



Distonide DBS; Uygun Hasta Seçimi ve Cerrahi Sonuçları

DBS in Dystonia; Suitable Patient Selection and Surgical Results

Derya KARAOĞLU GÜNDOĞDU, Ender KÖKTEKİR

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Yazışma adresi: Derya KARAOĞLU GÜNDOĞDU ✉ derya853@hotmail.com

ÖZ

Distoni, motor fonksiyon kayıplarına yol açabilen, sakatlık ile sonuçlanması muhtemel, ağrılı bir rahatsızlık grubudur ve parkinson hastalığı ile esansiyel tremordan sonra en yaygın üçüncü hareket bozukluğudur. Distonide derin beyin stimülasyonu endikasyonları ve uygun hasta seçimi hâlen konsensüs sağlanamamış bir konudur. Primer jeneralize distonili hastaların DYT-1 mutasyonu olanlarda derin beyin stimülasyon tedavisine daha iyi yanıt verildiğinin belirtilmesi ve pantotenat kinaz mutasyonlu sekonder geleneksel distonide idiyopatik primer distoniye veya kombine distoniye göre daha iyi sonuçlarının bildirilmesi sebebi ile ileri merkezlere derin beyin stimülasyon tedavisi için yönlendirilen hasta seçimi tedavi prognozuna göre yapılmaya başlanmıştır. Ancak bu uygulama yanlış. Çünkü DBS tedavisi ve sonuçları her gün güncellenmekte ve daha fazla hasta grubuna ulaştırılmaya çalışılmaktadır. Günümüzde DBS tedavisini uygulamak kadar uygulamamak da önemli ve multidisipliner alınması gereken bir karar hâlini almıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: DBS, Distoni, Cerrahi, Talamik stimülasyon

ABSTRACT

Dystonia is a group of painful disorders that can lead to loss of motor function and are likely to result in disability. It is the third most common movement disorder after Parkinson's disease and essential tremor. Indications for deep brain stimulation in dystonia and appropriate patient selection are still an issue with no consensus. Since it was stated that patients with primary generalized dystonia had a better response to deep brain stimulation treatment in those with DYT-1 mutation, and better results were reported in secondary traditional dystonia with the pantothenate kinase mutation than in idiopathic primary dystonia or combined dystonia, the selection of patients referred to advanced centers for deep brain stimulation treatment started to be made according to the treatment prognosis. However, this practice is wrong. Deep brain stimulation treatment and its results are updated every day and an attempt is made to reach more patient groups. Today, not applying deep brain stimulation treatment has become an important and multidisciplinary decision just like applying it.

KEYWORDS: DBS, Dystonia, Surgery, Thalamic stimulation

■ GİRİŞ

Distoni sendromları, diğer kasların yanı sıra yüz, boyun, gövde veya ekstremitelerin anormal, genellikle tekrarlayan hareketlerine veya duruşlarına neden olan istemsiz sürekli veya aralıklı kas kasılmaları ile karakterize, sakat bırakan, ağrılı bir rahatsızlık grubudur (2) ve parkinson hastalığı ile esansiyel tremordan sonra en yaygın üçüncü hareket bozukluğudur; tahmini genel prevalansı milyonda 164'dür

(49). Bu nörolojik bozuklukları ifade etmek için birçok sınıflama yapılmıştır (Tablo I). Çoğu distoni formunun etiyojisi hâlâ tam olarak anlaşılmadığı gibi tedavisi de deneysel boyutta olmaya devam etmektedir (41,51). Hâlen sistemik araştırmalarda botulinum toksininin servikal distoni ve fokal distoninin en yaygın iki biçimi olan blefarospazmın tedavisinde etkili olduğu belirtilir (11,12). Hatta istisnasız tüm fokal distoniler için birinci basamak tedavi olarak botulinum toksini öneren kılavuzlar

Tablo I: Distoni Sınıflaması

Vücut dağılımına göre;	Etiyolojiye göre;	Eşlik ettiği nörolojik hastalık durumuna göre;
Fokal distoni	Kalıtısal (Hereditör)	Birincil (izole) distoni
Segmental distoni	Edinilmiş (Edinsel)	İkincil (heterodejeneratif) (kombine) distoni
Multifokal distoni	İdiopatik	
Hemidistoni	Psikojenik	
Jeneralize Distoni		

mevcuttur (48). Distoninin farmakolojik tedavisi de günümüz tedavi kılavuzlarında yeri olan bir basmadır (44), ancak ileri distonisi olan ve ilaç tedavisine veya periferik denervasyona yanıt vermeyen hastalarda derin beyin stimülasyonu (DBS) güvenli ve etkili bir tedavi seçeneğidir (32,54). Globus pallidus internus (GPİ) ve subtalamik çekirdek (STN), DBS cerrahisinde yaygın olarak kullanılan iki hedef olmuştur ve her iki bölgenin uyarılması, izole distonisi olan hastalarda Burke-Fahn-Marsden Distoni Derecelendirme Ölçeği (BFMDDD) skoru ile değerlendirilen hastalarda güçlü yanıt olarak rapor edilmiştir (9,14,36).

Bu çalışmada günümüzde hâlen farklılıklar gösteren DBS'in distoni tiplerinde kullanımı, hasta seçimi ve cerrahi sonuçlar ile ilgili güncel literatür bilgilerinin derlenmesi ve paylaşılması hedeflenmektedir.

■ DERİN BEYİN STİMÜLASYONU (DBS)

Bir elektrik akımının belirli subkortikal çekirdeklere kontrollü, doğrudan uygulanması ile elde edilen intraserebral stimülasyon yöntemidir. Parkinson hastalığı, DBS'nin kullanıldığı en yaygın nörolojik hastalıktır ve bu durumda en sık hedeflenen çekirdek STN'dir (17). DBS için farklı hedef çekirdekler, kortikal uyarılabilirliği modüle etmek amacıyla distonisi olan kişilerde incelenmiştir. GPİ, talamus ventralis intermedius (TVİ) ve subtalamik (ST) çekirdekler bunlardan bazılarıdır (33). Araştırmalar sonucu distonisi olan kişilerde rutin uygulamada birincil hedefin GPİ olması gerektiği düşünülmektedir (32,54).

■ DBS HASTA SEÇİMİ

GPİ'nin özellikle idiyopatik jeneralize distoni, kompleks servikal distoni ve segmental distoni için faydalı bir tedavi olduğu kabul edilmektedir (21,42,57). GPİ başlangıçta sadece kompleks servikal distonisi olan, yani belirgin anterokollis, retrokollis, sagittal veya yatay translasyon ve fazik hareketleri olan hastalarda kullanılırken, son 3 yılda daha az kompleks olan hastalarda denenmiş ve daha geniş kapsamlı olarak kullanılabilir faydalı bir tedavi olduğu belirtilmiştir. Servikal distoni için yapılan ilk çalışmalarda, BFMDDD ile yapılan değerlendirmelerde distoni şiddeti puanlarında ortalama %63, distoni ağrı puanlarında %69 ve distoni sakatlık puanlarında %50'lik bir iyileşme göstermiştir (30). Yazarların genel tavsiyeleri GPİ DBS'in, ilaç veya botulinum toksini başarısız olduktan sonra jeneralize veya servikal distoni için özellikle iyi bir seçenek olduğudur. Ayrıca jeneralize distonide ikinci basamak

tedavi olarak görülmesine rağmen, şiddetli jeneralize distonisi olan çocuklarda deneyimlerine bakarak, iskelet deformitelerini ve kasılmaları önlemek için birinci basamak tedavi olarak bile kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (28). Kliniğe göre yapılan hasta seçimlerinde genellikle ekstremiteler, boyun ve gövdeyi etkileyen izole distonisi olan, DYT1 mutasyonu olan, idiyopatik segmental ve jeneralize distoni gibi kalıtısal distonisi veya geç distonisi olan hastaların cerrahi için iyi adaylar olmaları belirtilmiştir. Ek orofasiyal tutulum (DYT6 mutasyonu olması) DBS için daha az öngörülebilir sonuçlara yol açmaktadır (8,39). Distonisi olan DYT6 mutasyonlu hastalarda ise DBS' den faydalı sonuç elde etme ihtimali düşüktür çünkü ilişkili nörolojik semptomlar (örneğin, hipotoni veya ataksi), miyoklonus hariç, pallidal nörostimülasyona yanıt vermez.

Fokal fenotipli erişkin başlangıçlı distoniler en sık görülen izole distonidir. Yazar krampları veya müzisyen distonisi gibi göreve özgü distoniler dışında, izole fokal distoniler genellikle servikal kasların baskın tutulumu ile ortaya çıkar. Birinci basamak tedavi, lokal botulinum toksin enjeksiyonları ile distonik kasların tekrarlayan denervasyonudur. Nötralize edici antikorlar ortaya çıkarsa veya daha sıklıkla distonik hareketler komplike ise ve denervasyon yoluyla tam semptom kontrolüne izin vermek için dönüşümlü olarak çok fazla kas grubuna müdahale gerekiyorsa bu tedavi başarısız olabilir. DBS cerrahisi, daha önce botulinum toksin tedavisi denemelerinde başarısız olan hastalarla sınırlandırılmış olsa da botulinum toksini tedavisinin başarısızlık ihtimali yüksek olan bu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak da uygulanabilmektedir (4).

Tardif distoni ve diskinezilerde semptomlar şiddetli ise ve konservatif tedaviye yanıt yok ise, seçilen vakalarda GPİ DBS uygulanabilir. Hastalar, stereotaktik beyin cerrahisi, hareket bozuklukları nöroloğu ve psikiyatristten oluşan multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmeli ve GPİ DBS uygulama veya uygulamama kararı multidisipliner olarak verilmelidir. Klinik etkinliği ve güvenliği daha fazla doğrulamak için daha büyük kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (1,9,20,43).

■ DBS SONUÇLARI

1. İdiopatik / Hereditör, İzole (Primer), Jeneralize / Segmental, Distoniler

Distoni ile ilişkili diğer nörolojik hastalıkların yokluğu durumuna önceden birincil (primer) distoni denilmekte ise de günümüzde izole distoni şeklinde ifade edilmektedir (1). Distoni etiyojisi kalıtısal bir nörolojik durumla ilişkili (örn. cinsiyete bağlı, oto-

zomal veya mitokondriyal) ise herediter distoni olarak isimlendirilir. İdiopatik distoniler ise herediter veya edinsel olmayan diğer grubu kapsayan distonilerdir. Etiyoloji, kalıtsal özellikler ve vücut dağılımını birlikte betimleyen distoni sınıflaması son zamanlarda daha çok kullanılmaktadır (2,27,51). Bu yazıda da DBS uygulamalarının klinik sonuçları bu başlıklar altında paylaşılacaktır.

Literatürde primer distonilerde pallidotomi ile başarılı seriler yayınlanması sebebi ile ilk hedef GPİ DBS olarak belirtilmektedir. Özellikle primer jeneralize distonilerde (PJD) DYT-1 pozitif hastalarda GPİ DBS uygulandığında dramatik iyileşme gösteren seriler yayınlanmıştır. Bu seriler GPİ DBS erken dönem sonuçlarından bahsetmektedir (34,46). Erken çalışmalar DYT-1 pozitif olan jeneralize distonisi olan hastalarda üstün olduğunu göstermiş olmasına rağmen daha sonraki çalışmalarda hem DYT-1 pozitif hem de DYT-1 negatif hastalarda benzer sonuçlar göstermiştir (6). Son zamanlarda, DYT-1 mutasyonun pozitif olması durumu çocuklar ve ergenlerde daha iyi DBS sonuçları için öngörücü etken olarak değerlendirilmiştir. Borggraefe ve ark. 6 pediatrik PJD hastasını GPİ-DBS uygulaması sonrası takiplerinden bahsetmiş, ayrıca 21 yaşından önce GPİ DBS uygulanan DYT-1 mutasyonlu 44 PJD hastasının sonuçlarını literatür bilgilerinden faydalanarak değerlendirmiştir. Yazarlar, araştırma sonucu olarak DYT-1 pozitif hastaların mutasyon negatif hastalardan önemli ölçüde daha fazla iyileştiğini ifade etmiştir (7). Alterman ve Tagliati bilateral GPİ DBS uygulanan 15 PJD hastanın retrospektif bir çalışmada operasyon sırasındaki yaşa bağlı olarak DBS başarısının yaş ile anlamlı bir korelasyonda seyrettiğini bildirmiştir. <21 yaşında olan denekler BFMDDÖ motor skorunda 1 yılda ortalama %97 (%84-100 aralığında) iyileşme izlenirken, 21 yaşından büyük denekler DBS'den 1 yıl sonra BFMDDÖ motor skorunda %69'luk (%40-89 aralığında) bir iyileşme gösterdiklerini belirtilmiştir. Operasyon sırasında 21 yaşın üzerindeki hastaların ameliyattan 12 ay sonra <21 olan hastalara göre %15 daha az iyileştiği belirtilmiş ve 21 yaşı bir prediktif değer olarak sunulmuştur (3). Aynı sonuç semptomların şuresi ile iyileşmenin ters korelasyon gösterdiğini ifade eden çalışmalarda da vurgulanmış ve yaşlı hasta grubunda daha uzun semptom süresinin varlığının DBS tedavi sonuçlarını negatif olarak etkilediği belirtilmiştir (25). Bununla birlikte yetişkin ve çocuklar arasında sonuç açısından önemli bir farklılık göstermediğini belirten yayınlar da mevcuttur (54).

Sonuç olarak GPİ DBS, idiyopatik veya kalıtsal, izole jeneralize veya segmental distonilerin tedavisinde oldukça etkilidir. Farmakolojik ajanlardan bu kadar etkili sonuçlar elde edilemediği için belki de ilk tedavi seçeneği olarak günümüzde kullanılması önerilmektedir.

2. İdiopatik, İzole (Primer), Fokal Distoniler

Edinsel veya herediter olmayan, altta yatan nörolojik hastalığa bağlı olmayan, vücudun belli bir kas grubunu içeren distonilerin görüldüğü gruptur. Bu grup hastaların literatür bilgisi sınırlı olsa da talamik DBS'e olumlu yanıt veren olgulardan bahsedilmiştir. Bu grup hastaların çoğu yetişkin olsa da semptom süresinin tedavi üzerinde olumsuz etkisinden bahsedilmemiştir. Diğer fokal distonilerde bahsedilen yaş faktörü bu grup için bir prediktif değer olarak tespit edilmemiştir. Ancak tıbbi komor-

bidite ve sabit iskelet deformiteleri için riskli hastalara DBS'in deformiteler gelişmeden önce yapılması gerekliliği önemle vurgulanmıştır (5,18,38). Parkin ve ark. (40) ve Krauss ve ark. nın (31) prospektif olarak primer servikal distonisi (PCD) olan ve bilateral GPİ stimülasyonu uygulanan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarda distonik semptomlarda anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir.

3. Edinsel, İzole (Primer) Distoniler (Tardiv Diskinezi ve Distoni)

Travmatik beyin hasarı, enfeksiyon, toksin, ilaç kullanımı, vasküler veya neoplastik bozukluklar gibi merkezi sinir sisteminde (MSS) edinilmiş lezyonlardan kaynaklanabilen distonilere edinsel distoni denir (2,27,51). Ancak altta yatan edinsel sebep nörolojik bir hastalık olmadığı için bu hastalar primer distoni olarak da değerlendirilmektedir.

Tardif distonisi olan hastalarda GPİ-DBS bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiş ve hastaların çoğunda erken haftalarda BFMDDÖ'de motor fonksiyon ve özürülük skorlarında semptomların hemen hemen tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Diğer hastalarda 6 ay sonra kalıcı sonuç elde edildiği ve bu iyilik hâlinin ortalama 18-80 ay devam ettiği belirtilmiştir. Motor fonksiyon ve sakatlık skorları BFMDDÖ'de sırasıyla %82 ve %71 düzelmeye gösterirken, yaşam kalitesi ve ruh hâli başlangıç ile karşılaştırıldığında iyileşmiş olarak değerlendirilmiştir. Altta yatan psikiyatrik hastalık semptomlarının genel olarak etkilenmediği özellikle vurgulanmıştır (22,53).

4. Kombine (Sekonder, Heredodejeneratif) Distoniler

Önceden ikincil distoni, distoni-artı sendromlar, heredodejeneratif distoni terimleri ile ifade edilen kombine distoni; distoni ile ilişkili diğer nörolojik veya sistemik hastalıkların varlığını ifade eder (30). "Kombine distoni" terimi; miyoklonus, parkinsonizm, hipotoni, kore veya ataksi ile farklı bozuklukları içerir. Bu heterojen grupta çok sayıda hastaya DBS denenmiş, ancak çoğu literatürde olgu sunumu olarak yer almıştır. GPİ ve ventrolateral talamus, sekonder distoni için uygun hedefler olarak kabul edilmiştir ancak GPİ'nin stimülasyonu, talamik stimülasyona kıyasla daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (13,15,24,26,56). DBS'nin sekonder distonide etkisinin genel olarak primer distonide olduğundan daha sınırlı olduğu bildirilmiştir (10).

Herediter Kombine Miyoklonus – Distoni Sendromu

Talamik veya GPİ DBS uygulanan DYT-11 (miyoklonus-distoni) hastalarla ilgili az sayıda olgu mevcuttur. Ancak bu olguların genel sonucu miyoklonus distonisi olan bir hastada talamik DBS'in ve bilateral GPİ DBS'in etkili olduğu yönündedir (16,35). Miyoklonus-distoni, DBS'nin ilk yıllarında distoni için iyi bir gösterge olarak kabul edilmiş, ancak bu hastalarda motor semptomlarda düzelmeye raporlansa da psikopatolojik problemlerin ortaya çıktığı belirtilmiştir.

Kalıtsal bozukluklara bağlı sekonder distonilerde GPİ DBS ile ilgili yayınlar da kısıtlıdır. Huntington hastalığı (37) nöroakantositoz (23), Lubag (X'e bağlı distoni-parkinsonizm, DYT-3) (16,35) Lesh-Nyhan sendromu (50), PKAN (29,47) ve Tip 3 gangliosidoz (45) tanılarını olan hastalara bilateral GPİ DBS uygulanmış ve heterojen sonuçlar elde edilmiştir ancak her yayında operasyondan önceki koşullarda kötüleşme olmadığı

ve daha geniş hasta serilerinde tedavinin değerlendirilmesi gerekliliği özellikle vurgulanmıştır. Meige sendromu ve blefarospazmı olan hastalarda GPİ DBS'in yararlı olduğunu ifade eden yayınlar mevcuttur, ancak kontrollü çalışmalar eksiktir (10,19).

Edinsel Kombine Distoni

Beyindeki travmatik yaralanmalardan, hipoksiden veya sistemik metabolik nedenlerden kaynaklanan distoniler (örneğin, beyin demir birikimi veya Wilson hastalığı ile nörodejenerasyon) "edinsel distoni" terimi altında özetlenir. Edinsel kombine distoni hastalarında GPİ-DBS, klinik etkinliğinin idiyopatik veya kalıtsal distonilere göre daha az tahmin edilebilir olması sebebi ile klinik rutinden uzaktır. Ancak bu grup hastalarda en belirgin klinik semptomları distoni ise ve DBS için hedef yapıların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirildiğinde yapısal bir patolojisi mevcut değil ise GPİ DBS için uygun adaylar olabilir.

Wilson hastalığında GPİ DBS'den elde edilen klinik sonuçların çok merkezli, retrospektif olarak değerlendirilmiş ve erken iyileşmenin BFMDDÖ puanına göre ortalama ilk 6 ayda %28.5, sonraki 6 ayda %25.7 olduğu, distoni ve sakatlıkta %20'den fazla iyileşme gözlemlendiği belirtilmiştir (52). Çalışmaya katılan hastaların %61'i PANK geninde mutasyona sahiptir.

GPİ DBS, serebral palsy tanısı olup spastisite veya ataksi şikayetleri daha az olan ve ağırlıklı olarak distoni ve koreoatetoz şikayetleri bulunan hastalarda prospektif olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya katılan hastaların bilişsel işlevlerinin normal aralıkta olduğu ve MRG'de ganglionlarda önemli bir yapısal hasar olmadığı belirtilmiştir. 12 aylık sonuçlar BFMDDÖ'ye göre değerlendirildiğinde motor işlevin başlangıca kıyasla %24 iyileştiği, bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde ise %7,5 (kötüleşme) ile +%55 (iyileşme) arasında değişen sonuçlar elde edilmiştir (55).

■ SONUÇ

PJD'de DYT-1 mutasyonuna sahip olanların DYT-6 mutasyonuna sahip olan hastalara göre DBS'e daha iyi yanıt verdiği veya PANK mutasyonuna sahip sekonder tradiv distoninin idiyopatik primer distoni veya heredodejeneratif distoniye göre daha iyi DBS sonuçlarının bildirilmesi prognozdan hasta seçimine gidilmesi gibi bir yanlış uygulamaya sebep olmuştur. Oysa hastaya DBS uygulamak veya uygulamamak zor bir karardır. Hasta yakınları ve hastaya bakan bakıcı kişiler ile birlikte hedefler belirlenerek alınması gereken ve hastayı takip eden bütün disiplinlerin birlikte alması gereken bir karardır. DBS uygulamasından güncel literatür taramalarının ışığında günümüzde daha çok hastanın fayda gördüğünü söylemek mümkündür.

■ KAYNAKLAR

1. Adityanjee, Aderibigbe YA, Jampala VC, Mathews T: The current status of tardive dystonia. *Biol Psychiatry* 45:715-730, 1999

- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VSC, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK: Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord* 28:863-873, 2013
- Alterman RL, Tagliati M: Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. *Childs Nerv Syst* 23:1033-1040, 2009
- Azoulay-Zyss J, Roze E, Welter ML, Navarro S, Yelnik J, Clot F, Bardinet E, Karachi C, Dormont D, Galanaud D, Pidoux B, Cornu P, Vidailhet M, Grabli D: Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus-dystonia due to epsilon-sarcoglycan mutations: A pilot study. *Arch Neurol* 68:94-98, 2011
- Bereznai B, Steude U, Seelos K, Bötzel K: Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: A clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 17:138-144, 2002
- Blahak C, Capelle HH, Baezner H, Kiefe TM, Hennerici MG, Krauss JK: Micrographia induced by bilateral pallidal deep brain stimulation for segmental dystonia. *Movement Disorders* 24 Suppl 1: S481, 2009
- Borggraefe I, Mehrkens JH, Telegraviciska M, Berweck S, Botzel K, Heinen F: Bilateral pallidal stimulation in children and adolescents with primary generalized dystonia-report of six patients and literature based analysis of predictive outcomes variables. *Brain Dev* 32:223-228, 2010
- Bruggemann N, Kuhn A, Schneider SA, Kamm C, Wolters A, Krause P, Moro E, Steigerwald F, Wittstock M, Tronnier V, Lozano AM, Hamani C, Poon YY, Zittel S, Wächter T, Deuschl G, Krüger R, Kupsch A, Münchau A, Lohmann K, Volkmann J, Klein C: Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. *Neurology* 84:895-903, 2015
- Burke RE, Fahn S, Jankovic J, Marsden CD, Lang AE, Gollomp S, Ison J: Tardive dystonia: Late-onset and persistent dystonia caused by antipsychotic drugs. *Neurology* 32:1335-1346, 1982
- Capelle HH, Krauss JK: Neuromodulation in dystonia: Current aspects of deep brain stimulation. *Neuromodulation* 12:8-21, 2009
- Castelão M, Marques RE, Duarte GS, Rodrigues FB, Ferreira J, Sampaio C, Moore AP, Costa C, Cochrane Movement Disorders Group: Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017(12): CD003633, 2017
- Costa J, Espírito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C: Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1:CD004900, 2005
- Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B: Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 355:2220-2221, 2000
- Deng Z, Pan Y, Zhang C, Zhang J, Qiu X, Zhan S, Li D, Sun B: Subthalamic deep brain stimulation in patients with primary dystonia: A ten-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 55:103-110, 2018

15. 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;discussion 619-621, 2004
16. Evidente VG, Lyons MK, Wheeler M, Hillman R, Helepolelei L, Beynen F, Nolte D, Müller U, Starr PA: First case of X-linked dystonia-parkinsonism (Lubag) to demonstrate a response to bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 22:1790-1793, 2007
17. Fasano A, Daniele A, Albanese A: Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurology* 11(5):429-442, 2012
18. Foote KD, Sanchez JC, Okun MS: Staged deep brain stimulation for refractory craniofacial dystonia with blepharospasm: Case report and physiology. *Neurosurgery* 56:E415;discussion E415, 2005
19. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, Nagaoka T: Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 107:977-982, 2007
20. Gourzis P, Skokou M, Soubasi E, Katrivanou A, Polychronopoulos P: Treatment of tardive dystonia induced by antipsychotics, old and New. *Clin Neuropharmacol* 38:121-126, 2015
21. Grips E, Blahak C, Capelle HH, Bätzner H, Weigel R, Sedlaczek O, Krauss JK, Wöhrle JC: Patterns of reoccurrence of segmental dystonia after discontinuation of deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:318-320, 2007
22. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, Schoenecker T, Kopp UA, Hoffmann KT, Schneider GH, Kühn AA, Kupsch A: Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 73:53-58, 2009
23. Guehl D, Cuny E, Tison F, Benazzouz A, Bardinet E, Sibon Y, Ghorayeb I, Yelnick J, Rougier A, Bioulac B, Burbaud P: Deep brain pallidal stimulation for movement disorders in neuroacanthocytosis. *Neurology* 68:160-161, 2007
24. Hamani C, Moro E: Surgery for other movement disorders-dystonia, tics. *Curr Opin Neurol* 20:470-476, 2007
25. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M: Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: The role of disease duration. *Brain* 131:1895-1902, 2008
26. Jankovic J: Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 5:864-872, 2006
27. Jinnah HA, Albanese A: The new classification system for the dystonias: Why was it needed and how was it developed? *Movement Disorders Clinical Practice* 1(4):280-284, 2014
28. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O; on behalf of the Functional and Stereotactic Section of the Canadian Neurosurgical Society and the Canadian Movement Disorders Group. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 130:2879-2886, 2007
29. Krause M, Fogel W, Tronnier V, Pohle S, Hörtnagel K, Thyen U, Volkmann J: Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 21:2255-2257, 2006
30. Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM: Bilateral stimulation of the globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 354:837-838, 1999
31. Krauss JK, Yianni J, Loher TJ, Aziz TZ: Deep brain stimulation for dystonia. *J Clin Neurophysiol* 21:18-30, 2004
32. Kupsch A, Benecke R, Müller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Müller JU, Deuschl G, Pinsker MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J; Deep-Brain Stimulation for Dystonia Study Group: Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 355:1978-1990, 2006
33. Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom N, Krack P, Benazzouz A, Benabid A: Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol* 246 Suppl 2:1142-1145, 1999
34. Liu Y, Zhu G, Jiang Y, Wang X, Chen Y, Meng F, Zhang K, Yang A, Liu H, Zhang X, Zhang J: Comparison of short-term stimulation of the globus pallidus interna and subthalamic nucleus for treatment of primary dystonia. *World Neurosurg* 123:e211-e217, 2019
35. Martinez-Torres I, Limousin P, Tisch S, Page R, Pinto A, Foltynie T, Bhatia KP, Hariz MI, Zrinzo L: Early and marked benefit with GPi DBS for Lubag syndrome presenting with rapidly progressive life-threatening dystonia. *Mov Disord* 24:1710-1712, 2009
36. Meoni S, Fraix V, Castrioto A, Benabid AL, Seigneuret E, Vercueil L, Pollak P, Krack P, Chevrier E, Chabardes S, Moro E: Pallidal deep brain stimulation for dystonia: A long term study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88:960-967, 2017
37. Moro E, Lang AE, Strafella AP, Poon RN YYW, Arango PM, Dagher A, Hutchison WD, Lozano AM: Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol* 56:290-294, 2004
38. Muta D, Goto S, Nishikawa S, Hamasaki T, Ushio Y, Inoue N, Mita S: Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced from Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. *Mov Disord* 16:774-777, 2001
39. Panov F, Tagliati M, Ozelius LJ, Fuchs T, Gologorsky Y, Cheung T, Avshalumov M, Bressman SB, Pullman RS, Weisz D, Alterman RL: Pallidal deep brain stimulation for DYT6 dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:182-187, 2012
40. Parkin S, Aziz T, Gregory R, Bain P: Bilateral internal globus pallidus stimulation for the treatment of spasmodic torticollis. *Mov Disord* 16:489-493, 2001
41. Phukan J, Albanese A, Gassner T, Warner T: Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: Clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurology* 10(12):1074-1085, 2011
42. 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
43. Pinninti NR, Faden J, Adityanjee A: Are second-generation antipsychotics useful in tardive dystonia? *Clin Neuropharmacol* 38:183-197, 2015

44. Pirio Richardson S, Wegele AR, Skipper B, Deligtisch A, Jinnah HA: Dystonia treatment: Patterns of medication use in an international cohort. *Neurology* 88(6):543-550, 2017
45. Roze E, Paschke E, Lopez N, Eck T, Yoshida K, Maurel-Ollivier A, Doummar D, Caillaud C, Galanaud D, de Villemeur TB, Vidailhet M, Roubergue A: Dystonia and parkinsonism in GM1 type 3 gangliosidosis. *Mov Disord* 20:1366-1369, 2005
46. Schjerling L, Hjermind 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: Clinical article. *J Neurosurg* 119:1537-1545, 2013
47. Shields DC, Sharma N, Gale JT, Eskandar EN: Pallidal stimulation for dystonia in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Pediatr Neurol* 37:442-445, 2007
48. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA: Practice guideline update summary. Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 86(19):1818-1826, 2016
49. Steeves TD, Day L, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T: The prevalence of primary dystonia: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 27(14):1789-1796, 2012
50. Taira T, Kobayashi T, Hori T: Disappearance of self-mutilating behavior in a patient with Lesch-Nyhan syndrome after bilateral chronic stimulation of the globus pallidus internus. Case report. *J Neurosurg* 98:414-416, 2003
51. Tarsy D, Simon DK: Dystonia. *N Engl J Med* 355(8):818-829, 2006
52. Timmermann L, Pauls KA, Wieland K, Jech R, Kurlmann G, Sharma N, Gill SS, Haenggeli CA, Hayflick SJ, Hogarth P, Leenders KL, Limousin P, Malanga CJ, Moro E, Ostrem JL, Revilla FJ, Santens P, Schnitzler A, Tisch S, Valdeoriola F, Vesper J, Volkmann J, Woitalla D, Paker S: Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: Outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 133(pt 3):701-712, 2010
53. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, Kühn AA, Schneider GH, Müller J, Alesch F, Kupsch A: Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 64:344-346, 2005
54. 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
55. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, Fraix V, Grabli D, Thobois S, Burbaud P, Welter ML, Xie-Brustolin J, Braga MCC, 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, Bardinet 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* 8:709-717, 2009
56. Volkmann J, Benecke R: Deep brain stimulation for dystonia: Patient selection and evaluation. *Mov Disord* 17 Suppl 3:S112-S115, 2002
57. Yianni J, Bain PG, Gregory RP, Nandi D, Joint C, Scott RB, Stein JF, Aziz TZ: Post-operative progress of dystonia patients following globus pallidus internus deep brain stimulation. *Eur J Neurol* 10:239-247, 2003