

TRATAMIENTO DEL BLEFAROESPASMO CON TOXINA BOTULINICA

R. T. PIKIELNY, F. E. MICHELL, M. M. FERNANDEZ PARDAL, I. CASAS PARRERA, R. J. GIANNAULA, M. GATTO

Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Resumen El blefaroespasmó, ya sea aislado o en el contexto de una disquinesia oro-facio-mandibular (síndrome de Meige) es una distonía craneal relativamente frecuente. En su máxima expresión puede dar origen a marcada minusvalía e incluso ceguera funcional. Doce pacientes con respuesta poco satisfactoria a tratamientos medicamentosos (trihexilénido, biperideno, imipramina, carbamazepina, baclofén, lítio, isurido, clonazepam, butirofenonas) fueron tratados con inyecciones perioculares de toxina botulínica (BOTOX), utilizando una dosis "baja" de 12,5 UI por ojo. Once de los doce pacientes obtuvieron mejoría significativa que duró entre cinco y quince semanas. Una sola paciente no respondió y lo hizo al duplicar la dosis de toxina inyectada. Los únicos efectos secundarios observados fueron ptosis uni o bilateral en 6 pacientes, reversible antes de los 21 días de la inyección y no se observaron efectos secundarios sistemáticos. Una paciente tuvo una parálisis facial periférica de 19 días de duración con remisión completa. Hubo una sola deserción del estudio en una paciente depresiva con ptosis prolongada (21 días). Todos los pacientes (inclusiva la desercora) coincidieron en que el tratamiento con BOTOX fue más eficaz que cualquier ensayo medicamentoso previo. A pesar que estos resultados son similares a comunicaciones previas, creemos aconsejable acumular experiencia para evaluar los resultados a largo plazo.

El blefaroespasmó es una distonía craneal caracterizada por oclusión palpebral involuntaria, espasmódica y repetitiva. Comienza habitualmente en la quinta o sexta década de la vida y en su inicio puede ser unilateral para luego extenderse al párpado opuesto⁴⁰. Es frecuentemente precedido por sensación de irritación o prurito ocular y menor tolerancia a la luz solar. Los espasmos pueden sumarse temporalmente produciendo período de oclusión palpebral de duración variable que llegan a dar origen a marcada minusvalía (imposibilidad de leer, ver televisión o conducir vehículos) e inclusive ceguera funcional. El blefaroespasmó puede observarse como síntoma único (blefaroespasmó esencial)²¹ o como parte de una distonía craneal más extensa (distonía oro-facial-mandibular o síndrome de Meige)⁴² así como también en el contexto de distonías generalizadas tanto idiopáticas como secundarias, incluyendo las relacionadas con el uso de neurolépticos^{23, 40, 41, 43}. Con menor frecuencia es expresión de lesiones mesencefálicas de origen tumoral, desmielinizante, viral o vascular^{24, 25, 26, 29, 30} y puede ser observada como parte del cua-

dro clínico de diversas afecciones con compromiso extrapiramidal como parkinsonismo, parálisis supranuclear progresiva, corea de Huntington y enfermedad de Wilson^{23, 25}. Excepcionalmente, se lo ha observado en forma familiar¹⁷. Los tratamientos médicos utilizados hasta el presente suelen producir mejorías transitorias, beneficiándose sólo el 10-20% de los pacientes⁴⁰. Los procedimientos quirúrgicos, tanto sobre el nervio facial como sobre los músculos orbicular y frontal no ofrecen, hasta la fecha, soluciones satisfactorias y duraderas^{5, 37, 38, 39, 40}.

A partir de 1973, Scott y col. comenzaron a utilizar toxina botulínica inyectada en músculos extraoculares para la corrección del estrabismo. En 1981, este autor comunicó los resultados obtenidos en una serie de 42 pacientes con estrabismo horizontal por paresia de recto interno o externo que fueron tratados con inyección de toxina botulínica en el músculo antagonista del parético, obteniendo mejoría significativa de su diplopia^{33, 22, 44}. En 1984, Frueh y col.¹⁷ comunicaron una serie de 22 pacientes con blefaroespasmó tratados con inyección de toxina botulínica en músculos orbitales con marcada mejoría. Este hallazgo fue confirmado en 1985 por Scott y col.³². La toxina botulínica (BOTOX) es la fracción A de las seis toxinas producidas por el *Clostridium botulinum*, todas ellas antigénicamente

Recibido: 14-X-1988 Aceptado: 13-I-1990
Dirección postal: Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina.

This material was made available from the collection of the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law.

diferentes. Actúa a nivel presináptico impidiendo la liberación de acetilcolina por interferencia en los canales cálcicos. La transmisión de impulsos se restablece a partir de la neoformación de placas neuromusculares al cabo de varias semanas después de la inyección^{12,27,61,62}

Material y métodos

Doce pacientes del sexo femenino con edades comprendidas entre 54 y 69 años ($61,25 \pm 1,57$) y tiempo de evolución de 02 a 12 años ($x,6,5$) fueron incorporados al estudio, previo consentimiento escrito (Tabla 1). Todos los pacientes fueron filmados y evaluados de acuerdo a la escala de Scott (Tabla 2) que analiza cuatro estadios de blefarospasmo por cada ojo (Score Total 0-8), antes y semanalmente después del tratamiento.

Se utilizó toxina botulínica liofilizada y congelada provista por la Fundación Smith-Kettlewell de San Francisco, California, EEUU de Norteamérica la que en el momento previo a la inyección fue descongelada y diluida en solución fisiológica en forma tal de obtener una concentración de 25 UI/ml; de esta solución se inyectaron 2,5 UI en dos puntos laterales del párpado superior (evitando el elevador del párpado) y en tres puntos del párpado inferior (total inyectado 12,50 UI por ojo). En los pacientes con importante participación del músculo frontal se inyectó otra alícuota de 2,5 UI en el punto medio de la ceja (Fig. 1). Todas las inyecciones fueron hechas utilizando jeringas de 1 ml y agujas de calibre 27.

La respuesta terapéutica fue evaluada a través de la diferencia entre el score basal y el resultante del momento de máximo beneficio. La duración del efecto se calculó en

TABLA 2

Escala de scott para evaluación del blefarospasmo*

- 0 Normal
- 1 Aumento de parpadeo por estímulos externos
- 2 Aleteo palpebral evidente, no incapacitante
- 3 Espasmo moderado y evidente, ligeramente incapacitante
- 4 Espasmo severamente incapacitante (imposible leer, manejar, etc.)

* Para cada ojo

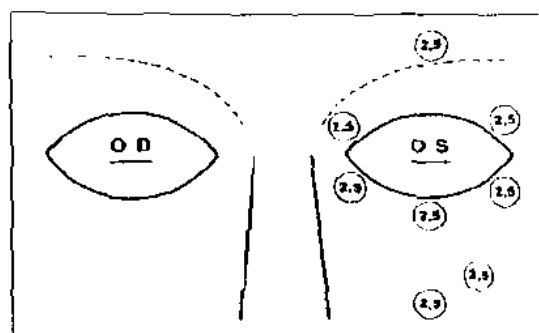


Fig. 1.- Sitios de inyección de Toxina Botulínica en Blefarospasmo y Espasmo Hemifacial.

TABLA 1.— Características clínicas de los pacientes

Nº	Sexo	Edad	Diag.	Tiempo de evolución (años)	Tratamientos previos	
					Mejoría	No mejoría
01	F	66	BE	06	Clonazepam, Haloperidol	Bipendeno, Trihexifenidilo.
02	F	69	BE+DOM	10		Trihexifenidilo, Lorazepam
03	F	64	BE+DOM	08	Cirugía Estereotáxica bilateral	Lorazepam, Haloperidol
04	F	59	BE+DOM	12	Lisuride	Clonazepam, Lisuride
05	F	58	BE+DOM	10		Lisuride, Trihexifenidilo.
06	F	56	BE	02	Lorazepam, Litio	
07	F	58	BE+DOM	02	Lisuride	Baclofén, Carbamazepina.
08	F	66	BE+DOM	04		Trihexifenidilo, Bromazepam, Trihexifenidilo, Bromazepam.
09	F	59	BE	01	Lorazepam	
10	F	70	BE	03		Baclofén, Trihexifenidilo
11	F	54	BE+DOM	06	Baclofén	Lorazepam, Inupramina
12	F	56	BE+DOM	04		Lisuride
						Lisuride, Trihexifenidilo

— BE: Blefarospasmo
 — DOM: Disonía oro-mandibular

This article is intended solely for the personal use of the individual user and is not to be disseminated broadly. It may be subject to copyright infringement if used without the express permission of the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law.

semanas durante las cuales se obtuvo un beneficio superior a 02 estadios de la escala de Scott por sobre la basal.

El análisis estadístico se realizó empleando el test t de Student, considerando significativas las diferencias para $p < 0,05$.

Resultados

Se efectuaron 19 series de aplicaciones en 12 pacientes (entre una y tres por paciente). Dieciocho tratamientos en once pacientes produjeron beneficio significativo (02 ó mas estadios en la escala de Scott). Un caso no mostró cambios a las dosis usuales, obteniéndose buena respuesta terapéutica al duplicar las mismas. El score basal promedio fue de $6,78 \pm 0,21$. El score promedio post infiltración fue de $1,94 \pm 0,48$, siendo la diferencia con respecto al score basal significativa para $p < 0,001$ (Tabla 3). La duración máxima del beneficio fue de 15 semanas y el promedio de duración de la mejoría de $8,36 \pm 0,77$ (Tabla 3).

Los efectos secundarios fueron ptosis en 6 pacientes (unilateral en dos y bilateral en cuatro) con remisión espontánea entre 9 y 21 días. Una paciente desarrolló una parálisis facial periférica izquierda a los 11 días de infiltrada, que remitió completamente en 19 días, todavía controlado el blefarospasmo. No se observaron complicaciones sistémicas. La paciente Nº 4 abandonó el tratamiento por un síndrome depresivo, con buena respuesta a la infiltración y ptosis unilateral prolongada.

No pudimos establecer diferencias cualitativas entre los pacientes que fueron infiltrados una sola vez con aquellos que recibieron dos o más tratamientos. La duración de la eficacia terapéutica no se modificó en los pacientes inyectados en forma reiterada lo cual sugiere que no hubo acostumbriamiento ni facilitación con inyecciones sucesivas. La respuesta terapéutica fue similar en pacientes con blefarospasmo aislado y aquellos con blefarospasmo y distonía oromandibular.

TABLA 3.— Resultado de 19 sesiones de inyecciones de Botox en 12 pacientes con blefarospasmo

Score Basal (0-8)		Mejor score post inyección (0-8)	
\bar{x}	ES	\bar{x}	ES
6,78	0,21	1,94	0,48 *
			**

* Diferencia con Score Basal significativa para $p < 0,01$

** Duración máxima del beneficio 15 semanas ($\bar{x} 8,36 \pm 0,77$)

Discusión

Se acepta actualmente que el blefarospasmo no responde a un mecanismo de origen psiquiátrico. Este concepto se ve avalado por la ausencia de un perfil psiquiátrico común, por la ocasional historia positiva para la distonía y por la frecuente inserción de blefarospasmo en enfermedades con compromiso conocido de los ganglios basales^{23, 25, 28, 35, 50}.

Desde el punto de vista neurofisiológico, se ha podido establecer en pacientes con blefarospasmo y otras distonías craneo-cervicales anomalías a nivel de los reflejos de parpadeo y corneales. Estas anomalías consisten en el aumento de la excitabilidad de ambos reflejos, defecto en el ciclo de recuperación del componente R2 del reflejo de parpadeo y ausencia de la supresión exteroceptiva de los músculos orbiculares del ojo. Como las latencias de R1 y R2 son normales, lo que sugiere indemnidad de los arcos reflejos mono y oligosinápticos trigeminofaciales, se ha postulado que el decremento del ciclo de recuperación de R2 obedece a factores supranucleares presumiblemente originados a nivel de ganglios basales^{2, 7, 20, 31, 32, 34, 36, 38}. Si bien la fisiopatología del blefarospasmo no es del todo clara, existe un cúmulo de información que apoya la existencia de una disfunción dopaminérgica en el estriado¹⁰. Es interesante, el hecho que el cuadro podría producirse tanto en estados de déficit como en los de exceso de dopamina estriatal; como ejemplo del primer caso se ha señalado la similitud que existe entre el blefarospasmo y el aleteo palpebral observado en el parkinsonismo^{25, 32}, mientras que como ejemplo de hiperfunción dopaminérgica pueden citarse las disquinesias y distonías tardías^{38, 39}. También aboga a favor de la teoría de disfunción dopaminérgica la distonía inducida por levodopa y la distonía con marcada fluctuación diurna y respuesta a muy bajas dosis de levodopa⁴⁰.

Trabajos recientes señalan alentadores resultados en el tratamiento del síndrome de Meige con el uso de lisuride administrado por infusión subcutánea continua mediante una bomba⁴². Los autores postulan que este agonista dopaminérgico, utilizado a bajas dosis, estimularía selectivamente autoreceptores dopaminérgicos D2 los cuales reducirían la transmisión dopaminérgica central.

Las comunicaciones sobre la anatomía patológica de esta entidad son escasas y discordantes^{1, 2}.

Las manipulaciones farmacológicas con drogas colinérgicas y anticolinérgicas ofrecieron inicialmente resultados conflictivos. Algunos autores comunicaron beneficio terapéutico con el uso de colinomiméticos e inhibidores de la colinesterasa¹⁰.

This material on file at the National Library of Medicine may be protected by U.S. Copyright law.

^{12, 56}. Sin embargo, la mayoría de los trabajos recientes parecen coincidir en que los anticolinérgicos son más eficaces, llegando en algunos casos al 20%.^{14, 34} Una reciente revisión sobre 264 casos de blefaroespasmó los efectos obtenidos en el 20,8% de los pacientes con anticolinérgicos no siempre fueron duraderos¹⁹. También se han comunicado resultados beneficiosos con baclofén¹⁸ y tetrabenazina²⁴.

Diversos procedimientos quirúrgicos han sido utilizados, ya sea sobre el nervio facial o sobre los músculos orbiculares y frontales. La avulsión del nervio facial tiene un 90% de beneficio inicial pero el 75% de los pacientes recaen dentro del año de operados. La incidencia de efectos quirúrgicos indeseables (lagofthalmos, ectropion de párpado inferior y ptosis) es asimismo elevada⁵⁷. La miectomía de los músculos orbiculares y frontales tiene una eficacia aún menor (25%) con un alta incidencia de complicaciones tales como anestesia frontal, hemorragia, edema local y dolor^{37, 38}. La tenolisis y alcoholización del nervio facial producen beneficios temporarios⁵.

En nuestra evaluación inicial de 19 tratamientos en 12 pacientes, obtuvimos mejorías en once de ellos, la que duró hasta 15 semanas (X:8,36). No se apreció decremento del beneficio al reiterar las inyecciones, observándose los siguientes efectos secundarios: ptosis en 6 casos (2 uni y 4 bilateral) y lagrimeo exagerado en 1 paciente.

Debido a la difusión de la BOTOX, se ha descrito *jitter neuromuscular* en grupos musculares alejados del sitio de la inyección, no afectando clínicamente a los pacientes³¹. La reproducción del efecto terapéutico en inyecciones sucesivas sugiere que a las dosis utilizadas no hay formación de anticuerpos⁷. No se observaron efectos adversos sistémicos. Lingua³⁵ comunicó un infarto de miocardio y una queratitis aguda herpética sobre 83 pacientes inyectados 136 veces. El caso N° 1 presentó una parálisis facial periférica que remitió por completo en 19 días mientras que el blefaroespasmó se mantuvo controlado.

Tsoy y col.⁴⁰ y Cohen y col.⁸ han comunicado remisiones o mejorías importantes del blefaroespasmó de hasta un año después de la inyección de BOTOX, aunque no puede descartarse en estos casos remisiones espontáneas.

Los presentes hallazgos avalan la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento del blefaroespasmó y reproducen resultados obtenidos por otros autores^{1, 4, 8, 9, 12, 15, 19, 44, 45, 49, 52, 54, 55, 59}. Estudios más prolongados son necesarios para establecer la real dimensión de la toxina botulínica en el tratamiento de las distonías focales y sus efectos a largo plazo.

Summary

Treatment of blepharospasm with botulinum toxin

Blepharospasm is a relatively frequent cranial dystonia which may be seen either alone or related to orofacial-mandibular dystonia (Meige's syndrome). In its maximum degree it can cause functional blindness. Twelve patients with blepharospasm (4 essential and 8 Meige's syndrome) who had been previously treated unsuccessfully with drugs (trihexyphenidyl, biperiden, carbamazepine, lithium, baclofen, lisuride, imipramine, clonazepam and butyrophenones) were treated for 12 months with pericocular injections of botulinum toxin (BOTOX). A "low" dose of 12.5 U per eye was employed. With this dose, eleven out of twelve patients experienced significant improvement which lasted from five to fifteen weeks. The only nonresponder obtained complete relief upon duplicating the dose. The only side effect was uni or bilateral ptosis in six patients which improved completely in seven to twenty one days. One patient developed a peripheral facial palsy with complete remission in nineteen days. No systemic side effects were noted. There was only one desertion from this study due to depression enhanced by prolonged (21 days) ptosis. All patients (including the deserter) agreed that treatment with BOTOX provided more relief than any other previous therapeutic method. Our results confirm those obtained by others but a more prolonged study is needed to better evaluate long term effects.

Bibliografía

1. Artlurs B, Hlaunders M, Codere F, et al: Treatment of blepharospasm with medication, surgery and type A botulinum toxin. *Can J Ophthalmol* 22: 24, 1987.
2. Altrocci PH, Forno LS: Spontaneous oro-facial dyskinesia. Neuropathology of a case. *Neurology* 33: 802, 1983.
3. Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD: Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain* 108: 593, 1985.
4. Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al: Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Movement Disorders* 2: 237-254, 1987.
5. Batista AF: Surgical approach to blepharospasm: nerve thymolysis. In: Marsden CD, Fahn S (eds) *Movements Disorders*. Butterworths London 1982, p 319.
6. Burns CL, Cannon JA, Gemmill MC: Ptosis associated with botulinum toxin treatment of strabismus and blepharospasm. *Ophthalmology* 93: 1621, 1986.
7. Biglan AW, Connering R, Lockhart LB, Fuestle FH: Absence of antibody production in patients treated with botulinum A toxin. *Am J Ophthalmol* 101: 232, 1986.
8. Cohen DA, Savino PJ, Stern MB, Hurtig HI: Botulinum injection therapy for blepharospasm: a review and report of 75 patients. *Clin-Neuropharmacol* 9: 415, 1986.
9. Carruthers ID: Ophthalmologic use of botulinum A

This journal is registered at the National Library of Medicine by a third party and may be protected by U.S. Copyright law.

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

- exotoxin. *Can J Ophthalmol* 20: 135, 1985.
10. Casey DE: Pharmacology of blepharospasm- oromandibular dystonia syndrome. *Neurology* 30: 690, 1980.
 11. Comello CL, Klawans HL: Meige's syndrome. *Neurology* 38, (Suppl 1): 315, 1988.
 12. Duchon LW, Strich SJ: The effect of botulinum toxin on the pattern of innervation of skeletal muscle in the mouse. *Quart J Exp Physiol* 52: 84, 1968.
 13. Dutton JJ, Buckley EG: Botulinum toxin in the management of blepharospasm. *Arch Neurol* 43: 380, 1986.
 14. Elston JS, Russell RW: Effect of treatment with botulinum toxin on neurogenic blepharospasm. *Br Med J* 290: 1857, 1985.
 15. Flynn JT, Bachynski B: Botulinum toxin therapy for strabismus and blepharospasm: Bascom Palmer Eye Institute experience. *Trans New Orleans Acad Ophthalmol* 73, 1986.
 16. Fahn S: High dosage anticholinergic therapy in dystonia. *Neurology* 33: 1255, 1983.
 17. Frueh BR, Felt DP, Wojno TH, Musch DC: Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. A preliminary report. *Arch Ophthalmol* 102: 1464, 1984.
 18. Fahn S, Bressman S, Burke R et al: Treatment of blepharospasm with high dose baclofen. *Ann Neurol* 14: 106, 1983.
 19. Grandas F, Elston J, Quinn N, Marsden CD: Blepharospasm: A review of 264 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 767, 1988.
 20. Gillum WN, Anderson RL: Blepharospasm surgery: an anatomical approach. *Arch Ophthalmol* 99: 1056, 1981.
 21. Henderson JW: Essential blepharospasm. *Trans Am Ophthalmol Soc* 54: 453, 1956.
 22. Helveston EM: Botulinum injections for strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 21: 202, 1984.
 23. Jankovic J, Orman J: Blepharospasm demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16: 371, 1984.
 24. Jankovic J, Patel SC: Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology* 33: 1237, 1983.
 25. Jankovic J, Ford J: Blepharospasm and orofacial-cervical dystonia: Clinical and pharmacological findings in 100 patients. *Ann Neurol* 13: 402, 1983.
 26. Jankovic J: Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: A double blind crossover study. *Ann Neurol* 11: 41, 1982.
 27. Kao I, Drachman DB, Price DL: Botulinum toxin: Mechanism of presynaptic blockade. *Science* 193: 1256, 1976.
 28. Keane JK, Young J: Blepharospasm associated with basal ganglia. *Arch Neurol* 42: 1026, 1985.
 29. Karson CN: Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain* 106: 643, 1983.
 30. Kimura J: Alterations of the orbicularis oculi reflex by pontine lesions: Study in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 22: 156, 1983.
 31. Kimura J: Disorder of interneurons in parkinsonism: the orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain* 96: 87, 1973.
 32. Klawans HL, Goodwin JA: Reversal of the glabellar reflex in Parkinson by L-dopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 32: 423, 1969.
 33. Lingus RW: Sequelae of botulinum toxin injection. *Am J Ophthalmol* 100: 305, 1985.
 34. Lang AE: High dose anticholinergic therapy in adult dystonia. *Can J Neurol Sci* 13: 42, 1986.
 35. Lang AE, Sharp JA: Blepharospasm associated with palatal myoclonus. *Neurology* 34: 1522, 1984.
 36. Labuszewski T, Lidsky TI: Basal ganglia influence on brainstem trigeminal neurons. *Exp Neurology* 65: 471, 1979.
 37. McCord Jr, Shore J, Putnam JR: Treatment of essential blepharospasm. II. A modification of exposure for the muscle stripping technique. *Arch Ophthalmol* 102: 269, 1984.
 38. McCord Jr, Coles WH, Shore JW, Spector R, Putna JR: Treatment of essential blepharospasm I. Comparison of facial nerve avulsion and eyebrow-eyelid muscle stripping procedure. *Arch Ophthalmol* 102: 266, 1984.
 39. Mauriello JA: Blepharospasm, Meige syndrome, and hemifacial spasm: treatment with botulinum toxin. *Neurology* 35: 1499, 1985.
 40. Marsden CD: The focal dystonias. *Clin Neuropharmacol* 9 (Suppl 2): S49, 1986.
 41. Marsden CD: Blepharospasm- oromandibular dystonia (Brueghel's syndrome) a variant of adult onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 1204, 1976.
 42. Michali FE, Fernandez Pardal MM, Gatto E, Paradiso C: Continuous dopaminergic stimulation in cranial dystonia. *Clin Neuropharmacol* 11: 241, 1988.
 43. Marsden CD: The pathophysiology of movement disorders. *Neurologic Clinics (August)* Vol 2 N 3, 1984.
 44. Marti M, Tolosa E: Toxina botulínica en la distonía. *Neurología* 3: 63, 1988.
 45. Mauriello JA, Coniaris H, Haupt EJ: Use of botulinum toxin in the treatment of one hundred patients with facial dyskinesias. *Ophthalmol* 94: 976, 1987.
 46. Magoon EH: Botulinum chemodenervation for strabismus and other disorders. *Int Ophthalmol Clin* 25: 149, 1985.
 47. Meige H: Les convulsions de la face: une forme clinique de convulsion faciale, bilatérale et métrane. *Rev Neurol (Paris)* 10: 437, 1910.
 48. Nyggard TG, Marsden CD: Dopa-responsive dystonia-long term treatment response and prognosis. *Neurology* 38 (Suppl 1): 130 (Abst.), 1988.
 49. Perman KI, Baylis HI, Rosenbaum AL, Kirschner DG: The use of botulinum toxin in the medical management of benign essential blepharospasm. *Ophthalmology* 93: 1, 1986.
 50. Powers JM: Blepharospasm due to unilateral diencephalon infarction. *Neurology* 35: 283, 1985.
 51. Sanders DB, Massey EW, Buckley EG: Botulinum toxin for blepharospasm: single-fiber EMG studies. *Neurology* 36: 545, 1986.
 52. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA: Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 103: 347, 1985.
 53. Scott AB: Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Tr Am Ophth Soc* 79: 734, 1981.
 54. Shore JW, Leone CR Jr, O'Connor PS, Neuhaus RW,

- Arnold AC: Botulinum toxin for the treatment of essential blepharospasm. *Ophthalmic Surg* 17: 747, 1986.
55. Shorr N, Shiff SR, Kopelman J: The use of botulinum toxin in blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 99: 542, 1985.
 56. Skarf JB, Sharpe JA: Essential blepharospasm: A review of medical management and a therapeutic trial of choline chloride. *Am J Ophthalmol* 92: 1981.
 57. Talbot JF, Gregor Z, Bird AC: The surgical management of essential blepharospasm. In Marsden CD, Fahn S. (eds). *Movement Disorders*, Butterworths London, 1982, p 322.
 58. Tolosa ES: Dopaminergic preponderance and cholinergic hyperfunction in Meige syndrome (blepharospasm-oromandibular dystonia). *Neurology* 28: 350, 1978.
 59. Tolosa ES, Lai C: Meige Disease: striatal dopaminergic preponderance. *Neurology* 29: 1126, 1979.
 60. Tsoy EA, Buckley EC, Dutton JJ: Treatment of blepharospasm with botulinum toxin. *Am J Ophthalmol* 99: 176, 1985.
 61. Tyler HR: Botulism. *Arch Neurol* 9: 102, 1963.
 62. Tyler HR: Physiological observations in human botulism. *Arch Neurol* 9: 111, 1963.
 63. Wolfson LJ, Sharples NS, Thal LJ, Waltz JM, Shapiro K: Decreased ventricular fluid norepinephrine metabolite in childhood-onset dystonia. *Neurology* 33: 369, 1983.

The earning of the national living becomes increasingly difficult in a fiercely competitive world, and it would seem to be self-evident that the country should be straining every nerve to foster science and technology. We must therefore deplore the evident signs that some scientific activities, which to a large extent depend on Government aid, are to be curtailed, or at least are not allowed to expand at the present time. Even if this is a "temporary measure", as it is claimed to be, damage is being done to the confidence of scientists and technologists. They observe that those who control the situation have apparently not yet recognized that the brains of the citizens are one of our greatest remaining national resources, and that the country's future and prosperity will be, in a large measure, dictated by the use that is made of this asset.

Ganarse el sustento nacional se hace progresivamente difícil en un mundo ferocemente competitivo, y es evidente que el país debe usar todo su nervio para fomentar la ciencia y la tecnología. Por lo tanto debemos deplorar los evidentes signos de que algunas actividades científicas, que en gran manera dependen de la ayuda del Gobierno, van a ser reducidas o por lo menos no se les permitirá expandirse por ahora. Aún si esta es una "medida temporaria", como se dice que es, se hace daño a la confianza de científicos y tecnólogos. Estos observan que quienes controlan la situación evidentemente no han reconocido aún que los cerebros de los ciudadanos son uno de nuestros más grandes recursos nacionales remanentes y que el futuro del país y su prosperidad serán, en gran medida, dictados por el uso que se haga de éste.

Howard W. Florey (Lord Florey) (1898-1968)

Address of the President of The Royal Society, Anniversary Meeting, 30 November 1961, *Proc. Roy. Soc. B* 155: 313, 1961.