



Distonilerin Cerrahi Tedavisi

Surgical Treatments for Dystonia

Ersoy KOCABIÇAK^{1,2}, Yasin TEMEL²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Maastricht Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maastricht, Hollanda

Yazışma Adresi: Ersoy KOCABIÇAK / E-posta: ersoykocabicak@gmail.com

ÖZ

Distoni, istemsiz ve tekrarlayan kasılmalarla karakterize hareket bozukluklarına verilen genel isimdir. Başlangıç yaşına, etkilediği vücut lokalizasyonuna ya da alta yatan sebebe göre sınıflandırılabilirler. Primer distonilerde, DYT geninin pozitif olması genetik geçişi gösterir. Sekonder distoniler ise doğum sonrası gelişen bazı sebepler nedeniyle oluşur. Özellikle servikal distonilerde periferik cerrahi yöntemler geçmişte sıklıkla kullanılmıştır. Dirençli primer jeneralize distonilerin tedavisinde de radyofrekans yöntemi ile pallidotomi, talamotomi gibi lezyon cerrahileri yakın zamana kadar başarıyla uygulanmış fakat günümüzde derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulamalarının popülerliği nedeniyle daha az kullanılmaya başlamıştır. Primer jeneralize distoniler dışında, primer segmenter distonilerde, blefarospazm'da, servikal distoni'de, Meige's sendromunda, tardif distoni'de ve bazı sekonder distoni formlarında da globus pallidus interna (GPI) DBS'in etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Yakın gelecekte distoni'nin DBS ile cerrahi tedavisinde farklı hedef noktalar ve stimülasyon parametrelerinin deneneceğini ve kombine tedavi seçeneklerinin artacağını düşünüyoruz.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Distoni, Talamotomi, Pallidotomi, Derin beyin stimülasyonu, Periferik denervasyon

ABSTRACT

Dystonia is a general name given to movement disorders characterized by sustained, involuntary muscular contractions. They can be classified according to the age of onset, affected body part or underlying cause. DYT gene presence suggests genetic inheritance in primary dystonias. Secondary dystonias are generally acquired related to various causes. Peripheral surgical methods have frequently been used particularly in the treatment of cervical dystonias. Although lesion surgery with radiofrequency such as pallidotomy and thalamotomy in the treatment of refractory primary generalized dystonia has been successfully performed so far, these have become less popular with the advent of DBS procedures. Some publications report that GPI DBS is also effective in primary segmentary dystonia, blepharospasm, cervical dystonia, Meige's syndrome, tardive dystonia and some forms of secondary dystonia in addition to primary generalized dystonia. We believe that new target points and stimulation parameters will be tried in the near future in the treatment of dystonia and that combined treatment options will increase.

KEYWORDS: Dystonia, Thalamotomy, Pallidotomy, Deep brain stimulation, Peripheral denervation

GİRİŞ

Distoni, istemsiz ve tekrarlayan kasılmalarla karakterize hareket bozukluklarına verilen genel isimdir (12, 42, 47). Patofizyolojisi halen tam olarak anlaşılamamış olsa da agonist ve antagonist kas gruplarının eş zamanlı kasılmalarıyla distonik postürün oluştuğu söylenebilir. Distoniler blefarospazm, laringeal distoni ya da spazmodik tortikoliz gibi fokal ya da yazıcı krampı gibi mesleki bir hastalık olabilir. Başlangıç yaşına, etkilediği vücut lokalizasyonuna ya da alta yatan sebebe göre sınıflandırılabilirler. Primer distonilerde, DYT geninin pozitif olması genetik geçişi gösterir. Sekonder distoniler ise doğum sonrası gelişen bazı sebepler nedeniyle oluşur. Bu nedenler arasında travma, enfeksiyon, bazı demyelinizan hastalıklar, ilaçlar ya da inme sayılabilir (7, 8, 24, 40). Nutt ve ark. primer jeneralize distonilerin ve fokal distonilerin görülme sıklığını sırasıyla 3.4/100.000 ve 29.5/100.000 olarak tahmin etmişlerdir (36). Distonilerin tedavisinde ilk seçenek medikal tedavidir. Dopamin agonistleri ve antagonistleri, oral antikolinerjikler, baklofen ve benzodiazepin türevi ilaçlar distoni tedavisinde

kullanılabilirler. Fakat kullanılan medikal tedavi etkin ve yüksek dozlarda kullanılsa dahi, istenen etkiyi gösteremeyebilir ya da yan etkiler nedeniyle kesilmek zorunda kalınabilir (22, 24). 1980'li yıllardan itibaren enjekte edilebilen botulinum toksini A, özellikle fokal distonilerde önemli bir tedavi alternatifi olmuştur. Bununla beraber, botulinum toksininin uzun süreli kullanımı otonomik yan etkiler nedeniyle her zaman mümkün olmamaktadır (21).

Distonilerin cerrahi tedavisinde, fonksiyonel nöroşirürjikal girişimler geçmişten günümüze çok önemli bir rol oynamıştır. Özellikle servikal distonilerde periferik cerrahi yöntemler kullanılmıştır. Dirençli primer jeneralize distonilerin tedavisinde de radyofrekans yöntemi ile pallidotomi, talamotomi gibi lezyon cerrahileri yakın zamana kadar başarıyla uygulanmış fakat günümüzde derin beyin stimülasyonu (DBS) uygulamalarının popülerliği nedeniyle daha az kullanılmaya başlamıştır. Son 20-25 yıldır Parkinson hastalığı (PD) ya da diğer hareket bozukluklarının cerrahi tedavisinde ciddi tedavi seçeneği haline gelen DBS tekniği, tedavinin etkinliği ve yan

etkileri göz önünde bulundurulduğunda günümüzde en çok tercih edilen tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu derlemede, distonilerin cerrahi tedavi seçenekleri için bahsettiğimiz yöntemlerin etkinliğini ve olası komplikasyonlarını, etki mekanizmalarını mevcut literatür ışığında daha ayrıntılı inceleyeceğiz.

DİSTONİLERİN CERRAHİ TEDAVİSİNDE PERİFERİK CERRAHİ YÖNTEMLER

Distoni tedavisinde periferik cerrahi yöntemler primer jeneralize distonilerden ziyade servikal distoniler gibi segmental distoniler için kullanılagelen bir yöntemdir. Servikal distoniler için botulinum toksini enjeksiyonu öncesi dönemde servikal rizotomi yöntemi oldukça yaygın kullanılan bir yöntemdir. Fakat bu yöntemin olası yan etkileri ve sınırlı etki gücü nedeniyle geçen yıllarda kullanımı tedricen azaldı. Bu teknikte bir tarafta C1-C3 denervasyonu, diğer tarafta da C1-C4 denervasyonu mümkün olabilmekteydi. Selektif periferik denervasyon tekniği ise ilk olarak Bertrand ve ark. tarafından tarif edildi (6). Bazı cerrahlar tarafından modifiye edilerek myotomi gibi uygulamalar da eklenen bu teknikte esas olarak C1-C6 arası ve aksesuar sinir denervasyonunu kapsayan posterior ramisektomi uygulanıyordu (27, 28, 43). Distoni tedavisinde periferik cerrahi yöntemler olarak isimlendirebileceğimiz bu iki yöntemin arasındaki fark, posterior ramisektomi yönteminin extradural bir yaklaşım olmasıdır. Ek olarak ramisektomi yönteminde çok daha az yan etki bildirilmiştir.

Sonuç olarak, selektif periferik denervasyon yöntemi yalnızca servikal distoni tedavisinde kullanılan, seçilmiş olgularda yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilen, güvenli ve yan etki insidansı az olan bir yöntemdir. Bununla beraber, günümüzde botulinum toksini enjeksiyonu sonrası yeterli sonuç alınamayan servikal distoni hastalarında DBS uygulaması tercih edilmekte ve zaten kullanım sıklığı az olan bu yöntem daha da az kullanılır hale gelmektedir.

DİSTONİLERİN CERRAHİ TEDAVİSİNDE RADYOFREKANS YÖNTEMİ

Geçmiş dönemlerde yapılan farklı çalışmalarda bilateral lezyon cerrahisinin distoni tedavisinde etkin olduğu gösteren yayınlar mevcuttur (39). Bu çalışmalarda pallidotomi ve talamotomi gibi ablatif cerrahi yöntemler yaygın olarak kullanılmıştır.

Özellikle 1990'lı yıllarda, stereotaktik ve fonksiyonel nöroşirürji'nin yeniden canlanmasıyla bu prosedürler yeniden gündeme gelmiş ve distoni'nin cerrahi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Distoni için ablatif yöntemler geçmişten günümüze genellikle talamotomi ve pallidotomi uygulamaları olmuştur.

Talamotomi

Distoni'de cerrahi girişimler, PD'de uygulanan ablatif cerrahilerin, PD'nin distonik semptomlarını da düzelttiğinin fark edilmesiyle gelişmeye başlamıştır. Ayrıca, talamotomi uygulanacak distoni hastalarında, oluşturulması gereken lezyonun boyutunun PD tremor supresyonu için oluşturulması

gereken lezyonun boyutundan daha büyük olması gerektiği zamanla fark edilmiştir. Distoni hastalarında hedef bölge olarak zaman içinde, ventrolateral talamus haricinde (Voa, Vop, Vim) sublamik bölge, sentromedian nükleus, duysal ventrolateral talamus ve pulvinar da hedeflenmiştir (2, 3, 29, 33).

Distoni'de talamotomi uygulamaları konusunda Cooper ve ark. en fazla deneyime sahip olan gruptur. Bu grup, 1955 ile 1974 arasında jeneralize distonili 226 hastada talamotomi uyguladı. Konuşma bozukluğu riski nedeniyle eş zamanlı bilateral talamotomi yapılmadı. Cooper ve ark. şiddetli jeneralize distonili birçok hastada uzun süreli ve çarpıcı sonuçlar elde etti (13). Hastalarda cerrahiden yaklaşık 8 yıl sonra hastalığın progresif natürüne rağmen %25'inde iyi, %45'inde orta dereceli iyileşme görüldü. İlk hedef ventrolateral talamus ve sentromedian nükleustu. Postoperatif düzelme 6 aya kadar progresifti. Yeterli etki olmadığında, Cooper talamusa olan tüm pallidal ve serebellar afferentleri lezyonla yok etti. Distoni hala tam olarak düzelmemişse ablatif cerrahiye pulvintomiye de ekledi. Mortalite oranı %0.7 idi, ancak tekrarlayan cerrahilerle %2'ye kadar sonuçlar bildirildi. Servikal distonili seçilmiş olgularda sonuçlar iyi olmasına rağmen Cooper ve ark. fokal servikal distoniyi talamotomi için endikasyon olarak görmedi, çünkü cerrahinin bilateral olması gerekiyordu. Ek olarak mortalite riski %2 idi, konuşma bozukluğu insidansı %15'ti ve hastaların 1/3'ünde talamotomi'den yeterli fayda sağlanamamıştı (13). Kısa süre sonra Bertrand ve ark. internal kapsül içindeki kortikobulber traktın talamik hedefe kortikospinal traktan çok daha yakın olduğuna dikkat çektiler ve hastalarda konuşma bozukluğunun yüksek insidansından dolayı tek taraflı talamotomi uyguladılar (5). 1998 yılında Ohye ve ark. talamotomi sonrası dizatrinin sebebinin proprioepsiyon bozukluğu ile ilgili olduğunu bildirdiler. Bu nedenle mikroelektrod kayıt ile dil, ağız ve farinks stimülasyonuna kinestetik cevap alınan hücrelerden kaçınmayı tavsiye ettiler (37). Diğer bir olgu serisinde de sekonder distonili hastalar primer distonili hastalara göre talamotomi sonrası daha fazla iyileşme gösterdiler (10).

Özet olarak Distoni'de talamotomi uygulamaları için değişik serilerin sonuçlarını karşılaştırmak zordur, çünkü hedeflenen nükleuslar, cerrahi prosedür, hasta seçimi, puanlama skalaları değişkendir. Bununla beraber, talamotomi, jeneralize distonili hastalarda anlamlı iyileşme sağlayabilir (13). Yine de bazı otörler, komplikasyonların sayısı ve şiddetinin, özellikle konuşma bozukluğunun talamotomiye oranla pallidotomide daha az olduğuna inanmaktadır (5, 16, 17).

Pallidotomi

Jeneralize distoni için talamotomi uygulamalarıyla karşılaştırıldığında fonksiyonel cerrahinin ilk dönemlerinde az sayıda pallidotomi serisi yayınlanmıştır (9, 18). Pallidotomiler servikal distonide de nadiren yapılmıştır (4, 34).

1990'lı yılların ikinci yarısında pallidotomi jeneralize distoni tedavisinde yeniden popüler olmaya başlamıştır (32, 38). O dönemlerde değişik nedenlerden dolayı (distonik postürün

stereotaktik çerçeve ile uyumsuz olması, çocukların cerrahi sırasında uyumunun az olması, distonide stimülasyonun intraoperatif etkilerinin sorgulanabilir olması) cerrahi kısmen genel anestezi altında yapıldı (32, 38). Anestezik olarak propofol kullanıldığında bu hastalarda mikroelektrod kayıt yapılabilir, makrostimülasyonla da internal kapsül gibi pallidumu çevreleyen yapıların değerlendirilmesine olanak sağlanıyordu (32). PD'nin aksine distoni'de postoperatif iyileşmeler ilk aylardan itibaren tedricen artarak düzeliyordu (20, 32, 38). Posteroventral pallidotomi'nin (PVP) çarpıcı sonuçları öncelikle primer distonide görüldü (20, 32). Bununla beraber, sekonder distonide sonuçlar her zaman çok iyi değildi (25, 30, 31). Genel olarak otörler preoperatif MR'da görünüm ne kadar normale pallidotominin sonuçlarının o kadar iyi olacağını öne sürdüler (25).

Sonuç olarak, bugün geldiğimiz noktada, distonilerin cerrahi tedavisinde radyofrekans yöntemlerinin tek tarafı olarak kullanımının halen etkin bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir, fakat bilateral kullanımı önerilmemektedir.

DİSTONİLERİN CERRAHİ TEDAVİSİNDE DERİN BEYİN STİMÜLASYONU

Distoni tedavisinde DBS uygulamaları, etkin ve yüksek doz medikal tedaviye rağmen semptomların kontrol altına alınamadığı durumlarda hastalığın tedavisi için çok güçlü bir alternatif oluşturmaktadır (42). Segmental ya da fokal distonili hastalarda DBS uygulamaları öncesinde botulinum toksini enjeksiyonu denenmiş ve yeterli yanıt alınamamış olmalıdır. Distoni hastalarında DBS adayı olanlar için demans, beyin yapısal bozukluğu, major psikiyatrik bozukluklar ve ciddi sistemik hastalıklar kontrendikasyon oluşturmaktadır. Ayrıca distoniye bağlı fixe kontraktürü olan hastalar da DBS uygulamalarından fayda görmemektedirler.

Distoni'de GPi DBS uygulamaları sonrası semptomların düzelmesi PD'de uygulanan DBS'in aksine aylar içinde tedricen artışla olmaktadır (23, 44). Ayrıca stimülasyonun kesilmesinden sonra 10 saat gibi bir süre daha terapötik etkinin devam ettiği bazı yayınlar da rapor edilmiştir. Bu durum elektrik stimülasyonuna sekonder olarak nöral dokuda yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin kortikal, subkortikal alanlarda saatler sonra da devam ettiğini göstermektedir (45).

Günümüzde özellikle DYT pozitif primer jeneralize distoniler için GPi çekirdeği hedeflenerek uygulanan DBS çok etkindir ve yüz güldürücü sonuçlar vermektedir. Halihazırda distonilerin patofizyolojisi bütünüyle anlaşılamasa da, GPi çekirdeğindeki aktivite artışının distoninin derecesiyle ters orantılı olabileceği düşünülmektedir. Primer jeneralize distoniler dışında, primer segmental distonilerde, blefarospazm'da, servikal distoni'de, Meige's sendromunda, tardif distoni'de ve bazı sekonder distoni formlarında da GPi DBS'in etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur. Bununla beraber, Holloway ve ark. 2006 yılında yayımladıkları bir çalışmada doğum travması sonrası gelişen distonilerde DBS'in etkin olmadığını rapor etmişlerdir (19).

GPi dışında talamus gibi başka hedefler de geçmişten günümüze distoni için DBS uygulamalarında kullanılmıştır.

İlk kez Mundinger ve ark. 1977 yılında servikal tortikoliz'i olan bir hastada talamusun ventral intermediate/ventralis oralis anterior (Vim/Voa) çekirdeklerini ve zona inserta bölgesini içerecek şekilde DBS tekniğini uyguladılar (35). O tarihten bu yana da bir çok otör ve merkez distoni olgularında DBS uygulamalarını içeren serilerini yayınladılar (42, 46, 48).

Primer jeneralize distoniler için yapılan kontrollü çalışmalar semptomların %30 ile %60 aralığında düzelme gösterdiğini rapor etmektedirler (14, 45, 48). Kronik GPi DBS'in sonlandırılmasıyla hastalarda rebound distoni semptomları rapor edilmiştir. Ayrıca distoni hastalarında PD hastalarına nazaran daha yüksek voltaj ve bant genişliği kullanılır, bu da bataryanın daha kısa ömürlü olmasına yol açmaktadır. GPi DBS'in, PD hastalarında zaman zaman görüldüğü gibi kognitif skorlama ve nöropsikiyatrik fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi de gözlenmemiştir (15, 41).

2012 yılı içinde Volkmann ve ark. primer jeneralize ya da fokal distonisi olan ve GPi DBS uygulanmış, cerrahi sonrası 5 yıl takip edilmiş 40 hastanın dahil edildiği prospektif kontrollü ve çok merkezli yapılmış çalışma sonuçlarını yayınladılar (48). Çalışmada stimülasyonun etkinliğinin primer jeneralize distoni hastalarında yıllar içinde progresif şekilde arttığını ve 5 yıllık takip sonunda %67 oranında motor skorlarda düzelme tespit ettiler. Bununla beraber fokal distoni hastalarında düzelme nispeten yıllar içinde sabit kalyordu.

Her ne kadar çoğu otör distoni tedavisinde GPi DBS'i tercih etse de, güncel çalışmalar subtalamik nükleusun da (STN) hedef nokta olarak kullanılabileceğini göstermektedir (11, 26, 42). Yakın geçmişte Schjerling ve ark. çift kör randomize bir çalışmada STN DBS ve GPi DBS uygulanmış 12 distoni hastasının klinik sonuçlarını karşılaştırdılar (42). 6 aylık bir takip sonrası STN DBS ve GPi DBS uygulanmış hastaların Burke-Fahn-Marsden distoni değerlendirme skalasında (BFMDRS) sırasıyla 13.8 ve 9.1 değerlerinde düzelme mevcuttu. Ek olarak her iki çekirdeğe uygulanan DBS uygulamaları arasında, hastaların yaşam kalitesine olan etkileri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemişti.

Serebral palsi'ye bağlı sekonder distonilerin tedavisinde de DBS uygulanabilmekte ve başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Vidailhet ve ark. 2009 yılında çok merkezli prospektif bir pilot çalışmada koreatetik distonisi ve serebral palsisi olan 13 hastaya uygulanan bilateral pallidal DBS sonuçlarını yayınladılar. Birinci yıl sonunda fonksiyonel disabilite, ağrı ve yaşam kalitesi gibi skorlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit ettiler. Otörler ayrıca bu çalışmada serebral palsiye sekonder distoni tedavisinde uygulanan DBS için en uygun hedef noktanın GPi çekirdeğinin posterolateroventral bölgesi olduğunu rapor ettiler (46).

SONUÇ

Distoni'nin cerrahi tedavisinde güncel olarak ön planda olan DBS açısından, en temel noktalar için bile çözülememiş bazı sorular vardır. Birçok merkez kendi algoritmalarını geliştirmiş olsa da, DBS için optimal parametreler üzerinde kesin bir konsensus yoktur. Örneğin bazı hastalarda 130 Hz iyi bir sonuç sağlarken, bazılarında 60 Hz iyi sonuç verebilir (1).

Botulinum toksini ve DBS'in kombine kullanımı ile ilgili literatür de sınırlı sayıdadır. Optimal fayda için, rezidüel distonisi kalan hastalarda botulinum toksini enjeksiyonu faydalı bir seçenek olabilir. Bazı seçilmiş olgularda hedef nokta olarak GPI, talamus ya da başka hedeflerin kombinasyonu da günümüzde ve gelecekte düşünülmelidir. Distonik tremor ya da sekonder distonili bazı hastalarda iyi sonucun hangi hedefin uyarılmasıyla alınabileceği her zaman bilinemeyebilir.

Son olarak, medikal tedaviye dirençli distoni olgularında DBS uygulamaları günümüzde popülerliğini arttırarak devam etmektedir. Biz de pek çok araştırmacı ve klinisyen gibi, distoni'nin DBS ile cerrahi tedavisinde önümüzdeki yıllarda farklı hedeflerin ve stimülasyon parametrelerinin deneneceğini, kombine tedavi seçeneklerinin artacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Alterman RL, Miravite J, Weisz D, Shils JL, Bressman SB, Tagliati M: Sixty hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia. *Neurology* 69: 681-688, 2007
2. Andrew J, Edwards JM, Rudolf NM: The placement of stereotaxic lesions for involuntary movements other than in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)* 21:39-47, 1974
3. Andrew J, Fowler CJ, Harrison MJG: Stereotaxic thalamotomy in 55 cases of dystonia. *Brain* 106: 981-1000, 1983
4. Bertrand C, Molina NP, Martinez SN: Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. *Appl Neurophysiol* 41:122-133, 1978
5. Bertrand C, Molina Negro P, Martinez SN: Stereotaxic targets for dystonias and dyskinesias: Relationship to corticobulbar fibers and other adjoining structures. Poirier LJ, Sourkes TL, BeAdard PJ (ed), *Advances in Neurology*, cilt 24. New York: Raven Press, 1979:395-399
6. Bertrand CM: Selective peripheral denervation for spasmodic torticollis: Surgical technique, results, and observations in 260 cases. *Surg Neurol* 40: 96-103, 1993
7. Bressman SB, de Leon D, Brin MF, Risch N, Burke RE, Greene PE, Shale H, Fahn S: Idiopathic torsion dystonia among Ashkenazi Jews: Evidence for autosomal dominant inheritance. *Ann Neurol* 26:612-620, 1989
8. Bressman S: Dystonia genotypes, phenotypes and classification. *Adv Neurol* 94:101-107, 2004
9. Burzaco J: Stereotactic pallidotomy in extrapyramidal disorders. *Appl Neurophysiol* 48:283-287, 1985
10. Cardoso F, Jankovic J, Grossman R, Hamilton W: Outcome after stereotactic thalamotomy for dystonia and hemiballismus. *Neurosurgery* 38:501-508, 1995
11. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH: Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 20(3):377-380, 2005
12. Collins KL, Lehmann EM, Patil PG: Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurobiol Dis* 38(3):338-345, 2010
13. Cooper IS: 20 year follow-up study on the neurosurgical treatment of dystonia musculorum deformans. Eldridge R, Fahn S (ed), *Advances in Neurology*, cilt 14. New York: Raven Press, 1976:423-452
14. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM: Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: Outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 54:613-619, 2004
15. Halbig T: Pallidal stimulation in dystonia: Effects on cognition, mood, and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1713-1716, 2005
16. Hariz MI, DeSalles AA: The side effects and complications of posteroventral pallidotomy. *Acta Neurochir* 68:42-48, 1997
17. Hariz MI. Complications of movement disorders surgery and how to avoid them. Lozano A (ed), *Progress in Neurological Surgery*, cilt. 15. Basel: Karger, 2000:246-265
18. Hassler R, Riechert T, Mundinger F, Umbach W, Ganglberger JA: Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* 83:337-356, 1960
19. Holloway KL, Baron MS, Brown R, Cifu DX, Carne W, Ramakrishnan V: Deep brain stimulation for dystonia: A meta-analysis. *Neuromodulation* 9:253-261, 2006
20. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S: Simultaneous bilateral pallidotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. *Pediatr Neurol* 14:145-148, 1996
21. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J: Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 60:1186-1188 2003
22. Jankovic J: Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 5:864-872, 2006
23. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM: Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* 26(4):374-380, 2013
24. Kartha N: Dystonia. *Clin Geriatr Med* 22:899-914, 2006
25. Khan F, Alkhani A, Hutchison W, Dostrovsky J, Giladi N, Lang AE, Lozano AM: The response to pallidal surgery for dystonia is dependent on the etiology. Teaching course on Functional Stereotaxy for Movement Disorders. Meeting of the Movement Disorder Society, Barcelona, 2000
26. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB: Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: Impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *Neurosurg* 107(1):29-36, 2007
27. Krauss JK, Toups EG, Jankovic J, Grossman RG: Symptomatic and functional outcome of surgical treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 642-648, 1997
28. Krauss JK: Selective peripheral denervation for cervical dystonia. Winn HR (ed), *Youmans Textbook of Neurological Surgery*. Philadelphia: Elsevier, 2010
29. Krayenbuhl H, Siegfried J: Dentatotomies or thalamotomies in the treatment of hyperkinesia. *Confinia Neurologica* 34: 29-33, 1972

30. Lin JJ, Lin GY, Shih C, Lin SZ, Chang DC, Lee CC: Benefit of bilateral pallidotomy in the treatment of generalized dystonia. *J Neurosurg* 90:974-976, 1999
31. Lin JJ, Lin SZ, Chang D: Pallidotomy and generalized dystonia. *Mov Disord* 14:1057-1059, 1999
32. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, Giladi N, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lang AE: Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 12:865-870, 1997
33. Munding F, Riechert T, Disselhorst J: Long term results of stereotactic operations on extrapyramidal hyperkinesia (excluding parkinsonism). *Confinia Neurologica* 32:71-78, 1970
34. Munding F, Riechert T, Disselhorst J: Long-term results of stereotactic treatment of spasmodic torticollis. *Confinia Neurologica* 34:41-46, 1972
35. Munding F: New stereotactic treatment of spasmodic torticollis with a brain stimulation system (author's transl). *Med Klin* 72(46):1982-1986, 1977
36. Nutt JG, Muentner MD, Aronson A, Kurland LT, Melton LJ 3rd: Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Mov Disord* 3:188-194, 1988
37. Ohye C: Thalamotomy for Parkinson's disease and other types of tremor. Part I. Historical background and technique. *Gildenberg PL, Tasker RR (ed), Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw-Hill, 1998: 1167-1178
38. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG: Pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 13:693-698, 1998
39. Ondo WG, Desaloms M, Krauss JK, Jankovic J, Grossman RG: Pallidotomy and thalamotomy for dystonia. *Krauss JK, Jankovic J, Grossman RG (ed), Surgery for Parkinsons Disease and Movement Disorders*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:299-306
40. Ozelius L, Kramer PL, Moskowitz CB, Kwiatkowski DJ, Brin MF, Bressman SB, Schuback DE, Falk CT, Risch N, de Leon D, et al: Human gene for torsion dystonia located on chromosome 9q32-34. *Neuron* 2:1427-1434, 1989
41. Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Agid Y, Destée A, Pollak P, Vidailhet M; French SPIDY Study Group: Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology* 66, 1556-1558 2006
42. Schjerling L, Hjerlind LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, Løkkegaard A, Karlsborg M: A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neurosurg* 119(6):1537-1545, 2013
43. Taira T, Hori T: A novel denervation procedure for idiopathic cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 80:92-95, 2003
44. Tisch S, Rothwell JC, Limousin P, Hariz MI, Corcos DM: The physiological effects of pallidal deep brain stimulation in dystonia. *IEEE Trans. Neural Syst Rehabil Eng* 15:166-172, 2007
45. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tézenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destée A, Pollak P; French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group: Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 352:459-467, 2005
46. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabi D, Thobois S, Burbaud P, Welter ML, Xie-Brustolin J, Braga MC, Ardouin C, Czernecki V, Klinger H, Chabardes S, Seigneuret E, Mertens P, Cuny E, Navarro S, Cornu P, Benabid AL, Le Bas JF, Dormont D, Hermier M, Dujardin K, Blond S, Krystkowiak P, Destée A, Bardin E, Agid Y, Krack P, Broussolle E, Pollak P; French SPIDY-2 Study Group: Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: A prospective pilot study. *Lancet Neurol* 8(8):709-717, 2009
47. Vidailhet M, Jutras MF, Grabi D, Roze E: Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(9):1029-1042, 2013
48. Volkmann J, Wolters A, Kupsch A, Müller J, Kühn AA, Schneider GH, Poewe W, Hering S, Eisner W, Müller JU, Deuschl G, Pinsker MO, Skogseid IM, Roeste GK, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Ninkhah G, Vesper J, Classen J, Naumann M, Benecke R; DBS study group for dystonia: Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 11(12):1029-1038, 2012