFS-36 była obniżona we wszystkich badanych zakresach w różnym stopniu i zależała przede wszystkim od nasilenia objawów depresyjnych i liczby objawów towarzyszących oraz w mniejszym stopniu od nasilenia objawów HFS.
6. Leczenie BTX-A było skuteczne nie tylko w zmniejszeniu nasilenia skurczów mięśni twarzy, lecz także w znacznym stopniu redukowało różne ruchowe i pozaruchowe objawy towarzyszące HFS. Leczenie TB poprawiało również jakość życia chorych, szczególnie tych, którzy zgłaszali dużą liczbę objawów towarzyszących.

8. SUMMARY

Introduction

Hemifacial spasm (HFS) is a movement disorder manifested by unilateral, irregular, clonic or tonic spasms of the muscles innervated by the facial nerve. Compression of the facial nerve at its root exit zone by one of the arteries supplying the cerebellum is thought to be the most common cause. Inflammatory and traumatic lesions or compression by a cerebello-pontine angle tumor are much less common. Although it is widely accepted that vascular compression of the facial nerve root is sufficient to cause a minor nerve lesion resulting in HFS, some point out that neuroimaging evidence of the neuro-vascular conflict is also observed in 6–25% of individuals without HFS, and on the asymptomatic side in 10–20% of those with HFS. Therefore, additional underlying mechanisms need to be considered.

HFS risk factors are also controversial. Arterial hypertension, identified as a possible risk factor in early studies in 1990s, has not been confirmed by properly controlled larger studies published more recently. Since the disease occurs more frequently in women and Asians, a small size of the posterior cranial fossa has been suggested as another HFS risk factor.

There have been few papers investigating the clinical course of HFS, probably due to its infrequent occurrence and difficulty to recruit enough participants for reliable statistical analysis. The most comprehensive report, based on the retrospective analysis of medical records of 156 North American patients, was published in 1998. Accompanying depression, anxiety, hearing impairment, or involuntary movements, such as blepharospasm, were only described in single case reports or limited case series. The influence of the treatment with botulinum toxin on the quality-of-life measures were subject of few studies, none of which reported effects on depression and other accompanying symptoms.

Although a microvascular decompression of the facial nerve, introduced in 1970s, was proved effective in the treatment of HFS with little risk of complications, in 1980s it was replaced successfully with non-surgical treatment with botulinum toxin. The effectiveness of this therapy in reducing motor symptoms of HFS with minimal adverse effects was demonstrated in multiple studies. However, the influence of botulinum toxin therapy on the HFS-related symptoms, such as hearing, autonomic or visual dysfunctions, which have significant impact the quality of life in HFS patients, has not been analyzed so far.

Aims

The aim of the study was the prospective assessment of various clinical aspects of HFS, including:

- 1) clinical characteristics and etiology of primary and secondary HFS;
- 2) risk factors of the disease, particularly arterial hypertension and decreased volume of the posterior cranial fossa in the region of the potential neuro-vascular conflict;
- 3) frequency of exacerbations of motor and non-motor HFS-related symptoms, especially tremor of upper limbs and hearing disturbance;
- 4) severity of depressive symptoms and their impact on the quality of life;
- 5) efficacy of botulinum toxin type A (BTX-A) in the treatment of facial spasms as well as motor and non-motor HFS-related symptoms and effects of this therapy on the quality of life.

Material and methods

One hundred and twenty nine patients (67.4% women; mean age: 61.6 ± 11.4 years; mean disease duration: 9.1 ± 10.5 years) seen between 2004 and 2010 in the Movement Disorders Outpatient Clinic, Department of Neurology, University Hospital, Cracow, Poland, were initially evaluated by a multi-stage approach. Patients' demographic and clinical data were successively collected in an electronic database specially established for that purpose. The medical data included: the age at onset, disease duration and course, affected side, accompanying symptoms (interference with vision, facial pain or discomfort, dysarthria, sialorrhea, facial paresthesias, bruxism, trismus, photophobia, tearing, eye irritation, hearing impairment, perception of "clicking" sounds), triggering and alleviating factors, concomitant diseases, past medical and family history, and previous and present therapy. Severity of HFS was assessed by the five-point clinical scale and Clinical Global Impression (CGI) rating scale which classifies the disease into seven stages of severity. In order to determine the etiology of the disease magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) was performed in all patients who consented to it. The majority of patients were examined using the MRI 3D FIESTA sequence with 1 mm slice thickness. The facial nerve root exit zone was evaluated in detail by neuroimaging in order to determine the type and grade (from 0 to 3) of the neuro-vascular compression.

Sixty patients who met the inclusion (primary HFS) and exclusion (nephrogenic and endocrine hypertension, cerebrovascular disease) criteria, as well as 60 control individuals were finally recruited to participate in the study. They were evaluated for risk factors, such as arterial hypertension and cerebro-spinal fluid (CSF) volume in a defined region of the posterior cranial fossa.

Hypertension was diagnosed according to the WHO/International Society of Hypertension Writing Group [2003] criteria based on three separate blood pressure measure-

ment within a month. The MRI 3D FIESTA sequence was used to grade the neuro-vascular compression on the ventro-lateral medulla (VLM) and to identify the responsible vessel. The Osirix software was used to measure CSF volume in a defined region of the posterior cranial fossa, encompassing the premedullary cistern, prepontine cistern, as well as both cerebellopontine angle cisterns extending from the trigeminal nerve exit zone down to the vagus nerve exit zone in the brainstem).

Additional 56 HFS patients treated with BTX-A in the last three months of 2008 were recruited for a separate efficacy analysis of the treatment of motor and non-motor HFS-related symptoms.

Another group of 47 patients were recruited for the analysis of frequency and type of HFS-related tremor. They could not take any medications affecting tremor, suffer from any diseases causing tremor or dementia, or have a history of exposure to toxic agents. Forty-eight healthy individuals constituted a control group. Resting, postural and kinetic tremor was assessed with the Tremor Rating Scale (TRS), while the tremor frequency and severity were measured using the triaxial accelerometer (BIOPACK System Inc. US TSD 109) combined with simultaneous detection of electromyographic (EMG) discharges of the carpal flexors and extensors. A load test with 500 g weight was performed in all subjects in order to identify the type of tremor (enhanced physiological or essential tremor-like tremor). Essential tremor or psychogenic tremor was diagnosed according to Consensus Statement of the Movement Disorders Society on Tremor.

For the assessment of hearing impairment a separate study group was set up consisting of 40 consecutive HFS patients treated with BTX-A in the last three months of 2009. They were compared to age- and sex-matched controls. The laryngological examination, including audiometry, tympanometry and acoustic middle ear reflex, was performed twice in the HFS patients (before the BTX-A injection and two weeks later), and once in the control group. The HFS patients with auditory disturbances identified before the BTX-A injection underwent the brainstem auditory evoked response (BAER) testing and MRI assessment for potential neurovascular compression of the acoustic nerve.

In 85 patients who fulfilled the inclusion criteria and did not suffer from concomitant movement disorders or other severe chronic diseases the quality of life was assessed with the HFS-36 questionnaire and severity of depressive symptoms using Beck Depression Inventory.

The effects of BTX-A therapy were assessed using two scales of HFS severity and one scale clinical effectiveness in 56 patients in regard to motor and non-motor HFS-related symptoms, in 40 patients in regard to hearing impairment, and in 54 patients in regard to quality of life.

Results

The data analysis revealed that the disease occurred more frequently in women (67%), and in the majority of patients (84%) the onset was with a spasm of muscles of the upper part of the face, most frequently the orbicular muscle. The most probable cause of

the primary HFS was a vascular compression of the facial nerve demonstrated in 84% patients who underwent MRI. Other causes of HFS were considerably less common, including peripheral facial nerve paralysis (10.8%), and cerebello-pontine angle tumor (1.5%). Responsible vessels included most commonly the posterior inferior cerebellar artery (43.4%), anterior inferior cerebellar artery (20.5%) and vertebral artery (18.1%). The frequency of HFS exacerbations did not depend on the compression level.

CSF volume in the defined region of the posterior cranial fossa and prevalence of arterial hypertension did not differ significantly between the HFS patients and controls. The neuro-vascular conflict was the only significant HFS risk factor in a multivariate logistic regression analysis. However, a univariate logistic regression analysis identified additional risk factors, including a smaller CSF volume in the defined region of the posterior cranial fossa in patients younger than 50 years, and longer history of arterial hypertension in patients over 50.

Almost in all subjects (97.2% patients and 100% controls) with arterial hypertension, MRI revealed compression of the vasomotor center in VLM. There was a correlation between the degree of VLM compression and increased frequency of arterial hypertension. Vessels that compressed VLM most commonly were the posterior inferior cerebellar artery (53.1%) and vertebral artery (36.7%). However, compression was also confirmed in about 60% subjects without arterial hypertension.

The analysis of the HFS clinical presentation showed the co-occurrence of facial spasms and other motor (trismus, bruxism), sensory (impairment of hearing and vision, paresthesias) and autonomic (excessive salivation and lacrimation) symptoms in 80% of the HFS patients. Those symptoms could be probably attributed to the overactivity of the facial nerve. Almost half of the patients (45%) had more than three accompanying symptoms, and their number correlated with HFS exacerbations in both scales. The accompanying symptoms that were reported most commonly included lacrimation (44%), eye irritation (39%), facial paresthesias (27%) and perception of a “click” in the ear (25%). Visual disturbance resulting from several of such symptoms was a frequent complaint (60.7%).

Hearing disturbances such as decreased hearing (32%), “clicks” (30%) or tinnitus (9%) on the affected side were documented in about half of the patients. However, those abnormalities were not accompanied by any significant changes in audiometric, tympanometric or BAER testing except for the absence of the ipsilateral acoustic middle ear reflex found to be more common in the HFS patients than controls. Postural and kinetic tremor of upper limbs was observed in 40% of the HFS patients, i.e. four-fold more frequently than in controls. Essential tremor and psychogenic tremor used to be diagnosed only incidentally. Essential tremor-like tremor or enhanced physiological tremor type with synchronic muscle type contractions of carpal flexors and extensors was diagnosed in the rest of the patients based on the results of the accelerometric and EMG assessments. Almost all HFS patients and controls had only slight tremor. The occurrence of tremor was independent of HFS duration but was correlated with its severity.

Almost 50% of the HFS patients showed depressive symptoms in Beck Depression Inventory (BDI) assessment. Depression was diagnosed in 20% of the patients based on the psychiatric examination or a history of antidepressive treatment. The BDI scores correlated with HFS exacerbations.

A mean global score of the quality of life HFS-36 questionnaire was 47 ± 31 out of maximum 140. Diminished quality of life resulted differently from deterioration in all subscales included in the questionnaire. The quality of life of the HFS patients depended mostly on depressive symptoms and the number of accompanying symptoms, but less so on HFS motor symptoms intensity. It was independent of the age, sex, or disease duration. The presence of accompanying symptoms, particularly pain and trismus, significantly deteriorated the quality of life of the HFS patients.

The study confirmed the effectiveness and safety of BTX-A therapy. All patients improved markedly, and most of them achieved almost complete HFS remission over several months. Adverse effects occurred very rarely. A significant improvement was also observed in most of the HFS-related symptoms, both motor and non-motor. BTX-A administered to the facial muscles alleviated subjective auditory symptoms such as decreased hearing, “clicking” sounds and tinnitus in about 50% of the HFS patients, but it did not affect significantly any of the tested objective hearing parameters. The BTX-A therapy also led to a significant improvement of life quality assessed by the HFS-36 questionnaire. The quality of life improvement was particularly high in patients with multiple (> 4) HFS-related symptoms, and when they included pain and trismus.

Conclusions

1. In the studied cohort of the HFS patients from Poland, the disease manifested at the mean age of 52, occurred more frequently in women, and most often involved initially the orbicular muscles, progressing gradually to other muscles of the face. The most probable cause of the primary HFS was the compression of the facial nerve by a responsible vessel, confirmed by MRI in 84% of the patients. The secondary HFS resulted most often from the inflammatory facial nerve paresis or other nerve injury (10.8%), and cerebello-pontine angle tumor (1.5%). The studied HFS cohort did not differ significantly from cohorts reported in other European, North American or Asian populations in regard to demographic data, clinical presentation, exacerbating or relieving factors, and etiology.
2. In a multivariate logistic regression analysis, the only significant HFS risk factor was the neuro-vascular conflict. A univariate logistic regression analysis revealed additional HFS risk factors, including a smaller CSF volume in the defined region of the posterior cranial fossa in patients younger than 50 years, and longer history of arterial hypertension in those over 50.
3. Arterial hypertension, both in the HFS patients and controls, was associated with increased frequency of VLM compression and a higher disease grade correlated with the degree of vascular compression.
4. In 80% of the HFS patients spasms of the muscles of the face were accompanied by other motor, sensory and autonomic symptoms, probably due to the overactivity of the facial nerve. Postural and kinetic tremor occurred in 40% of the HFS patients, i.e. four-fold more frequently than in controls. Hearing abnormalities, such as decreased hearing, “clicking” sounds and tinnitus on the affected side

were reported by about half of the patients. However, they were not accompanied by clinically significant changes in audiometric, tympanometric or BAER testing except for the absence of the ipsilateral acoustic middle ear reflex found more common in the HFS patients than controls. The results of the performed testing suggest against the acoustic nerve damage as the cause of the hearing impairments, pointing instead toward a spasm of the stapedial muscle and dysfunction of the Eustachian tube.

5. The quality of life of the HFS patients, assessed with the HFS-36 questionnaire, was diminished in all rated aspects and was associated mostly with depressive symptoms and the number of HFS-related symptoms and, in less degree, with the HFS severity.
6. BTX-A was an effective and safe therapy, which reduced facial spasms as well as motor and non-motor HFS-related symptoms. BTX-A therapy improved the quality of life of the HFS patients, particularly those with a higher number of the HFS-related symptoms.

9. PIŚMIENICTWO

1. Adler C.A., Zimmerman R.A., Savino P.J., Bernardi B., Bosley T.M., Sergott R.C. Hemifacial spasm: evaluation by magnetic resonance imaging and magnetic resonance tomographic angiography. *Ann. Neurol.* 1992; 32: 502–506.
2. Anderson H., Wedenberg E. Audiometric identification of normal hearing carriers of genes for deafness. *Acta Oto.-Lar.* 1968, 65: 535–554.
3. Astarloa R., Morales B., Penafiel N., Rbano J., de Yebenes J.G. Craniocervical dystonia and facial hemispasm: clinical and pharmacological characteristics of 52 patients. *Rev. Clin. Esp.* 1991; 189: 320–324.
4. Au W.L., Tan L.C., Tan A.K. Hemifacial spasm in Singapore: clinical characteristics and patients' perceptions. *Ann. Acad. Med. Singapore* 2004; 33(3): 324–328.
5. Auger R.G., Whisnant J.P. Hemifacial spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. *Arch. Neurol.* 1990; 47(11): 1233–1234.
6. Ballantyne E.S., Page R.D., Meaney J.F., Nixon T.E., Miles J.B. Coexistent trigeminal neuralgia, hemifacial spasm, and hypertension: preoperative imaging of neurovascular compression. Case report. *J. Neurosurg.* 1994; 80(3): 559–563.
7. Barker F.G. 2nd, Jannetta P.J., Bissonette D.J., Shields P.T., Larkins M.V., Jho H.D. Microvascular decompression for hemifacial spasm. *J. Neurosurg.* 1995; 82(2): 201–210.
8. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1961; 4: 561–471.
9. Benes L., Shiratori K., Gurschi M., Sure U., Tirakotai W., Krischek B., Bertalanffy H. Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. *Neurosurg. Rev.* 2005; 28: 131–136.
10. Ben-Shlomo Y., Camfield L., Warner T.; ESDE collaborative group. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72(5): 608–614.
11. Berardelli A., Carta A., Stocchi F., Formica A., Agnoli A., Manfredi M. Botulinum A toxin injection in patients with blepharospasm, torticollis and hemifacial spasm. *Ital. J. Neurol. Sci.* 1993; 11: 589–593.
12. Boecker H., Brooks D.J. Functional imaging of tremor. *Mov. Disord.* 1998; 13 Suppl. 3: 64–72.
13. Broocks A., Thiel A., Angerstein D., Dressler D. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 555–557.
14. Campbell E., Keedy C. Hemifacial spasm; a note on the etiology in two cases. *J. Neurosurg.* 1947; 4(4): 342–347.
15. Campos-Benitez M., Kaufmann A.M. Neurovascular compression findings in hemifacial spasm. *J. Neurosurg.* 2008; 109(3): 416–420.

16. Carson A.J., Postma K., Stone J., Warlow C., Sharpe M. The outcome of depressive disorders in neurology patients: a prospective cohort study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74(7): 893–896.
17. Carter J.B., Patrinely J.R., Jankovic J., McCrary J.A., Boniuk M. Familial hemifacial spasm. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108: 249–250.
18. Cersosimo M.G., Koller W.C. Essentials Tremor [w:] Watts R.L. i Koller W.C. (red.). *Movement Disorders, Neurologic Principles & Practice*. Wyd. 2. McGraw–Hill Companies 2004: 428–458.
19. Chan J., Brin M.P., Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov. Disord.* 1991; 6: 119–126.
20. Chan L.L., Lo Y.L., Lee E., Fook-Chong S., Tan E.K. Ventrolateral medullary compression in hypertensive patients with hemifacial spasm. *Neurology* 2005; 65(9): 1467–1470.
21. Chan L.L., Lee E., Fook-Chong S. Case control MR-CISS and TD TOF MRA imaging study of medullary compression and hypertension in hemifacial spasm. *Mov. Disord.* 2008; 15: 23(13): 1820–1824.
22. Chan L.L., Ng K.M., Fook-Chong S., Lo Y.L., Tan E.K. Three-dimensional MR volumetric analysis of the posterior fossa CSF space in hemifacial spasm. *Neurology* 2009, 73(13): 1054–1057.
23. Coad J.E., Wirtschafter J.D., Haines S.J., Heros R.C., Perrone T. Familial hemifacial spasm associated with arterial compression of the facial nerve. *J. Neurosurg.* 1991; 74: 290–296.
24. Colosimo C., Chianese M., Romano S., Vanacore N. Is hypertension associated with hemifacial spasm? *Neurology* 2003, 61(4): 587.
25. Colosimo C., Bologna M., Lamberti S., Avanzino L., Marinelli L., Fabbrini G., Abbruzzese G., Defazio G., Berardelli A. A comparative study of primary and secondary hemifacial spasm. *Arch. Neurol.* 2006; 63(3): 441–444.
26. Colón G.P., Quint D.J., Dickinson L.D., Brunberg J.A., Jamerson K.A., Hoff J.T., Ross D.A. Magnetic resonance evaluation of ventrolateral medullary compression in essential hypertension. *J. Neurosurg.* 1998; 8(2): 226–231.
27. Costa J., Espirito-Santo C., Borges A., Ferreira J.J., Coelho M., Moore P., Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 25(1): CD004900.
28. Couch J.R. Dystonia and tremor in spasmodic torticollis. *Adv. Neurol.* 1976; 14: 245.
29. Defazio G., Berardelli A., Abbruzzese G., Coviello V., De Salvia R., Federico F., Marchese-Vacca L., Assennato G., Livrea P. Primary hemifacial spasm and arterial hypertension: a multicenter case-control study. *Neurology* 2000; 54: 1198–200.
30. Defazio G., Abbruzzese G., Girlanda P., Vacca L., Currà A., De Salvia R., Marchese R., Raineri R., Roselli F., Livrea P., Berardelli A. Botulinum toxin A treatment for primary hemifacial spasm. A 10-year multicenter study. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 418–420.
31. Defazio G., Martino D., Aniello M.S., Masi G., Manobianca G., La Stilla M., Livrea P. Influence of age on the association between primary hemifacial spasm and arterial hypertension. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74: 979–981.
32. Deuschl G., Heinen F., Guschlbauer B., Schneider S., Glocker F.X., Lücking C.H. Hand tremor in patients with spasmodic torticollis. *Mov. Disord.* 1997; 12: 547–552.
33. Deuschl G., Bain P., Brin M. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov. Disord.* 1998; 13(supl. 3): 2–23.
34. Diamond E.L., Trobe J.D., Belar C.D. Psychological aspects of essential blepharospasm. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1984; 172(12): 749–756.
35. Digre K., Corbett J.J. Hemifacial spasm: differential diagnosis, mechanism, and treatment. *Adv. Neurol.* 1988; 49: 151–176.
36. Digre K.B., Corbett J.J., Smoker W.R., McKusker S. CT and hemifacial spasm. *Neurology* 1988; 38: 1111–1113.

37. Duane D.D. Spasmodic torticollis: clinical and biologic features and their implications for facial dystonia. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 473–492.
38. Dubinsky R.M., Gray C.S., Koller W.C. Essential tremor and dystonia. *Neurology* 1993; 43: 2382–2384.
39. Eekhof J.L., Aramideh M., Speelman J.D., Devriese P.P., Ongerboer De Visser B.W. Blink reflexes and lateral spreading in patients with synkinesia after Bell's palsy and in hemifacial spasm. *Eur. Neurol.* 2000; 43(3): 141–146.
40. Ehni G., Woltman H.W. Hemifacial spasm. *Arch. Neurol. Psychiatry* 1945; 53: 205–211.
41. Elble R.J. Physiologic and essential tremor. *Neurology* 1986; 36: 255–231.
42. Elble R.J. Mechanism of Physiological Tremor and Relationship to Essential Tremor: Hand book of Tremor Disorders [w:] Findley L., Koller W. (red.). Marcel Dekker Inc. New York 1995; 51–62.
43. Elble R.J. Animal models of action tremor. *Mov. Disord.* 1998; 13(suppl. 3): 35–39.
44. Elble R.J. Characteristics of physiologic tremor in young and elderly adults. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114(4): 624–635.
45. Elble R.J., Higgins C., Elble S. Electrophysiologic transition from physiologic tremor to essential tremor. *Mov. Disord.* 2005; 20(8): 1038–1042.
46. Evidente V.G., Adler C.H. Hemifacial spasm and other craniofacial movement disorders. *Mayo Clin. Proc.* 1998; 73(1): 67–71.
47. Fahn S., Jankovic J. Principles and Practice of Movement Disorders. Restless Legs Syndrome and Peripheral Movement Disorders. Churchill Livingstone Elsevier 2007; 577–588.
48. Fein J.M., Frishman W. Neurogenic hypertension related to vascular compression of the lateral medulla. *Neurosurgery* 1980; 6(6): 615–622.
49. Felber S., Birbamer G., Aichner F., Poewe W., Kampfl A. Magnetic resonance imaging and angiography in hemifacial spasm. *Neuroradiology* 1992; 34: 413–416.
50. Felício A.C., Godeiro-Junior de O., Borges V., Silva S.M., Ferraz H.B. Clinical assessment of patients with primary and postparalytic hemifacial spasm: a retrospective study. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2007; 65(3B): 783–786.
51. Felício A.C., Godeiro-Junior de O., Borges V., Silva S.M., Ferraz H.B. Bilateral hemifacial spasm: a series of 10 patients with literature review. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14(2): 154–156.
52. Frei K., Truong D.D., Dressler D. Botulinum toxin therapy of hemifacial spasm: comparing different therapeutic preparations. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(Suppl. 1): 30–35.
53. Frei K.P., Truong D.D. Hemifacial spasm producing tremor-like movements of the head. *J. Neurol. Sci.* 2008; 273(1–2): 133–134.
54. Frueh B.R., Preston R.A., Musch D.C. Facial nerve injury and hemifacial spasm. *Am. J. Ophthalmol.* 1990; 110: 421–423.
55. Fukuda H., Ishikawa M., Okumura R. Demonstration of neurovascular compression in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm with magnetic resonance imaging: comparison with surgical findings in 60 consecutive cases. *Surg. Neurol.* 2003; 59: 93–99.
56. Gajjar D., Egan B., Curé J., Rust P., VanTassel P., Patel S.J. Vascular compression of the rostral ventrolateral medulla in sympathetic mediated essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36(1): 78–82.
57. Gardner W.J., Sava G.A. Hemifacial spasm: a reversible pathophysiologic state. *J. Neurosurg.* 1962a; 19: 240–247.
58. Gardner W.J. Trigeminal neuralgia. *Clin. Neurosurg.* 1968; 15: 1–56.
59. Gelb H., Michael L., Wagner M. The relationship of tinnitus to craniocervical mandibular disorders. *J. Craniomandibular Pract.* 1997; 15: 136–143.
60. Geller B.D., Hallett M., Ravits J. Botulinum toxin therapy in hemifacial spasm: clinical and electrophysiologic studies. *Muscle Nerve* 1989; 12(9): 716–722.

61. Girard N., Poncet M., Caces F., Tallon Y., Chays A., Martin-Bouyer P., Magnan J., Raybaud C. Three-dimensional MRI of hemifacial spasm with surgical correlation. *Neuroradiology* 1997; 39(1): 46–51.
62. Glocker F.X., Krauss J.K., Deuschl G., Seeger W., Lücking C.H. Hemifacial spasm due to posterior fossa tumors: the impact of tumor location on electrophysiological findings. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1998; 100(2): 104–111.
63. Gowers W.R. A manual of diseases of the nervous system. J.A. Churchill, London 1888; 228–237.
64. Guy W. Clinical Global Impression. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health. Rockville, MD 1976.
65. Hall T.A., McGwin G. Jr, Searcey K., Xie A., Hupp S.L., Owsley C., Kline L.B. Health-related quality of life and psychosocial characteristics of patients with benign essential blepharospasm. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 124(1): 116–119.
66. Han I.B., Chang J.H., Chang J.W., Huh R., Chung S.S. Unusual causes and presentations of hemifacial spasm. *Neurosurgery* 2009; 65(1): 130–137.
67. Heuser K., Kerty E., Eide P.K., Cvancarova M., Dietrichs E. Microvascular decompression for hemifacial spasm: postoperative neurologic follow-up and evaluation of life quality. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14(3): 335–340.
68. Ho S.L., Cheng P.W., Wong W.C., Chan F.L., Lo S.K., Li L.S., Tsang K.L., Leong L.L. A case-controlled MRI/MRA study of neurovascular contact in hemifacial spasm. *Neurology* 1999; 53(9): 2132–2139.
69. Hohenbleicher H., Schmitz S.A., Koennecke H.C., Offermann J., Offermann R., Wolf K.J., Distler A., Sharma A.M. Neurovascular contact and blood pressure response in young, healthy, normotensive men. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15(2 Pt 1): 119–124.
70. Hosoya T. Three-dimensional-MRI of neurovascular compression in patients with hemifacial spasm. *Neuroradiology* 1995; 37: 350–352.
71. Hsiung G.Y., Das S.K., Ranawaya R., Lafontaine A.L., Suchowersky O. 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.
72. Huang C.I., Chen I.H., Lee L.S. Microvascular decompression for hemifacial spasm: analyses of operative findings and results in 310 patients. *Neurosurgery* 1992; 30(1): 53–56.
73. Huang Y.C., Fan J.Y., Ro L.S., Lyu R.K., Chang H.S., Chen S.T., Hsu W.C., Chen C.M., Wu Y.R. Validation of a Chinese version of disease specific quality of life scale (HFS-36) for hemifacial spasm in Taiwan. *Health Qual. Life Outcomes* 2009; 7: 104.
74. Ishikawa M., Ohira T., Namiki J., Takase M., Toya S. Neurophysiological study of hemifacial spasm – F wave of the facial muscles. *No To Shinkei* 1994; 46(4): 360–365.
75. Ishikawa M., Nakanishi T., Takamiya Y., Namiki J. Delayed resolution of residual hemifacial spasm after microvascular decompression operations. *Neurosurgery* 2001; 49(4): 847–854.
76. Jankovic J., Leder S., Warner D., Schwartz K. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. *Neurology* 1991; 41: 1088–1091.
77. Jankovic J. Botulinum toxin in clinical practice. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75(7): 951–957.
78. Jankovic J., Vuong K.D., Thomas M. Psychogenic tremor: long-term outcome. *CNS Spectr.* 2006; 11(7): 501–508.
79. Jannetta P.J., Abbasy M., Maroon J.C., Ramos F.M., Albin M.S. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm. Operative techniques and results in 47 patients. *J. Neurosurg.* 1977; 47(3): 321–328.
80. Jannetta P.J., Gendell H.M. Clinical observations on etiology of essential hypertension. *Surg. Forum* 1979; 30: 431–432.

81. Jannetta P.J., Segal R., Wolfson S.K. Jr, Dujovny M., Semba A., Cook E.E. Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment. II. Observations in an experimental nonhuman primate model. *Ann. Surg.* 1985; 202: 253–261.
82. Jespersen J.H., Dupont E., Gelineck J., Lundorf E. Hemifacial spasm: magnetic resonance angiography. *Acta Neurol. Scand.* 1996; 93: 35–38.
83. Jitpimolmard S., Tiamkao S., Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1998; 64: 751–757.
84. Johnson D., Coley S.C., Brown J., Moseley I.F. The role of MRI in screening for neurogenic hypertension. *Neuroradiology* 2000; 42(2): 99–103.
85. Jones C.A., Pohar S.L., Patten S.B. Major depression and health-related quality of life in Parkinson's disease. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2009; 31(4): 334–340.
86. Jost W.H., Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in rare indications. *J. Neurol.* 2001; 248 (Suppl. 1): 39–44.
87. Kamiguchi H., Ohira T., Ochiai M., Kawase T. Computed tomographic analysis of hemifacial spasm: narrowing of the posterior fossa as a possible facilitating factor for neurovascular compression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997, 62(5): 532–534.
88. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K., Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J. Hypertens.* 2004; 22(1): 11–19.
89. Kemp L.W., Reich S.G. Hemifacial Spasm. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2004; 6(3): 175–179.
90. Kendall P.C., Hollon S.D., Beck A.T., Hammen C.L., Ingram R.E. Issues and recommendations regarding use of the Beck depression inventory. *Cognit. Ther. Res.* 1987; 11(3): 289–299.
91. Kenney C., Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J. Neural. Transm.* 2008; 115(4): 585–591.
92. Khatter A.S., Kurth M.C., Brewer M.A., Crinnian C.T., Drazkowski J.F., Flitman S.S., Imke S., Spector S.A., Wood K.L., Lieberman A.N. Prevalence of tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 1996; 2(4): 205–208.
93. Kiziltan M., Sahin R., Uzun N., Kiziltan G. Hemifacial spasm and posterior auricular muscle. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 2006; 46(5): 317–320.
94. Kleineberg B., Becker H., Gaab M.R., Naraghi R. Essential hypertension associated with neurovascular compression: angiographic findings. *Neurosurgery* 1992; 30(6): 834–841.
95. Kochanek K. Ocena progno slyszania za pomoca sluchowych potencjalow wywolanych pnia mozgu w zakresie czestotliwosci 500–4000 Hz. Praca habilitacyjna, Wydawnictwa Akademii Medycznej w Warszawie, Warszawa 2000.
96. Koller W.C., Busenbark K., Miner K. The relationship of Essential Tremor to Other Movement Disorders: Report on 678 Patients. *Ann. Neurol.* 1994; 35: 717–723.
97. Kraft S.P., Lang A.E. Cranial dystonia, blepharospasm and hemifacial spasm: clinical features and treatment, including the use of botulinum toxin. *CMAJ* 1988; 139(9): 837–844.
98. Kuroki A., Møller A.R. Facial nerve demyelination and vascular compression are both needed to induce facial hyperactivity: a study in rats. *Acta Neurochir. (Wien)* 1994; 126(2–4): 149–157.
99. Lee M.S., Kim M.S., Hong I.S., Whang K., Han Y.P. Clinical usefulness of magnetic resonance cisternography in patients having hemifacial spasm. *Yonsei Med. J.* 2001; 42: 390–394.
100. Lee S., Song D., Kim S., Jeong H.L., Kang D.G. Results of auditory brainstem response monitoring of microvascular decompression: a prospective study of 22 patients with hemifacial spasm. *Laryngoscope* 2009; 119: 1887–1891.
101. Levy E.I., Clyde B., McLaughlin M.R., Jannetta P.J. Microvascular decompression of the left lateral medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. *Neurosurgery* 1998; 43(1): 1–6.

102. Levy E.I., Scarrow A.M., Jannetta P.J. Microvascular decompression in the treatment of hypertension: review and update. *Surg. Neurol.* 2001; 55: 2–11.
103. Lewis L., Butler A., Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J. Neurol.* 2008; 255(11): 1750–1755.
104. Lou J.J., Jankovic J.J. Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234–238.
105. Lovely T.J., Getch C.C., Jannetta P.J. Delayed facial weakness after microvascular decompression of cranial nerve VII. *Surg. Neurol.* 1998; 50(5): 449–452.
106. Martinelli P., Giuliani S., Ippoliti M. Hemifacial spasm due to peripheral injury of facial nerve: a nuclear syndrome? *Mov. Disord.* 1992; 7(2): 181–184.
107. Maurice-Williams R.S. Tic convulsif: the association of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *Postgrad. Med. J.* 1973; 49(576): 742–745.
108. Mauriello J.A. Jr, Leone T., Dhillon S., Pakeman B., Mostafavi R., Yopez M.C. Treatment choices of 119 patients with hemifacial spasm over 11 years. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 1996; 98(3): 213–216.
109. McLaughlin M.R., Jannetta P.J., Clyde B.L., Subach B.R., Comey C.H., Resnick D.K. Microvascular decompression of cranial nerves: lessons learned after 4400 operations. *J. Neurosurg.* 1999; 90(1): 1–8.
110. Miwa H., Mizuno Y., Kondo T. Familial hemifacial spasm: report of cases and review of literature. *J. Neurol. Sci.* 2002; 193(2): 97–102.
111. Moller M., Moller M., Jannetta P. Brain stem auditory evoked potentials in patients with hemifacial spasm. *Laryngoscope* 1982; 92: 848–852.
112. Moller A.R., Jannetta P.J. On the origin of synkinesis in hemifacial spasm: result of intracranial recording. *J. Neurosurg.* 1984; 61: 569–576.
113. Moller M., Moller A. Auditory abnormalities in hemifacial spasm. *Audiology* 1985a; 24: 396–405.
114. Moller M., Moller A. Loss of auditory function in microvascular decompression for hemifacial spasm. *J. Neurosurg.* 1985b; 63: 17–20.
115. Moller A.R. Interaction between the blink reflex and the abnormal muscle response in patients with hemifacial spasm: results of intraoperative recordings. *J. Neurol. Sci.* 1991; 101: 114–123.
116. Morimoto S., Sasaki S., Miki S., Kawa T., Itoh H., Nakata T., Takeda K., Nakagawa M., Naruse S., Maeda T. Pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla in hypertension. *Hypertension* 1997b; 29(1 Pt 2): 514–518.
117. Morimoto S., Sasaki S., Nakata T., et al. Sympathetic activation and contribution of genetic factors in hypertension with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1577–1582.
118. Morimoto S., Sasaki S., Miki S., Kawa T., Itoh H., Nakata T., Takeda K., Nakagawa M. Pressor response to compression of the ventrolateral medulla mediated by glutamate receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2000; 129: 107–113.
119. Morise T., Horita M., Kitagawa I., et al. The potent role of increased sympathetic tone in pathogenesis of essential hypertension with neurovascular compression. *J. Hum. Hypertens.* 2000; 14: 807–811.
120. Müller J., Kemmler G., Wissel J., Schneider A., Voller B., Grossmann J., Diez J., Homann N., Wenning G.K., Schnider P., Poewe W. Austrian Botulinum Toxin and Dystonia Study Group. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J. Neurol.* 2002; 249(7): 842–846.
121. Nagaseki Y., Omata T., Ueno T., Uchida M., Ohhaschi Y., Kase M., Nikui H., Tsuji R. Prediction of vertebral artery compression in patients with hemifacial spasm using oblique sagittal MR imaging. *Acta Neurochir.* 1998; 140(6): 565–571.

122. Nagata S., Matsushima T., Fujii K., Fukui M., Kuromatsu C. Hemifacial spasm due to tumor, aneurysm, or arteriovenous malformation. *Surg. Neurol.* 1992; 38(3): 204–209.
123. Nakamura T., Osawa M., Uchiyama S., Iwata M. Arterial hypertension in patients with left primary hemifacial spasm is associated with neurovascular compression of the left rostral ventrolateral medulla. *Eur. Neurol.* 2007; 57: 150–155.
124. Naraghi R., Gaab M.R., Walter G.F., Kleineberg B. Arterial hypertension and neurovascular compression at the ventrolateral medulla. A comparative microanatomical and pathological study. *J. Neurosurg.* 1992; 77: 103–112.
125. Naraghi R., Geiger H., Crnac J., Huk W., Fahlbusch R., Engels G., Luft F.C. Posterior fossa neurovascular anomalies in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344(8935): 1466–470.
126. Naraghi R., Tanrikulu L., Troeschler-Weber R., Bischoff B., Hecht M., Buchfelder M., Hastrichter P. Classification of neurovascular compression in typical hemifacial spasm: three-dimensional visualization of the facial and the vestibulocochlear nerves. *J. Neurosurg.* 2007; 107(6): 1154–1163.
127. Naumann M., Jost W. Botulinum toxin treatment of secretory disorders. *Mov. Disord.* 2004; 19(Suppl. 8): S137–141.
128. Nielsen V.K., Jannetta P.J. Pathophysiology of hemifacial spasm: III. Effects of facial nerve decompression. *Neurology* 1984; 34(7): 891–897.
129. Nielsen V.K. Pathophysiology of hemifacial spasm: I. Ephaptic transmission and ectopic excitation. *Neurology* 1984a; 34(4): 418–426.
130. Nielsen V.K. Pathophysiology of hemifacial spasm: II. Lateral spread of the supraorbital nerve reflex. *Neurology* 1984b; 34(4): 427–431.
131. Nilsen B., Le K.D., Dietrichs E. Prevalence of hemifacial spasm in Oslo, Norway. *Neurology* 2004; 63(8): 1532–1533.
132. Nishi T., Matsukado Y., Nagahiro S., Fukushima M., Koga K. Hemifacial spasm due to contralateral acoustic neuroma: case report. *Neurology* 1987; 37(2): 339–342.
133. Ogawara K., Kuwabara S., Kamitsukasa I., Mizobuchi K., Misawa S., Hattori T. Trigeminal afferent input alters the excitability of facial motoneurons in hemifacial spasm. *Neurology* 2004; 62(10): 1749–1752.
134. Oliveira L.D., Cardoso F., Vargas A.P. Hemifacial Spasm and Arterial Hypertension. *Mov. Disord.* 1999; 14(5): 832–835.
135. Park Y.C., Lim J.K., Lee D.K., Yi S.D. Botulinum toxin treatment of hemifacial spasm and blepharospasm. *J. Korean Med. Sci.* 1993; 8(5): 334–340.
136. Payner T.D., Tew J.M. Jr. Recurrence of hemifacial spasm after microvascular decompression. *Neurosurgery* 1996; 38(4): 686–690.
137. Platania N., Nicoletti G.F., Barbagallo G., Albanese V. Concurrent trigeminal and glossopharyngeal neuralgia, hemifacial spasm and hypertension by neurovascular compression. Case report. *J. Neurosurg. Sci.* 1997; 41: 303–307.
138. Pongvarin N., Devahastin V., Viriyavejakul A. Treatment of various movement disorders with botulinum A toxin injection: an experience of 900 patients. *J. Med. Assoc. Thai.* 1995; 78(6): 281–288.
139. Price J., O'Day J. Efficacy and side effects of botulinum toxin treatment for blepharospasm and hemifacial spasm. *Aust. NZJ Ophthalmol.* 1994; 22: 255–260.
140. Qin Z., Zhang L., Sun F., Liu H., Fang X., Chan P. Chinese Parkinson Study Group. Depressive symptoms impacting on health-related quality of life in early Parkinson's disease: results from Chinese L-dopa exposed cohort. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009; 111(9): 733–737.
141. Quelhas R., Costa M. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 21(4): 413–419.
142. Raethjen J., Deuschl G. Tremor. *Cur. Opin. Neurol.* 2009; 22: 400–405.
143. Raethjen J., Pawlas F., Lindemann M., Wenzelburger R., Deuschl G. Determinants of physiologic tremor in a large normal population. *Clin. Neurophysiol.* 2000; 111: 1825–1837.

144. Rajput A.H., Offord K.P., Beard C.M., Kurland L.T. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1984; 47: 466–470.
145. Raslan A.M., DeJesus R., Berk C., Zacest A., Anderson J.C., Burchiel K.J. Sensitivity of high-resolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled-gradient recalled imaging in the prediction of neurovascular compression in patients with hemifacial spasm. *J. Neurosurg.* 2009, 111: 733–736.
146. Rautakorpi I., Takala J., Martilla R.J. Sievers K., Rinne U.K. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol. Scand.* 1982; 66: 58–67.
147. Reimer J., Gilg K., Karow A., Esser J., Franke G.H. Health-related quality of life in blepharospasm or hemifacial spasm. *Acta Neurol. Scand.* 2005; 11: 64–70.
148. Revicki D.A., Osoba D., Fairlough D., Barofsky I., Berzon R., Leidy N.K., Rothman M. Recommendations on health related quality of life research to support labeling and promotional claims in the United States. *Qual. Life Res.* 2000; 9: 887–900.
149. Ross A.H., Elston J.S., Marion M.H., Malhotra R. Review and update of involuntary facial movement disorders presenting in the ophthalmological setting. *Surv. Ophthalmol.* 2011; 56(1): 54–67.
150. Roth G., Magistris M.R., Pinelli P., Rilliet B. Cryptogenic hemifacial spasm. A neurophysiological study. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 1990; 30(6): 361–70.
151. Rudzińska M., Wójcik M., Szczudlik A. Hemifacial spasm non-motor and motor-related symptoms and their response to botulinum toxin therapy. *J. Neural. Transm.* 2010; 177(6): 765–772.
152. Rywik S.L., Davis C.E., Pajak A., Broda G., Folsom A.R., Kawalec E., Williams O.D. Poland and U.S. collaborative study on cardiovascular epidemiology hypertension in the community: prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Pol-MONICA Project and the U.S. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ann. Epidemiol.* 1998; 8(1): 3–13.
153. Samii M., Günther T., Iaconetta G., Muehling M., Vorkapic P., Samii A. Microvascular decompression to treat hemifacial spasm: long-term results for a consecutive series of 143 patients. *Neurosurgery* 2002; 50(4): 712–718.
154. Sanders D.B. Ephaptic transmission in hemifacial spasm: a single-fiber EMG study. *Muscle Nerve* 1989; 12(8): 690–694.
155. Scheidt C.E., Schuller B., Rayki O., Kommerell G., Deuschl G. Relative absence of psychopathology In begin Essentials blepharospasm and hemifacial spasm. *Neurology* 1996; 47(1): 43–45.
156. Schnider P., Birner P., Moraru E., Au E. Long-term treatment with botulinum toxin: dosage treatment schedules and costs. *Wien. Klin. Wochenschr.* 1999; 111: 59–65.
157. Schnitzler A., Timmermann L., Grass J. Physiological and pathological oscillatory networks in the human motor system. *J. Physiol.* 2006; 99: 3–7.
158. Schrag A., Selai C., Davis J., Lees A.J., Jahanshahi M., Quinn N. Health-related quality of life in patients with progressive supranuclear palsy. *Mov. Disord.* 2003; 18(12): 1464–1469.
159. Schrag A. Quality of life and depression in Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2006; 248(1–2): 151–157.
160. Schultze F. Linksseitiger. Facialiskrampf in folge eines aneurysma der arteria vertebralis sinistra. *Arch. Pathol. Anat.* 1875; 65: 385–391.
161. Schwarze H.P., Hirsch B.E., Johnson P.C. Oculostapedial synkinesis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995; 113(6): 802–806.
162. Singer C., Papapetropoulos S., Farronay O. Childhood-onset hemifacial spasm: successful treatment with botulinum toxin. *Pediatr. Neurol.* 2005; 33(3): 220–222.
163. Slawek 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-rela-

- ted quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. *Funct. Neurol.* 2007; 22(2): 95–100.
164. Sprik C., Wirtschafter J.D. Hemifacial spasm due to intracranial tumor. An international survey of botulinum toxin investigators. *Ophthalmology* 1988; 95(8): 1042–1045.
 165. Tan E.K., Chan L.L., Lim S.H., Lim W.E., Khoo J.B., Tan K.P. Role of magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography in patients with hemifacial spasm. *Ann. Acad. Med. Singapore* 1999; 28(2): 169–173.
 166. Tan E.K., Jankovic J. Bilateral hemifacial spasm: a report of 5 cases and a literature review. *Mov. Disord.* 1999a; 14: 345–349.
 167. Tan E.K., Jankovic J. Botulinum toxin A in patients with oromandibular dystonia: long-term follow-up. *Neurology* 1999b; 53(9): 2102–2107.
 168. Tan E.K., Jankovic J. Psychogenic hemifacial spasm. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001; 13(3): 380–384.
 169. Tan N.C., Chan L.L., Tan E.K. Hemifacial spasm and involuntary facial movements. *QJM.* 2002; 95(8): 493–500.
 170. Tan E.K., Chan L.L., Lum S.Y., Koh P., Han S.Y., Fook-Chong S.M., Lo Y.L., Pavanni R., Wong M.C., Lim S.H. Is hypertension associated with hemifacial spasm? *Neurology* 2003; 28; 60(2): 343–344.
 171. Tan E.K., Chan L.L., Koh K.K. Coexistent blepharospasm and hemifacial spasm: overlapping pathophysiologic mechanism? *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75(3): 494–496.
 172. Tan E.K., Fook-Chong S., Lum S.Y., Lim E. Botulinum toxin improves quality of life in hemifacial spasm: validation of a questionnaire (HFS-30). *J. Neurol. Sci.* 2004; 219: 151–155.
 173. Tan E.K., Lum S.Y., Fook-Chong S., Chan L.L., Gabriel C., Lim L. Behind the facial twitch: depressive symptoms in hemifacial spasm. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005a; 11(4): 241–245.
 174. Tan E.K., Fook-Chong S., Lum S.Y., Thumboo J. Validation of a short disease specific quality of life scale for hemifacial spasm: correlation with SF 36. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005b; 76(12): 1707–1710.
 175. Tan E.K., Fook-Chong S., Lum S.Y. Case-control study of anxiety symptoms in hemifacial spasm. *Mov. Disord.* 2006; 21(12): 2145–2149.
 176. Tan E.K., Chan L.L. Young onset hemifacial spasm. *Acta Neurol. Scand.* 2006a; 114(1): 59–62.
 177. Tan E.K., Chan L.L. Primary vs postparalytic hemifacial spasm. *Arch. Neurol.* 2006b; 63(8): 1204.
 178. Tan E.K., Hameed S., Fook-Chong S., Hussein K., Lum S.Y., Chan L.L. Treatment outcomes correlates with knowledge of disease in hemifacial spasm. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 813–817.
 179. Tanaka A., Tanaka T., Irie Y., Yoshinaga S., Tomonaga M. Elevation of the petrous bone caused by hyperplasia of the occipital bone presenting as hemifacial spasm: diagnostic values of magnetic resonance imaging and three-dimensional computed tomographic images in a bone anomaly. *Neurosurgery* 1990; 27(6): 1004–1009.
 180. Tamm M. Blood pressure in Germany: current status and trends. *Gesundheitswesen* 1999; 61: S90–93.
 181. Valença M.M., Valença L.P., Lima M.C. Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): a study of 180 patients. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2001; 59(3–B): 733–739.
 182. van de Biezenbos J.B., Horstink M.W., van de Vlasakker C.J., van Engelen B.G., van Eikema Hommes O.R., Barkhof F. A case of bilateral alternating hemifacial spasms. *Mov. Disord.* 1992; 7(1): 68–70.
 183. Wang A., Jankovic J. Hemifacial spasm: clinical findings and treatment. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1740–1747.
 184. Wartenberg R. Hemifacial spasm. Oxford Press, New York 1952.

185. Watters M.R., Burton B.S., Turner G.E., Cannard K.R. MR screening for brain stem compression in hypertension. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1996; 17(2): 217–221.
186. Wilkins R.H. Hemifacial spasm: a review. *Surg. Neurol.* 1991; 36: 251–277.
187. Wilkins R.H. Hemifacial spasm and other facial nerve dysfunction syndromes [w:] Barrow D.L. (red.). *Surgery of the cranial nerves of the posterior fossa.* American Association of Neurological Surgeons, 1993: 221–233.
188. Williams L.S., Jones W.J., Shen J., Robinson R.L., Weinberger M., Kroenke K. Prevalence and impact of depression and pain in neurology outpatients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74(11): 1587–1589.
189. Winter Y., von Campenhausen S., Popov G., Reese J.P., Balzer-Geldsetzer M., Kukshina A., Zhukova T.V., Bertschi N., Bötzel K., Gusev E., Oertel W.H., Dodel R., Guekht A. Social and clinical determinants of quality of life in Parkinson's disease in a Russian cohort study. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2010; 16(4): 243–248.
190. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1983–1992.
191. Wu Y., Davidson A.L., Pan T., Jankovic J. Asian over-representation among patients with hemifacial spasm compared to patients with cranial-cervical dystonia. *J. Neurol. Sci.* 2010; 298(1–2): 61–63.
192. Yamamoto I., Yamada S., Sato O. Microvascular decompression for hypertension – clinical and experimental study. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 1991; 31(1): 1–6.
193. Yoshimura D.M., Aminoff M.J., Tami T.A., Scott A.B. Treatment of hemifacial spasm with botulinum toxin. *Muscle Nerve* 1992; 15: 1045–1049.
194. Yuan Y., Wang Y., Zhang S.X., Zhang L., Li R., Guo J. Microvascular decompression in patients with hemifacial spasm: report of 1200 cases. *Chin. Med. J.* 2005; 118(10): 833–836.
195. Zach M., Friedman A., Sławek J., Derejko M. Quality of life in Polish patients with long-lasting Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19(6): 667–672.
196. Zdrojewski T., Wyrzykowski B., Szczech R., Wierucki L., Naruszewicz M., Narkiewicz K., Zarzeczna-Baran M., Steering Committees of the Programmes NATPOL PLUS; SMS; Polish 400-Cities Project. Epidemiology and prevention of arterial hypertension in Poland. *Blood Press. Suppl.* 2005; 2: 10–16.
197. Zizka J., Ceral J., Elias P., Tintera J., Klzo L., Solar M., Straka L. Vascular compression of rostral medulla oblongata: prospective MR imaging study in hypertensive and normotensive subjects. *Radiology* 2004; 230(1): 65–69.

10. SPIS MATERIAŁU ILUSTRACYJNEGO

10.1. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów z HFS	44
Tabela 2. Czynniki nasilające lub zmniejszające objawy HFS	45
Tabela 3. Naczynia uczestniczące w konflikcie z nerwem VII	46
Tabela 4. Stopień ucisku na nerw VII przez naczynie krwionośne	46
Tabela 5. Porównanie objętości tylnego dołu czaszki w obszarze badanym u chorych z HFS i w grupie kontrolnej	47
Tabela 6. Występowanie ucisku na VLM w grupie chorych z HFS z towarzyszącym nadciśnieniem tętniczym (NT) lub bez NT w porównaniu z grupą kontrolną z towarzyszącym NT i bez NT	49
Tabela 7. Stopień ucisku tętnicy na VLM u chorych z HFS i w grupie kontrolnej	50
Tabela 8. Częstość ucisku VLM przez określone tętnice u chorych z HFS i w grupie kontrolnej z obecnością lub bez obecności NT	50
Tabela 9. Porównanie objętości PMR w obszarze badanym u chorych z HFS z obecnością i bez obecności NT	51
Tabela 10. Występowanie ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS w całej badanej grupie oraz w podgrupach chorych leczonych i nieleczonych BTX-A	52
Tabela 11. Charakterystyka drżenia u chorych z HFS	54
Tabela 12. Charakterystyka pacjentów z HFS, z występowaniem i bez towarzyszących subiektywnych objawów słuchowych	56
Tabela 13. Wyniki audiometrii i oceny odruchu strzemiączkowego u pacjentów z HFS ze skargami na zaburzenia słuchu i bez takich skarg	58
Tabela 14. Współczynniki korelacji między oceną ogólną i w podskalach jakości życia za pomocą HFS-36 a parametrami oceny klinicznej choroby	61
Tabela 15. Występowanie ruchowych i pozaruchowych objawów towarzyszących HFS przed leczeniem, 2 i 12 tygodni po leczeniu BTX-A, w grupie dotychczas nielezionej BTX-A, w grupie poprzednio leczonej BTX-A oraz w całej grupie chorych	63

Tabela 16. Porównanie rozkładu wyników oceny nasilenia HFS w skali 5-stopniowej przed podaniem i po 2 tygodniach od ostatniego podania toksyny botulinowej ...	65
Tabela 17. Wpływ leczenia toksyną botulinową na jakość życia w zależności od liczby objawów towarzyszących HFS	66
Tabela 18. Zależność jakości życia od występowania objawów towarzyszących przed leczeniem i po leczeniu toksyną botulinową	67

10.2. Spis rycin

Rycina 1. Wizualizacja ocenianego obszaru ROI, tzn. zbiorników kątów mostowo-mózdzkowych, zbiornika przedmostowego i zbiornika przedrdzeniowego, w MRI głowy	35
Rycina 2. Schemat układu pomiarowego w badaniu odruchu strzemiączkowego [według Kochanek 2000]	39
Rycina 3. Schemat łuku odruchu strzemiączkowego, ipsi- i kontralateralnego [według Kochanek 2000]	39