

MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ – A DISZTÓNIA KEZELÉSÉNEK EGY ÚJ PERSPEKTÍVÁJA

A MOZGÁSZAVAROK KÖZÜL A DISZTÓNIA SZINDRÓMA JELENTI AZ EGYIK LEGKORLÁTOZÓBB MEGBETEGEDÉS-CSOPORTOT, AMELYET AKARATLAN, FÁZISOS MOZGÁSFORMÁK VAGY TARTÓS IZOMKONTRAKCIÓHOZ TÁRSULÓ KÓROS TESTTARTÁS JELLEMEZ. A TÜNETEKHEZ TÁRSULÓ MOZGÁSKORLÁTOZOTSÁG ÉS FÁJDALOM A BETEG ÉLETVITELÉT JELENTŐSEN KÁROSÍTHATJA. AZ ESETEK TÖREDÉKÉT LESZÁMÍTVA, A KOMBINÁLT GYÓGYSZERES KEZELÉS SEM KÉPES A GENERALIZÁLT VAGY SZEGMENTÁLIS DISZTÓNIA TÜNETEINEK ÉS A BETEG ÉLETMINŐSÉGÉNEK JAVÍTÁSÁRA, EZÉRT JELENTETT JELENTŐS ÁTTÖRÉST A FUNKCIONÁLIS IDEGSEBÉSZETI BEAVATKOZÁSOK SIKERE. SZÁMOS TANULMÁNY ÉS RANDOMIZÁLT MULTICENTRIKUS VIZSGÁLAT IGAZOLTA, HOGY A KÉTOLDALI PALLIDÁLIS MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ (DEEP BRAIN STIMULATION, DBS) A PRIMER DISZTÓNIAK KEZELÉSÉBEN HATÉKONY KEZELÉSI MÓDSZER. A FRANCIAORSZÁGBAN ELVÉGZETT MULTICENTRIKUS VIZSGÁLAT BURKE-FAHN-MARSDEN DISZTÓNIA PONTOZÓ SKÁLA ALKALMAZÁSÁVAL – 1 ÉVVEL A MŰTÉT UTÁN – A KLINIKAI TÜNETEKBE 51%-OS, MÍG AZ ÉLETVITELBEN 43%-OS JAVULÁST DEMONSTRÁLT. A NÉMET MULTICENTRIKUS, PLACEBOKONTROLLÁLT VIZSGÁLATBAN A STIMULÁCIÓ 39,3%-KAL JAVÍTOTTA A TÜNETEKET SZEMBEN A PSZUDOSTIMULÁCIÓS CSOPORT 4,2%-ÁVAL HÁROM HÓNAPPAL A BEAVATKOZÁS UTÁN. HAT HÓNAPOS NYÍLT FÁZIST KÖVETŐEN A KLINIKAI TÜNETEK 46%-KAL, AZ ÉLETVITEL 41%-KAL, A FÁJDALOM 48%-KAL, A DEPRESSZIÓ MÉRTÉKE 31%-KAL ÉS AZ ÉLETMINŐSÉG 30%-KAL JAVULTAK A KIINDULÁSI ÁLLAPOTHOZ KÉPEST. A PALLIDÁLIS STIMULÁCIÓ HATÉKONYSÁGÁT A DISZTÓNIA ETIOLÓGIÁJA JELENTŐSEN BEFOLYÁSOLJA: AMÍG PRIMER DISZTÓNIAK ESETÉBEN ÁTÜTŐ JAVULÁST VÁRHATUNK, ADDIG SZEKUNDER DISZTÓNIAK ESETÉBEN A STIMULÁCIÓ KEVÉSBÉ HATÉKONY. A PALLIDÁLIS STIMULÁCIÓ TOVÁBBI POZITÍV PROGNOZTIKAI FAKTORA A RÖVIDEBB BETEGSÉGTARTAM, A SZKELETOMUSZKULÁRIS DEFORMITÁSOK HIÁNYA, A NEGATÍV KOPONYA MRI-FELVÉTEL ÉS A FÁZISOS, MOBILIS TÜNETTAN. FIATALKORI DISZTÓNIAKBAN LEHETŐLEG MINÉL KORÁBBAN KELL A MŰTÉTET ELVÉGEZNI, HOGY A KÖVETKEZMÉNYES ORTOPÉDIAI SZÖVŐDMÉNYEKET (PL. ÍZÜLETI DEFORMITÁSOKAT) ÉS A SZOCIOKULTURÁLIS ISZOLÁCIÓT MEGELŐZHESSÜK. HÉTÉVES KORNAÁL IDŐSEBB „GYERMEKEK” ESETÉBEN MÁR ELVÉGEZHETŐ A DBS-BEÜLTETÉS, MIVEL A KOPONYA NÖVEKEDÉSE EKKOR MÁR ELÉRI A FELNŐTTKORI NAGYSÁG 90%-ÁT. A STÁTUS DYSTONICUS SORÁN RÖVID TÁVON AZ INTENZÍV OSZTÁLYOS KEZELÉS, A PROPOFOL VAGY MIDAZOLAM SZEDÁCIÓ ÉS A GÉPI LÉLEGEZTETÉS ALKALMAS AZ AKUT ÉLETVESZÉLY ELHÁRÍTÁSÁRA, AZONBAN HOSSZÚ TÁVÚ MEGOLDÁSKÉNT CSAK A PALLIDUM RONCSOLÁSA (PALLIDOTÓMIA) VAGY MÉLY AGYI STIMULÁCIÓJA JÖN SZÓBA

KOVÁCS NORBERT DR.¹, BALÁS ISTVÁN DR.², LLUMIGUANO CARLOS DR.², ASCHERMANN ZSUSZANNA DR.¹, BÓNÉ BEÁTA DR.¹, TASNÁDI EMESE DR.¹, NAGY FERENC DR.¹, JANSZKY JÓZSEF DR.¹, DÓCZI TAMÁS DR.², VARGADEZSÓ DR.¹, HOLLÓDY KATALIN DR.³, KARÁDI KÁZMÉR DR.⁴, ILLÉS ZSOLT DR.¹, KOMOLY SÁMUEL DR.¹

¹PTE NEUROLÓGIAI KLINIKA,

²PTE IDEGSEBÉSZETI KLINIKA,

³PTE GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA,

⁴PTE MAGATARTÁSTUDOMÁNYI INTÉZET, PÉCS

Bevezetés

A mozgászavarok közül a disztóniák jelentik az egyik legkorlátozóbb megbetegedés-csoportot. A disztónia nem egy jól definiálható entitás, hanem szindróma, amelyet akaratlan, fázisos mozgásformák vagy tartós izomkontrakcióhoz társuló kóros testtartás jellemez (1). Az etiológiától függően gyakran tremor, mioklonus,

bradikinézia vagy spaszticitás is észlelhető a disztóniás tünetek mellett. A mozgáskorlátozottság és a fájdalom a beteg életvitelét jelentősen károsíthatja, nemritkán intakt kognitív funkciók mellett. A kombinált gyógyszeres kezelés ellenére csak a betegek kis százalékánál érhető el az életminőségben elfogadható mértékű javulás, ezért jelentett áttörést a különböző funkcionális idegsebészeti beavatkozások megjelenése és sikere, amelyek haté-

RÖVIDÍTÉSEK:

BFMDRS=BURKE-FAHN-MARSDEN DYSTONIA RATING SCALE; **DBS**=DEEP BRAIN STIMULATION; **DDRS**=BURKE-FAHN-MARSDEN DYSTONIA DYSABILITY RATING SCALE; **GPI**=GLOBUS PALLIDUS PARS INTERNA; **MER**=MIKROELEKTRÓDÁS REGISZTRÁCIÓ; **STN**=NUCLEUS SUBTHALAMICUS; **VIM**=N. VENTRALIS INTERMEDIUS THALAMI; **VOA ÉS VOP**=N. VENTRALIS ORALIS ANTERIOR ET POSTERIOR THALAMI

konyan javítják a különböző tüneteket. Jelen összefoglalóban a disztóniák mély agyi stimulációval (deep brain stimulation, DBS) történő kezelését ismertetjük, külön hangsúlyt fektetve a gyermekkori disztóniára.

A disztónia csoportosítása

A disztónia heterogén betegségecsoport, amelyet tradicionálisan három szempont, a betegség hátterében meghúzódó etiológia, a tünetek megjelenésének időpontja és a lokalizáció alapján csoportosíthatunk.

1. TÁBLÁZAT: DISZTÓNIA ETIOLÓGIA SZERINTI OSZTÁLYZÁSA AZ EURÓPAI ÉS AZ AMERIKAI KLASSZIFIKÁCIÓ ALAPJÁN

Etiológia szerinti csoportosítás

Prognosztika és kezelés szempontjából az egyik legfontosabb feladat a betegség hátterének, etiológiájának vizsgálata.

Sajnos az etiológia szerinti csoportosítás

nem egyértelmű, az amerikai és európai klasszifikáció között jelentős különbség észlelhető (2, 3) (1. táblázat).

PRIMER DISZTÓNIA

A disztónia hátterében egyéb neurológiai megbetegedés, egyéb kiváltó ok nem mutatható ki. Ezért a disztónián kívül legtöbbször egyéb neurológiai tünet nem észlelhető. Tremor vagy mioklonus időszakosan megjelenhet, azonban a disztóniához képest kevésbé kifejezett formában.

Képkalkotó-vizsgálatok nem utalnak strukturális eltérésre, illetve metabolikus hiba sem mutatható ki konvencionális laboratóriumi vizsgálatokkal. A primer disztóniák közel 90%-a időskori kezdetű, fokális vagy szegmentális eloszlású. A gyermekkorban vagy fiatal felnőttkorban kialakuló primer disztóniaformák gyakran generalizált megjelenésűek (2).

Európai klasszifikáció	Amerikai klasszifikáció
Primer disztónia: Disztónia az egyetlen tünet, egyéb külső ok vagy heredo-degeneratív megbetegedés nem mutatható ki a háttérben. Pl. DYT-1 disztónia	Primer disztónia: Disztónia az egyetlen tünet, egyéb külső ok vagy heredodegeneratív megbetegedés nem mutatható ki a háttérben. Tremor vagy mioklonus társulhat a disztóniához.
Disztónia Plusz Szindrómák: Disztónia a domináns tünet, amihez egyéb mozgászavarral társul. Neurodegeneráció nem mutatható ki a háttérben. Pl. DYT-11 mioklonus-disztónia	Szekunder disztónia: p Más neurológiai betegséghez társuló disztónia (pl. disztónia plusz szindrómák, degeneratív megbetegedéshez társuló disztónia) p Szimptomás disztónia: külső behatások következményeként alakul ki. p Parkinson-kórhoz társuló disztónia. p Disztónia más mozgászavarok jelenléte esetén.
Heredodegeneratív disztónia: Disztónia a fő tünet más neurológiai tünetek mellett, melyeket heredodegeneratív betegség okoz. Pl. Wilson-kór	
Szekunder disztónia: Disztónia, amit neurológiai megbetegedés, gyógyszeralkalmazás vagy egyéb kemikália vált ki. Pl. fokális agyi lézió vagy Parkinson-kór okozta (off-dose) disztónia	
Paroxizmális disztónia: A disztónia rövid időtartamra jelentkezik, amelyek között tünetmentes állapot észlelhető. Pl. DYT-9 paroxysmalis kinesigen dyskinesia	

SZEKUNDER DISZTÓNIA

Amennyiben a disztónia háttérében egyéb megbetegedés vagy külső ok mutatható ki, nagy valószínűséggel a disztónián kívül egyéb neurológiai tünet is észlelhető. Jelentős kivétel e szabály alól a gyógyszer-indukált tardív disztónia vagy akut disztóniás reakció.

Az amerikai klasszifikáció szerint a disztónia plusz szindrómák, a heredodegeneratív disztóniák is a szekunder disztónia csoportba tartoznak, míg az európai csoportosítás szerint külön kategóriába sorolandók (1. táblázat).

A tünetek megjelenési ideje szerinti csoportosítás

A primer disztóniák megjelenése bimodális, 9 és 45 éves kor körül detektálhatunk egy-egy csúcspontot (2).

KORAI KEZDETŰ DISZTÓNIA

A 20-as életek előtt megjelenő disztónia betegség általában az alsó végtagokban kezdődik, amely a törzs és a felső végtagok felé mutat generalizációs tendenciát.

A korai kezdetű disztóniák leggyakrabban primer vagy heredodegeneratív megbetegedés által kiváltott szekunder kórformák, amelyek az esetek több mint felében teljesen generalizálttá válnak.

KÉSŐI KEZDETŰ DISZTÓNIA

A késői kezdetű (>20 év) disztóniák gyakran fokálisak maradnak, általában a nyakon, az arcon vagy a hangszálakon kezdődnek. A végtagokról csak igen ritkán indulnak ki, ezen belül is az alsó végtagon való kezdet nagyon valószínűtlennek mondható, és felveti a pszichogenitás lehetőségét.

Progresszió esetén szegmentális disztóniának megfelelően a környező testrészekre terjednek a tünetek.

Az idősebb kori disztóniák túlnyomó többsége szekunder disztónia, amit trauma, agyérbetegség, gyógyszerzedés vagy egyéb heredodegeneratív megbetegedés vált ki.

Az érintett testrészek szerinti csoportosítás

A különböző testrészekre való kiterjedés a betegség kezelésének egyik legfontosabb prognosztikai tényezője.

FOKÁLIS DISZTÓNIA

Egy testrészt érintenek a tünetek. Az arc, a nyak, a törzs és a végtagok külön-külön testrésznek számítanak. Leggyakrabban a nyaki izomzatot érinti a fokális disztónia: torticollis, laterocollis, retrocollis vagy anterocollis formájában.

SZEGMENTÁLIS DISZTÓNIA

Két egymás melletti testrészt érint a disztónia, pl. az arcon és a nyakon, vagy a nyakon és az egyik végtagon megjelenő tünetek.

HEMIDISZTÓNIA

Féldoldali disztónia, gyakran szekunder eredetű.

GENERALIZÁLT DISZTÓNIA

Több testrészt érintő disztónia.

Klinikai tünetek szerinti csoportosítás

Az angolszász irodalomban a disztóniák megjelenését két nagy csoportba sorolják, aminek kiemelkedő prognosztikai jelentősége van.

„FIX” VAGY „FIXÁLT” DISZTÓNIAK

„Fix” vagy „fixált” disztóniák esetében tartósan, nyugalomban is kóros testtartás jelenik meg. Rosszabb prognózist jelent, mert gyakran alakulnak ki ortopédiai szövődmények, ízületi deformitások, illetve a mély agyi stimuláció is kevésbé képes a fix disztónia tüneteit javítani (4–7).

MOBILIS DISZTÓNIA

A „mobilis” disztóniát főleg cselekvéskor megjelenő tónusos vagy fázisos izomrángások, mozdulatok és tremor jellemzik, amelyek nyugalmi helyzetben akár teljesen eltűnhetnek. Felületes EMG-vizsgálat során gyakran repetitív, fázisos burst aktivitás jellemzi a mobilis kórformát. A bilaterális pallidális stimuláció a mobilis tüneteket hamarabb és nagyobb hatékonysággal javítja, mint a fixált tüneteket.

A tünetek súlyosságának dokumentálása

A neurológiai státus pontos dokumentációja mellett szükséges olyan objektív mód-

Felvétel	Időtartam
1. Fekvés közben, kezek a test mellett kinyújtva p teljes test p testrészekre fókuszálva (fej, nyak, jobb és bal kéz, törzs, jobb és bal láb)	45-60 sec
2. Ülve, kezek a lábakon nyugszanak p teljes test p testrészekre	45-60 sec
3. Beszéd, összefüggő mondatok teljes test testrészekre fókuszálva	20-30 sec
4. Írás, domináns kézzel 1-2 mondat írása, mindkét kézzel spiráldrajzolás p felső testrész p kezekre fókuszálva	30 sec
5. Ivás, étkezés. Egy félig megtöltött pohárból pár korty, illetve száraz, szilárd ételből (pl. zsemle) 1-2 harapás elfogyasztása	20-30 sec
6. Kezek a mellkas előtt kinyújtva, mint a poszturális tremor vizsgálatkor	10 sec
7. Ujj-orrhegy próba, 5× mindkét kézzel	20 sec
8. Gyors alternáló mozgások a felső és alsó végtagokon, mindkét oldalon felvéve	20 sec
9. Székből felállás	5-10 sec
10. Állva, majd 4× 90 fokot elfordulva p teljes test p testrészekre fókuszálva	45 sec
11. Járás p teljes test p testrészekre fókuszálva	60 sec

**2. TÁBLÁZAT:
DISZTÓNIA BETE-
GEK VIDEO DO-
KUMENTÁLÁSÁ-
HOZ AJÁNLT
PROTOKOLL**

szerek alkalmazása, amelyek segítségével a disztónia súlyosságának mértéke pontosan meghatározható és számszerűsíthető, ezáltal a progresszió és a kezelés hatására bekövetkező javulás is pontosan mérhető. A generalizált disztónia súlyosságának meghatározására a legelterjedtebb skála a Burke-Fahn-Marsden Disztónia pontozó skála (BFMDRS) (8). Használata nemcsak az elterjedtsége miatt ajánlatos, hanem mert videofelvétel alapján is lehetővé teszi a pontérték meghatározását. Több vizsgálat bizonyította a skála alkalmazhatóságát (9), illetve felhasználásával történt a legtöbb multicentrikus vizsgálat kiértékelése is (6, 7).

A BFMDRS két alapvető részből áll. Az első szakasz – a tényleges BFMDRS, 0-120 pont közötti értékkel – a disztónia klini-

kai súlyosságát határozza meg 9 testrész tüneteinek értékelésével. Minden testtájékon a tüneteket három különböző érték szorzata határozza meg: súlyosság, provokáló faktor (nyugalmi vs. akciós megjelenés) és egy úgynevezett súlyzó faktor. A legtöbb testtájékon a súlyzó faktor értéke 1, de például a száj és a szem körüli részek esetében 0,5-es faktort használunk, mivel az e területeken észlelt tünetek lényegesen kisebb mértékű motoros károsodást okoznak. A teszt második része, a Dystonia Disability Rating Scale (DDRS), ami a beteg megkérdezése alapján az életvitelhez szükséges legfontosabb funkciók (pl. étkezés, nyelés, beszéd, írás, öltözködés, higiénias tevékenységek és járás) érintettségét jellemzi 0-30 pont között.

A különböző mozgászavarok megfelelő dokumentálásához, illetve a vizsgálatok publikálásához elengedhetetlen feltétel a megfelelő videó dokumentáció készítése. Szemben a legtöbb mozgászavarral, a disztóniás tünetek megfelelő képi rögzítésével a pontozó skálák – mint már említettük – egy későbbi időpontban is felvehetőek. A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikáján rendszeresen alkalmazott protokollt a 2. táblázat ismerteti.

A disztóniák gyógyszeres kezelése

Gyógyszeres kezeléssel a legtöbb disztóniás beteg esetében csak minimális javulás érhető el. Egyik legfontosabb kivétel a levodopára reagáló disztónia (*Segawa-szindróma*), ami akár már alacsony dózisú L-DOPA-ra is tartós, átütő mértékű javulást mutathat. Jelenleg elfogadott álláspont szerint minden fiatalkori disztónia esetében ajánlott a levodopa hatásának vizsgálata. Minden disztóniás betegnél érdemes a potenciálisan kezelhető anyagcsere-betegségeket is megfontolni, hiszen például a Wilson-kór regressziója vagy a progresszió megállítása érhető el a D-penicillinamin vagy cink-kezeléssel.

Amennyiben a potenciálisan kezelhető megbetegedést nem tudunk igazolni, az első választandó szerek az antikolinerg gyógyszerek (pl. trihexyphenidyl). A legtöbb esetben azonban még nagy dózis mellett is csak mérsékelt fokú javulás ér-

hető el, illetve a mellékhatások (szájszárazság, homályos látás, szédülékenység, vizeletretenció, kognitív problémák) szintén korlátozzák alkalmazhatóságát (1).

Antidopaminerg gyógyszerek is kipróbálhatók, azonban a lehetséges mellékhatások kialakulása (pl. parkinsonizmus, tardív diszkinézia vagy pedig szedáció) akár ronthat a beteg állapotán. Clozapint, mint atípusos antipszichotikumot, egy nyílt vizsgálatban (10) és több esettanulmányban (11–13) mérsékelt fokban hatásosnak találták generalizált és szegmentális disztónia kezelésében, azonban újabb adatok alapján tardív disztóniát is produkálhat (14–16). Tetrabenazine, a vezikuláris monoamin transzporter inhibitora, ezzel szemben csak átmeneti disztóniát képes indukálni, tardív diszkinéziát nagy valószínűséggel nem okoz (17).

A benzodiazepinek közül a clonazepam tűnik a leghatékonyabbnak, különösen mioklonus disztóniában vagy blepharospazmusban (1, 18). Az izomrelaxánsok közül a baclofent használjuk leggyakrabban a disztóniák kezelésére, főleg ha spaszticitás és disztónia együttesen jelenik meg (pl. poszthipoxiás disztónia). Amíg a per os kezelés csak mérsékelt fokú, addig az intratekális baclofen-pumpa nagyobb hatékonysággal bír (1).

A legtöbb generalizált és szegmentális disztónia esetében csak kombinált gyógyszeres kezeléssel lehet javulást elérni, azonban ilyen esetben a mellékhatások előfordulási gyakorisága is párhuzamosan megnő. Fokális disztóniák kezelésében a kemodenerváció átütő sikert ért el.

Az 1980-as évek óta a botulinum-toxin a cervikális disztónia, az oromandibularis disztónia, a hemifaciális spazmus, a blefarospazmus és az írásgörcs első választandó kezelésévé vált. Azonban a betegek egy kis része nem megfelelően reagál a botulinum-toxin kezelésre, illetve az évek során az esetek akár 10%-ában blokkoló ellenanyagok is kialakulhatnak, ami a módszer hatékonyságát csökkenti (19, 20). További hátrány, hogy szegmentális és generalizált disztónia esetében az érintett izmok nagy száma miatt a toxin alkalmazhatósága már csak korlátozott mértékű.

A disztóniák műtéti kezelése

Ablatív műtétek

A disztónia kezelésében a perifériás sebészet (pl. denerváció, miotómia) mellett a funkcionális idegsebészeti kezelések is egyre nagyobb teret nyertek. Már az 1950-es évek során végeztek kisebb betegcsoporton talamotómiát, azonban a nem megfelelő célpont választás és célzási technika miatt a kimenetel kérdéses volt (21). A lényegi áttörést a bazális ganglionok patofiziológiájának felderítése, a modern in vivo agyi képzőanyag megjelenése, és a sztereotaxiás technika elterjedése hozta meg. Kezdetben a kórosan túlműködő területek roncsolását, ablációját végezték el.

Már az 1960-as években egy svéd munkacsoport megfigyelte, hogy a poszterovertrális pallidotómia (a globus pallidus belső szegmensének ablációja) a Parkinson-kór számos kardinális tünetére, beleértve az OFF disztóniát is, kedvező hatással van (22, 23). Munkásságuk a levodopa klinikai bevezetése mellett észrevétlen maradt egészen az 1990-es évekig, amíg *Laitinen* újra leírta a poszterovertrális pallidotómia módszerét (24, 25). Ezzel párhuzamosan a pallidotómiát a disztóniás működészavar kezelésében is alkalmazni kezdték és jelentős sikereket értek el (26–31). Az elvégzett vizsgálatok és metaanalízisek a bilaterális pallidotómiát elfogadható mellékhatásprofilú eljárásnak írták le (32, 33).

Mély agyi stimuláció

Annak ellenére, hogy az ablatív műtétekkel jelentős fokú és tartós tüneti javulás érhető el, a közel 10-15%-os sikertelenségi arány (34, 35) és a kétoldali műtéteknél jelentkező magas morbiditás (nyelészavar, dysarthria, paraesthesia és ataxia) (36) jelentősen korlátozza az alkalmazhatóságukat. Az ablatív műtétek kiváltására 1987 óta áll rendelkezésünkre a mély agyi stimuláció (37). A módszer hatékonyságának és biztonságosságának köszönhetően az 1990-es évek közepére a DBS már elsőként választandó eljárássá vált (38). Mivel nem okoz irreverzibilis ká-

rosodást, ezért a gyermekkori alkalmazása is előtérbe került.

Szemben a szívbe ültetett pacemakerrel (ami egy hiányzó működést pótol), a DBS funkcionális gátlást hoz létre, ami a betegség bizonyos tüneteinek javulásában nyilvánul meg. Attól függően, hogy hova ültetjük be a stimuláló elektródát, és melyik kórosan hiperaktív központ működését gátoljuk, különböző tüneteket tudunk csillapítani.

A DBS indikációs területe folyamatosan bővül, az Amerikai Gyógyszerügyi Hivatal (FDA) az esszenciális tremor és Parkinson-kór mellett disztónia (6) és obszesszív-kompulzív megbetegedések kezelésére (39, 40) is engedélyezte. A DBS ígéretes, de egyelőre még kísérleti stádiumban levő módszernek tűnik bizonyos epilepszia (41, 42) és fejfájás típusok (43), *Gilles de la Tourette-szindróma* (44) és neuropátiás fájdalom (45) kezelésére is.

Felmerül a kérdés, hogy a mély agyi stimuláció ténylegesen hatékonyabb és biztonságosabb eljárás-e a pallidotomiánál. Az ablatív beavatkozások a fejlődő országokban jelenleg is virágkorukat élik, hiszen számottevően olcsóbb beavatkozásról van szó.

Egy 2008-as metaanalízis szerint a kétoldali pallidotómia és pallidális stimuláció hasonló eredményességgel és biztonságossággal rendelkezik (46). Egy másik tanulmány pedig felveti annak a lehetőségét, hogy az unilaterális pallidotómia és kontralaterális pallidális stimuláció kombinációja hosszú távon hatékonyabb megoldás lenne a kétoldali pallidális stimulációnál (47).

Egyéb idegsebészeti beavatkozások

Szintén az elmúlt évtizedekben vált az intratekális baclofen-pumpa széles körben alkalmazott eljárássá a spaszticitás kezelésére.

Disztónia kezelésében is használható: főleg a posztanoxiás disztóniák esetében tűnik hatásosnak, amikor a disztónia mellett spaszticitás is észlelhető (48). A motoros cortex stimuláció is ígéretes eszközzé válhat a mély agyi stimulációval nem megfelelően kezelhető fixált disztónia kezelésében (4).

Műtéti célpontok

Különböző magok stimulációja más és más tüneteket képes csillapítani. Rutinszerűen jelenleg három műtéti célpontot használunk a mozgászavarok kezelésére:

- p pallidális stimuláció (globus pallidus belső szegmense, GPi),
- p talamikus stimuláció (n. ventralis intermedius–Vim, n. ventralis oralis anterior et posterior–Voa és Vop),
- p szubtalamikus mag (STN) stimulációja.

A disztónia neuromodulációs kezelése során a legtöbb tapasztalat a pallidum belső szegmensének (GPi) stimulációjával áll rendelkezésünkre. Több multicentrikus (6, 7, 49, 50), kontrollált tanulmány, illetve egyéb prospektív vizsgálat (51) bizonyította hatékonyságát. Úgy tűnik, hogy a pallidotomia hatékonyabban csillapítja a disztóniás tüneteket, mint a thalamotomia (52), és a pallidális stimuláció is jobb hatású lehet, mint a talamikus stimuláció (53). Több japán centrum továbbra is alkalmazza a Voa és Vop komplexum stimulációját (54, 55), aminek a segítségével az írásgörcs (56) és a Holmes tremorhoz kapcsolódó szekunder disztónia (57) is javítható. Újabb irodalmi közlések a szubtalamikus mag ablációjának (58) vagy stimulációjának (59) a jelentőségét sugallják a disztóniák kezelésében. A jelenleg rendelkezésre álló adatok főleg a cervikális disztóniákra (60–62) vonatkoznak. Az STN stimuláció több előnyös tulajdonsággal rendelkezik a pallidális stimulációval szemben. Az STN sokkal kisebb kiterjedésű, ezért alacsonyabb feszültség és impulzushossz alkalmazásával stimulálható, ami alacsonyabb energiafogyasztást és hosszabb akkumulátor élettartamot jelent. További különbség, hogy a disztóniás tünetek a GPi-stimuláció hatására csak lassan változnak, ezzel szemben az STN stimulációra sokkal gyorsabban reagálnak (60–62). Egyelőre azonban nem állnak rendelkezésre direkt összehasonlító tanulmányok a GPi- és STN-stimuláció eredményességére vonatkozóan.

Műtéti hatékonyság

A műtéti kezelés célja, hogy javítsa a motoros funkciókat és csökkentse a korláto-

zottság mértékét. A legtöbb esetben a disztónia maximális tüneti enyhülése nem azonnal alakul ki, gyakran több hónappal, akár évvel a műtétet követően is jelentkezik számottevő javulás.

Primer disztóniák

Számos nyílt vizsgálat és esettanulmány sugallta, hogy a pallidális mély agyi stimuláció a primer disztóniák kezelésében hatékony módszer lehet. *Cif és munkatársai* (50) 57 beteg 1 éves követésével úgy találták, hogy a disztónia súlyosságát a DYT-1 pozitív primer disztóniások esetében 71%-kal, nem DYT-1 primer disztóniásoknál 74%-kal, míg a szekunder disztóniában 31%-kal csökkentette. A funkcionális skála (DDRS) alapján a DYT-1 pozitívok 63%-os, nem DYT-1 pozitív primer disztóniások 49%-os, és a szekunder disztóniások 7%-os javulást mutattak (50). *Coubes munkacsoportja* (49) 31 primer disztóniás beteg, köztük gyerekek, műtėti eredményességét vizsgálta a 2. posztoperatív évben. A klinikai tünetek (BFMDRS) 79%-kal, a funkcionális érintettség (DDRS) 65%-kal javult. A bilaterális GPi DBS primer disztóniákra kifejtett hatását több multicentrikus vizsgálat is igazolta. 2005-ben publikálták a francia multicentrikus vizsgálatot 22 primer disztóniás beteggel (7). Beválasztási kritériumok között szerepelt a szekunder etiológiák kizárása, disztóniától eltekintve negatív neurológiai státus, normális koponya MRI-lelet, pszichiátriai tünetek hiánya, a Mini Mentál vizsgálaton (MMSE) legalább 24 pont elérése és a gyógyszeres kezelés ellenére is jelentős fokú funkcionális károsodás jelenléte. A betegek státusát standardizált protokoll szerint videóra rögzítették; a preoperatív állapotot a 3, 6, és 12 hónapos posztoperatív állapottal hasonlították össze független vizsgálók a videofelvételek alapján. Ezen kívül 3 hónapos vizsgálatkor ki- és bekapcsolt stimulátor mellett is rögzítették a betegek státusát. A 22 beválasztott beteg közül 14-nél észleltek több mint 50%-os javulást a BFMDRS értékben, míg 2 esetben a kiindulási értékhez képest romlást detektáltak. Mind a két romlást mutató beteg esetében fixált, tónusos disztóniás tünetek uralták a klinikai képet. Összességében 1 évvel a műtét után

51%-kal csökkent a disztónia súlyossága (BFMDRS), a funkcionális károsodás mértéke 43%-kal javult (DDRS). A vizsgálat a depresszió mértékében (Beck) és a kognitív funkciók (MMSE) tekintetében nem mutatott szignifikáns változást. A francia multicentrikus vizsgálat egyik legnagyobb hibája, hogy önkontrollos vizsgálat, nem veszi számításba a placebo-effektust, ami egy műtėti beavatkozásnál igencsak jelentős mértékű lehet. Ezt a hibát kerüli el a német–osztrák–norvég centrumok által kivitelezett másik multicentrikus vizsgálat (6). Negyven primer szegmentális vagy generalizált disztóniás beteget randomizáltak. A stimuláló elektródát mind a 40 betegnél a GPi-be ültették be, azonban csak 20 betegnél kapcsolták be a stimulációt, a maradék 20 betegnél pszeudostimulációt végeztek 3 hónapig (randomizált fázis). A primer végpont a 3 hónapos státusbeli különbség volt a két csoport között. Ezt követően nyílt fázisúvá vált a vizsgálat, meghatározták a betegek állapotát 6 hónapos valódi stimulációt követően. A beválasztott primer szegmentális vagy generalizált disztóniás betegek kizárási kritériumai között szerepelt az 5 évnél rövidebb betegségtartam, a korábban elvégzett agysebészeti beavatkozás, a demencia (<120 pont a Mattis Demencia Pontozó Skálán), a közepes vagy súlyos depresszió (>25 pont a Beck Depresszió Kérdőíven), az MRI-vizsgálaton észlelhető markáns agyi atrófia és egyéb a „műtétet zavaró” orvosi vagy pszichiátriai állapot vagy megbetegedés jelenléte.

A randomizált 3 hónapos vizsgálat során kiderült, hogy a stimulációban részesülők közül 15-nél volt észlelhető >25%-os javulás a BFMDRS-n, míg az pszeudostimulációs csoportban csak 3 betegnél volt észlelhető tüneti javulás. A két csoportot tekintve a javulás 39,3% vs. 4,2% ($p < 0,001$), azaz a stimuláció a placebo hatás ellenére is szignifikáns mértékben javított a betegek állapotán a pszeudostimulációhoz képest. Hat hónapos nyíltfázisú vizsgálatot határozták meg a műtét eredményességét: eredményesnek akkor tekintették a beavatkozást, ha több mint 25%-os javulást észleltek a BFMDRS-n. A beszéd és nyelés kivételével minden vizsgált disztóniás tünet, illetve az életvitel pontozó skálák is szignifikáns javulást

**1. ÁBRA:
FIATALKORI,
PRIMER, GENE-
RALIZÁLT DISZ-
TÓNIÁS BETEG
BILATERÁLIS
PALLIDÁLIS
(GLOBUS PALLI-
DUS PARS INTER-
NA) STIMULÁCIÓ-
JA**



FELSŐ SOR: MŰTÉT ELŐTTI ÁLLAPOT. JÓL LÁTHATÓ, HOGY A BETEG ÖNNÁLÓAN, TÁMASZKODÁS VAGY SEGÍTSÉG NÉLKÜL MEGÁLLNI NEM TUD, HÁTÁT KIEGYENESÍTENI KÉPTELEN.
ALSÓ SOR: MŰTÉT UTÁN 6 HÓNAPPAL ÁLLÓ ÉS ÜLŐ HELYZETBEN

mutattak a kiindulási állapothoz képest. A nyílt fázist 36 beteg fejezte be, közülük 18 betegnél észleltek 50%-nál nagyobb, 5 betegnél 75%-nál nagyobb mértékű javulást. Hat betegnél (közülük 1 DYT-1 pozitív volt) megfelelő elektróda lokalizáció mellett sem volt érdemi javulás. Összességében a hat hónapos stimulációt követően a klinikai tünetek (BFMDRS) 46%-kal, a funkcionális károsodás (DDRS) 41%-kal, a fájdalom 48%-kal, a depresszió mértéke 31%-kal (6) és az életminőség 30%-kal javult (63). A rövid követési periódus ellenére az adatok messzemenően meghaladják a gyógyszeres kezelés eredményességét.

Nemzetközi irányelvek alapján csak generalizált, szegmentális és fokális cervikális és hemidisztóniák esetében indikált a műtét elvégzése. Cervikális fokális disztóniák (torticollis, anterocollis, laterocollis) hatásosan kezelhetők (64–68), azonban a

disztóniához társuló tremor nem reagál megfelelő mértékben a stimuláció hatására (69). Egyéb fokális kórformák műtéti hatékonyságáról csak kevés adat áll rendelkezésünkre. *Meige-szindróma* esetében az unilaterális stimuláció nem (70), de a bilaterális stimuláció már hatékonyan bizonyult (70–72). A botulinum-toxinra nem kellően reagáló írásgörcsre a talamikus stimuláció (56, 73) is hatásos kezelés lehet.

Évekkel a műtétet követően a stimuláció hatékonysága a betegség progressziójával párhuzamosan csökkenhet (47), azonban több tanulmány a stimuláció tartós hatásáról számol be 3, 5 és 10 évvel az elektróda beültetését követően (74–76).

A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai és Idegsebészeti Klinikáján 8 betegnél történt primer disztónia indikációval bilaterális pallidális stimulátor beültetés. A disztónia súlyosságában (BFMDRS) átlagosan 62%-os (35–78%), míg a funkcionális károsodásban (DDRS) átlagosan 45%-os (21–96%) javulást detektáltunk (1. ábra).

Szekunder disztóniák

Általánosan elfogadott nézet, hogy a bilaterális pallidális stimuláció a szekunder disztóniák esetében kevésbé hatékony, a tüneteket és az életminőséget csak kisebb mértékben javítja, mint a primer disztóniáknál. Úgy tűnik, hogy a szekunder disztóniák esetében etiológiától függ a hatékonyság: Ha a koponya MRI intakt bazális gangliont mutat, akkor például a tardív diszkinéziák, tardív disztóniák és a posztanoxiás és poszttraumás disztóniában észlelt tünetek általában jól kezelhetők stimulációval (59, 77, 78). Több esettanulmány (79, 83), illetve egy olasz retrospektív analízis (84) azt sugallja, hogy a gyógyszeresen nem kezelhető tardív disztóniában és diszkinéziában akár 60%-os javulás is elérhető a BFMDRS szerint.

Poszttraumás disztónia esetében a tanulmányok már nem ennyire meggyőzőek. Annak ellenére, hogy több esettanulmány (85, 86) ismertetett jelentős mértékű és tartós (87) javulást a stimuláció mellett, egyelőre kevés adat áll rendelkezésünkre a hatékonyság meghatározására. Esetismertetések alapján feltételezhetjük, hogy

a kétoldali stimuláció Lesch–Nyhan-betegségben nemcsak a disztóniás-diszkinetikus tüneteket képes enyhíteni, hanem a viselkedési és kompulzív zavarokat is (88–90).

Hallervorden–Spatz-betegség, újabb nevén panthothenat-kináz asszociált neurodegeneráció (PKAN) esetében több esettanulmány írta le a pallidális stimuláció hatékonyságát egyéves (91–94) és ötéves nyomon követés kapcsán (95). *Cif és munkacsoportja* 4 beteg esetében 2 éves követési periódust követően 50%-os javulást igazolt (96), majd később 6 beteg esetében is hasonló eredményről számoltak be (97). A mioklonus-disztónia autoszómális domináns megbetegedés, amelyben esettanulmányok alapján nemcsak a disztónián és az életminőségen javít a GPi DBS, hanem a mioklonusok gyakoriságát is csökkentheti (98, 99). Hároméves követés után *Cif munkacsoportja* 8 beteg kapcsán 85%-os javulásról számolt be (96).

A GPi DBS a gyors kezdetű disztónia-Parkinsonizmus-szindrómában hatástalannak tűnik (100), míg *Lubag-szindrómában* (X-hez kötött disztónia-parkinsonizmus) hatásos lehet. Ez utóbbi esetben a stimuláció bekapcsolásakor a BFMDRS 71%-kal, míg a UPDRS 62%-kal javult a kikapcsolt állapothoz képest (101). Tisztaztalan, hogy a Parkinsonos betegeknel olykor megfigyelhető camptocormia, a thoracolumbalis gerincszakasz súlyos fokú flexiója, perifériás vagy centrális eredetűnek tekinthető. Mivel a legtöbb szerző disztóniás működészavarnak tartja, több esetben végeztek bilaterális GPi-stimulációt, ami nemcsak a Parkinsonos tüneteket, hanem a camptocormiát is javította (102–104).

Eddig egy esettanulmány írta le a műtét kedvező hatását GM1 3-as típusú gangliosidosis esetében. Egyéves nyomon követés során nagy mértékű funkcionális javulást tapasztaltak, azonban a stimuláció a progresszióra nem hatott (105).

Posztanoxias disztónia esetében az adatok ellentmondóak (59, 78, 106, 107), az egyik legnagyobb esetszámú vizsgálat 3 évvel a műtétet követően 40%-os javulást említ (96).

A szerzők saját tapasztalatai szerint mély agyi stimuláció segítségével a post-stroke vagy perinatális károsodás után kialakult

disztóniák csak kisebb fokban javíthatók. Annak ellenére, hogy a disztónia klinikai megjelenésében csak mérsékelt fokú javulás észlelhető, a disztóniás tartáshoz társuló fájdalom nagymértékben csökkenhet, akár teljesen meg is szűnhet. Szintén rossz műtéti eredményre kell számítani minden olyan egyéb betegségben is, ami a bazális ganglionok strukturális eltéréssel jár (pl. Kern-ikteruszhoz társuló disztónia).

Bár nem tartozik szorosan a disztóniák műtéti kezeléséhez, azonban fontosnak tarjuk megemlíteni, hogy egyéb hiperkinézissel járó betegségek tüneti kezelésében is szerephez juthat a DBS. Huntington-kórban például alkalmazható a choreiform tünetek csillapítására (108) és az elért eredmény tartósnak mondható (109). Szintén egyre több adat sugallja a GPi DBS hatékonyságát a gyógyszeresen nem megfelelően kezelhető Tourette-szindrómában (44, 110).

Gyermekkori disztónia

Hétéves kornál idősebb gyermekek esetében disztónia indikációval már elvégezhető a DBS-beültetés, mivel a koponya növekedése ekkor már eléri a felnőttkori nagyság 90%-át és nagy valószínűséggel a későbbiekben már nem lesz szükség az elektróda helyzetének korrekciójára. Lehetőleg minél korábban kell a műtétet elvégezni, hogy a következményes ortopédiai szövődeményeket (pl. ízületi deformitásokat) megelőzhessük (49, 50, 107, 111, 112). 1996 és 2006 között GPi DBS beültetésen átesett 58 gyermek esetét feldolgozva, *Cif munkacsoportja* a gyermekkori stimulációt eredményesnek ítélte meg (96).

A műtéti eredményességet meghatározó tényezők

Az irodalomban publikált metaanalízisek és a prospektív randomizált vizsgálatok alapján számos tényezőt tartunk számon prognosztikai faktorként. A legfontosabb tényező a disztóniás tünetek háttérében meghúzódó etiológia. Már a kezdeti esettanulmányok kimutatták, hogy a mély agyi stimuláció primer disztóniák esetében látványosan jobb eredmény elérésére

képes, mint szekunder disztóniákban (55, 59, 78, 113). Régebbi tanulmányok azt sugallták, hogy a DYT-1 génhiba által kiváltott disztónia műtéti eredményessége valószínűleg jobb, mint, a nem DYT-1 pozitív primer disztóniáké (3, 6, 49, 69, 84). Az újabb tanulmányok (5) és a multicentrikus vizsgálatok (6, 7) már nem tudták igazolni a DYT-1 génhiba jelenlétének pozitív prognosztikai szerepét.

Isaias és munkatársai (5) 39 primer disztóniában szenvedő beteg kapcsán kimutatták, hogy a betegség tartam szintén jelentős mértékben befolyásolja a műtéti kimenetelt. Nem meglepő, hogy rövidebb betegség tartam esetében a disztónia klinikai megjelenése és az életminőség tekintetében szignifikánsabban eredményesebb volt a műtét. A korán elvégzett műtét sikeresen megelőzheti a súlyos ízületi deformitások kialakulását, illetve a szociokulturális izolációt. Több tanulmány szintén azt jelzi, hogy a szkeletomuszkuláris deformitások jelenléte a műtéti prognózist kedvezőtlenül befolyásolja (5), ezért azt a következtetést vonták le, hogy még a maradandó deformitások kialakulása előtt, a betegség korai szakaszában elvégzett műtéttől várható a legnagyobb hatékonyság. Multicentrikus vizsgálatok eredményei arra is rámutattak, hogy azoknál a betegeknek várható 75% feletti javulás, akiknél fázisos hiperkinetikus, „mobilis” disztónia volt észlelhető (7), míg a fixált, tónusos disztóniák esetében a stimuláció kevésbé hatékonyan javítja a tüneteket (7). Valószínűleg ezzel függ össze, hogy amennyiben a felület EMG regisztrátumon dominálónan bursting aktivitás észlelhető, gyorsabb és nagyobb mértékű javulás várható a stimulációtól (114, 115).

Isaias és munkatársai (5) nem találtak összefüggést a betegség kezdetének időpontja, a BFM pontozó-skálán észlelt súlyosság és a műtéti kimenetel között (5, 7), míg *Coubes és munkatársai* 31 beteg eredményességének analiziséből arra a következtetésre jutottak, hogy a gyermekkorban elvégzett műtétek hosszú távon eredményesebbek a későbbi életkorban elvégzett beavatkozásoknál (49).

DYT-1 pozitív primer disztóniás betegeknek gyakran észlelhetők T2/FLAIR szekvencián hiperintenz területek, amelyek je-

lenléte a betegség tartammal korrelációt mutat. Ez a stimulátor beültetését nem kontraindikálja, de az ilyen MR abnormalitások jelenlétekor a műtéti kimenetel rosszabb (116).

Mellékhatás

Minden orvosi beavatkozás esetén fontos a módszer lehetséges mellékhatásainak ismerete. Alapvetően három különböző mellékhatás és szövődmény-típussal kell számolni:

- p műtéttel kapcsolatos szövődmények,
 - p stimulációs hardverrel kapcsolatos problémák,
 - p stimuláció által indukált mellékhatások.
- Korábbi összefoglaló közleményünkben részletesen ismertettük a mély agyi stimuláció lehetséges mellékhatásait, azok kezelési módját, illetve a műtét után alkalmazandó életvitelbeli szabályokat (117). Ezért a jelen publikációnkban csak a fontosabb, a disztónia-műtétekre jellemző megállapításokra szorítkozunk.

Műtéttel kapcsolatos szövődmények

A műtét során az elektróda behelyezését úgynevezett minimálisan invazív, a lehető legkisebb behatolást igénylő, technikával végezzük. A módszer előnye, hogy az agykárosodást okozó szövődmények aránya így jóval kisebb, mintha nyílt feltárással járó műtétet végeznénk. Annak ellenére, hogy a lehető legnagyobb gondossággal tervezzük meg, és hajtjuk végre a műtét minden egyes fázisát, így is előfordulhatnak a műtéttel és az altatással kapcsolatos szövődmények (118). Fertőzésveszély, agyállományi vérzés, ödéma kialakulása az elektróda körül, liquor elfolyási probléma, epilepsziás roham, átmeneti tudatzavar, érzékcsalódás, allergiás reakció (például az érzéstelenítő vagy az altatáshoz használt gyógyszerekkel szemben), hematoma vagy szeróma kialakulása az impulzusgenerátor mellett és az elektróda elcsúszása. A multicentrikus vizsgálatok maradandó károsodást nem észleltek, egy betegnél azonban a megszokottnál nagyobb mértékű ödéma alakult ki az elektróda körül, ami azonban klinikai tünetekkel nem járt (7).

Hardverrel kapcsolatos problémák

Olyan szövődmények sorolhatók ide, amelyek a készülék és részeinek fizikai jelenléte vagy károsodása okoz a műtét után.

- P „Húzódás”-érzés, amit leggyakrabban a nyak bőre alatt elvezetett összekötő kábel okoz.
- P Fertőzés kialakulása. A műtét után kialakuló fertőzés, bőrkárosodás a francia multicentrikus tanulmány szerint 2/22 betegnél (7), míg a német vizsgálatnál 4/40 esetben (6) alakult ki, ami kb. 10%-os előfordulási aránynak felel meg. A szerzők saját tapasztalataik során 3-4%-os előfordulási arányt észleltek a DBS beültetés során.
- P Az elektróda elmozdulása: A műtétet követően elszenvedett kisebb fejsérülések okozhatnak nagyon ritkán elektróda elmozdulást. Kivételes esetekben fejsérülés nélkül is előfordulhat az elektróda elmozdulása.
- P Az elektróda, vagy az összekötő kábel elszakadása gyakrabban jelentkezik disztónia esetében, mint a Parkinson-kór vagy esszenciális tremor műtéti kezelésénél (6, 119, 120). Ennek az a legvalószínűbb oka, hogy a disztóniás testtartás, fázisos kontrakciók nagyobb fizikai terhet rónak az összekötő kábelre.
- P Allergiás reakció: Mint minden idegen szerkezet, a stimulátor is hajlamosíthat allergiás reakció megjelenésére.
- P Csökkent sebgyógyulási hajlam igen ritka szövődmény, főleg rosszul kezelt cukorbetegség esetén várható kialakulása.
- P Az impulzusgenerátor meghibásodása szintén ritkán fordul elő.

Stimuláció által indukált mellékhatások

A mély agyi stimulátor által leadott elektromos áram az idegsejtek és nyúlványaik működését funkcionálisan gátolja, ezáltal a betegség egyes tüneteinek javulása érhető el. Néha azonban előfordul, hogy a stimuláció mellékhatásokat okoz.

Leggyakoribb mellékhatás a dysarthria, ami a stimulációs paraméterek változtatásával csökkenthető vagy megszüntethető. Multicentrikus vizsgálatokban az előfordulási aránya 5/40 (6). Pallidális stimuláció során egyik legfontosabb mellékhatás

a fényfelvillanások (foszfének) megjelenése, ami a tractus opticus stimulációjával magyarázható. Spontán habituálódik, és nem igényel kezelést.

A műtét alatti makrostimuláció során megjelenő foszféneknek az elektróda pozíciójának meghatározásában lokalizációs jelentősége van.

Pallidális stimuláció során észlelték még déjã vu érzés (121), choreiform mozgások (122) és tartós, irritáló köhögés megjelenését is, amelyeket a stimuláció állításával, illetve az elektróda repozíciójával orvosolni lehetett. Több nyílt (123, 124) és multicentrikus (6, 7) vizsgálat bizonyította, hogy a pallidális stimuláció – megfelelő betegszelekciós kritériumok alkalmazása mellett – nem okoz kognitív hanyatlást. Szintén a multicentrikus vizsgálatok mutattak rá, hogy a disztóniás betegek hangulata jelentősen javul a Beck Depresszió Kérdőív alapján (6).

Összefoglalva megállapítható, hogy a mély agyi stimuláció viszonylagosan biztonságos eljárás és csak ritkán okoz maradandó vagy nem megfelelően kezelhető mellékhatást (125).

Műtéti kivizsgálás

A műtéti kivizsgálás célja, hogy minden esetben, egyénre szabva meghatározzuk a várható műtéti eredmények, mellékhatások és szövődmények nagyságát. A műtétet az orvosi szakma szabályai szerint csak abban az esetben szabad elvégezni, ha a várható haszon meghaladja a szövődmények kockázatát. A műtéti javallat felállítása és a műtét utáni programozás, gyógyszeres kezelés neurológus feladata. Szemben a Parkinson-kórral, a disztónia preoperatív kivizsgálására nem létezik általános irányelv. A Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikán ezért a Movement Disorders Society ajánlásait (126), a Parkinson-kórra vonatkozó preoperatív kivizsgálás disztóniák esetében alkalmazható feltételeit (117), a mély agyi stimulációs rendszer gyártójának ajánlásait (127) és a nemrégiben publikált multicentrikus vizsgálatok betegszelekciós kritériumrendszerét vettük alapul (6, 7). A kivizsgálás során legelőször kizárjuk a potenciálisan kezelhető disztóniák (pl.

Neurológiai státusz rögzítése	Burke-Fahn-Marsden Disztónia Pontozó Skála (BFMDRS) Videófelvétel Járás-teszt (egy megfordulást tartalmazó 14 méteres táv megtétele során a lépések száma)
Etiológia vizsgálata	Vizelet rézürítés, D-penicillinamin-próba, szérumbőrüloplazmin (szükség szerint) Koponya MRI, voxel-alapú morфомetria Genetikai vizsgálatok (szükség szerint)
Depresszió	Beck Depresszió Kérdőív Montgomery-Asberg Depresszió Pontozó Skála
Demencia	Mattis Demencia Pontozó Skála (MDRS) Mini Mentál Vizsgálat (MMSE)
Életminőség	Burke-Fahn-Marsden Dystonia Disability Rating Scale (DDRS) Schwab-England Életminőség Pontozó Skála (ADL) SF-36 (nem minden betegnél alkalmazzuk)
Egyéb pszichiátriai állapotfelmérő tesztek	Rövid Pszichiátriai Pontozó Skála Beck Szorongás Kérdőív

**3. TÁBLÁZAT:
A PREOPERATÍV
KIVIZSGÁLÁS SO-
RÁN ALKALMA-
ZOTT TESZTEK**

levodopa-respondív disztónia, Wilson-kór) lehetőségét. Mivel disztónia esetében nem létezik olyan preoperatív teszt, ami egyértelműen megjósolja a műtéti kimenetelt (Parkinson-kór esetében a levodopa teszt alapján egyértelműen meghatározható az elvárható javulás mértéke), ezért minden olyan esetben ajánljuk a műtét elvégzését, amikor a tünetek jelentős funkcionális károsodást okoznak, nem reagálnak a gyógyszeres kezelésre, feltehetőleg javíthatók a stimuláció mellett, illetve nem állnak fenn a műtétet kontraindikáló tényezők. Minden beteg esetében koponya MRI-t kérünk, amelyen értékeljük a műtétet kontraindikáló patológiás eltérések és atrófia jelenlétét. Nagy hangsúlyt fektetünk a neuropszichológiai tesztek elvégzésére (3. táblázat), hiszen – hasonlóan a Parkinson-kórhoz – a súlyos fokú depresszió és demencia a műtétet kontraindikálja. A műtéti kivizsgálás másik jelentősége, hogy meghatározzuk a betegség súlyosságát, ami meghatározza a várólistán elfoglalt sorrendet. Kedvező műtéti elbírálás esetében a várólistára való felkerülés automatikus, amit a hatályos törvények betartásával, a kivizsgálásában résztvevő orvosokból álló bizottság kezdeményez.

A műtéti kivizsgálás lépései

ELŐJEGYZÉS

A legelső lépés, hogy a kezelőorvos gondoljon a műtéti kezelés lehetőségére, illetve, hogy megfelelő centrumba irányítsa a beteget. A műtéti kivizsgálást a kezelőorvos (házi orvos) kezdeményezheti előzetes megbeszélés alapján. A betegség diagnózisának megerősítése és a potenciálisan gyógyszeresen kezelhető etiológiák kizárása. Az indikáció felállítása: a műtét elvégzése jelenleg csak azokban az esetekben javasolt, ha az optimális gyógyszeres kezelés mellett is észlelhetők életminőséget zavaró mértékű tünetek. Műtéti kontraindikációk kizárása (4. táblázat).

A MŰTÉT ELBÍRÁLÁSA

A vizsgálati eredmények, a kórtörténet, a neurológiai tünetek, és a megfigyelési időszak alapján egy többtagú orvosi bizottság bírálja el a műtét szükségességét, a várható klinikai hasznot és kockázatot.

A MŰTÉT TÍPUSÁNAK MEGHATÁROZÁSA

A műtéti célpont kiválasztása a klinikai kép alapján lehetséges.

TELJES KÖRŰ TÁJÉKOZTATÁS

Részletesen megbeszéljük, mely tünetekben várható javulás és melyek azok, amelyekre a készülék hatástalan. A műtét kivitelezésével és az esetlegesen előforduló szövődményekkel kapcsolatban is informáljuk a beteget, aki ezek után eldöntheti, hogy vállalja-e a műtétet.

VÁRÓLISTÁRA VALÓ FELVÉTEL

Amély agyi stimulátor beültetése az impulzusgenerátor magas költsége miatt OEP finanszírozással egyelőre csak korlátozott számban elérhető el, ezért a beültetésre alkalmasnak talált betegek országos várólistára kerülnek.

Műtét

A mély agyi stimulátor beültetése hosszadalmas, nagy pontosságot igénylő beavatkozás, ami feltételezi a beteg és az orvosi személyzet közötti szoros együttműködést. Az alábbiakban a PTE ÁOK Idegsebészeti Klinikán szokásos műtéti eljárást ismertetjük.

Műtét előtti vizsgálatok

- P Belgyógyászati vizsgálat a műtėti kockázat megítélésére.
- P EKG.
- P A vérnyomás beállítása hipertónia esetében.
- P A vércukor-háztartás beállítása cukorbetegség esetén.
- P Rutin laboratóriumi paraméterek rendezése.
- P Góckutatás (például esetleges fogászati, fülészeti, húgyúti fertőzések, fertőzésveszély megszüntetése).
- P Ha a műtét előtti kivizsgálás több mint fél évvel korábban történt, akkor kontroll neurológiai kivizsgálás indokolt.

Műtėti technika

A mikroelektrodás regisztrációt potenciálisan zavaró gyógyszereket, pl. benzodiazepineket, baclofen, antikolinerg szereket, a műtét napján elhagyjuk.

Közvetlenül a műtét előtt a hajas fejbőrt leborotváljuk a fertőzésveszély csökkentése miatt, majd a sztereotaxiás keretet elhelyezzük a beteg fejére. A sztereotaxiás keret nemcsak a pontos célzást teszi lehetővé, hanem a műtét során képes megakadályozni a fej legkisebb elmozdulását is. A következő lépésben a sztereotaxiás kerettel együtt koponya MRI-vizsgálatot végzünk, amelynek alapján meghatározzuk a célterület elhelyezkedését. A vizsgálat során kontrasztanyagot is alkalmazunk, hogy az agyi ereket nagy pontossággal ábrázolhassuk. Az MRI-vizsgálatot követően az idegsebész egy speciális számítógépes program segítségével meghatározza a célpont helyzetét, illetve az elektroda behelyezési útvonalát.

Ideális helyzetben éber betegnél, lokális anesztéziában végezzük el az elektroda beültetést. Ez a megközelítés Parkinson-kór, esszenciális tremor esetében jól alkalmazható eljárás, ami lehetővé teszi a kórosan túlműködő területek mikroelektrodás regisztrációját, illetve a teszt stimuláció alatt a mellékhatások pontos megítélését. Azonban a disztóniás betegek legtöbbször felületes altatást igényelnek (pl. propofol szedációval), hogy a disztónia által okozott fájdalom, kóros tartás ne interferáljon a műtéttel.

Az MRI alapján megtervezett célpont gyakran néhány milliméterrel távolabb

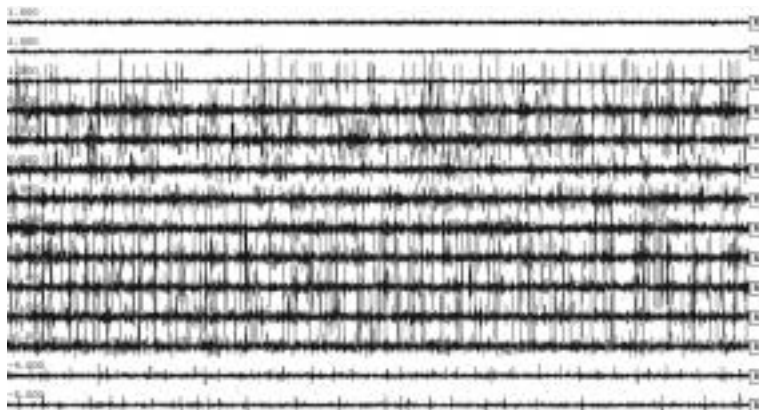
Relatív kontraindikációk	Abszolút kontraindikációk
Koagulopátia	Jelentős fokú demencia (Mattis Demencia Pontozó skála ≤ 120 pont)
Terhesség	Súlyos depresszió (Beck Depresszió kérdőív ≥ 25 pont)
75 év feletti életkor	Életkilátást jelentősen csökkentő súlyos kísérőbetegség
7 év alatti életkor	Koponya MRI-n észlelhető, a műtétet zavaró agyállományi eltérés, sorvadás
Demencia (Mattis Demencia Pontozó skála 121-136 pont)	Pszichotikus tünetek
Enyhe fokú depresszió (Beck Depresszió kérdőív < 25 pont)	Ha gerinc, nyaki, hasi, mozgásszervi stb. MRI elvégzése indokolt a műtétet követően
Szívritmus-szabályzó jelenléte	Diatermiás kezelés szükségessége a mély agyi stimulátor beültetését követően
Irreális (túlzó) elvárások a műtét-szemben	Nem megfelelő együttműködés
Gyógyszeres kezelés által kiváltott pszichotikus tünetek (zavartság, érzékcsalódások, téveszmék)	Betegségtartam 5 évnél rövidebb

helyezkedik el a valós célponttól, a tünetekért felelős, kórosan működő magrésztől. A célpont pontosítása végett 1-5 mikroelektrodát vezetünk be a célpont felé. A mikroelektroda igen vékony átmérőjű fém, amely alkalmas az idegsejtek által generált elektromos jelek rögzítésére (mikroelektrodás regisztráció, MER). Az eljárás során az összes elektrodát milliméterről milliméterre közelítjük a célpont felé, miközben az idegsejtek elektromos tevékenységét rögzítjük. Neurológus közreműködésével a felvett jeleket kiértékeljük, és meghatározzuk a célterület pontos elhelyezkedését (2. ábra).

Annak ellenére, hogy a MER szükségességéről nincs egyértelmű álláspont, disztónia esetében az elvégzését több szempont miatt is szükségesnek gondoljuk:

- P Parkinson-kór, esszenciális tremor kezelése során a beteg általában éber, és próba stimulációval jól detektálható a tünetek (pl. tremor, rigor) enyhülése és a mellékhatások megjelenése. Ezzel szemben a disztóniás betegek nagy részénél csak altatásban ültetjük be az

4. TÁBLÁZAT: A MÉLY AGYI STIMULÁCIÓ RELATÍV ÉS ABSZOLÚT KONTRAINDIKÁCIÓI



2. ÁBRA:
MIKROELEKTRODÁS REGISZTRÁCIÓ PALLIDÁLIS ELEKTRODA BEÜLTETÉSE SORÁN EGY PRIMER GENERALIZÁLT DISZTÓNIA S BETEGNÉL PROPOFOL SZEDÁCIÓ MELLETT

AZ ÁBRÁN A TERVEZETT CÉLPONTTÓL +3 ÉS -5 MM TÁVOLSÁGRA LEVŐ TERÜLETEK 8 MÁSODPERC HOSSZÚ ELEKTROMOS AKTIVITÁSA LÁTHATÓ. BAL OLDALI SZÁMOK A TERVEZETT CÉLPONTTÓL VALÓ TÁVOLSÁGOT (MÉLYSÉGET) JELÖLI; A NEGATÍV ÉRTÉKEK PROXIMÁLIS (A KOPONYAFURATHOZ KÖZELEBB LEVŐ), MÍG A POZITÍV ÉRTÉKEK DISZTÁLIS POZÍCIÓT JELENTENEK. -5 ÉS -3 MM MÉLYSÉGBEN FEHÉRÁLLOMÁNYRA JELLEMZŐ JELET KAPTUNK. -3 ÉS 0 MM KÖZÖTT TÍPUSOS, KÓROSAN TÚLMŰKÖDŐ GPI MAGRA JELLEMZŐ SZIGNÁL LÁTHATÓ, MÍG +1 MM-NÉL HATÁRZÓNA AKTIVITÁS FIGYELHETŐ MEG. +2 ÉS +3 MILLIMÉTER MAGASSÁGBAN MÁR ELHAGYTUK A GPI TERÜLETET, EZÉRT ITT ÚJBÓL NEM ÉSZLELHETŐ JELENTŐSEBB NEURÁLIS ELEKTROMOS AKTIVITÁS

elektrodákat, illetve a legtöbb esetben a teszt stimulációnál nem észlelünk azonnali tüneti javulást még akkor sem, ha az elektroda jó helyzetű. A mikroelektrodás regisztráció ezért segítségünkre van az optimális elektroda pozíció megtalálásában.

- P** MER segítségével akár 100 μm pontossággal meghatározható a pallidum belső és külső szegmensének határa.
- P** Az úgynevezett kinesztetikus sejtek azonosításával biztosak lehetünk abban, hogy megtaláltuk a GPi szenzomotoros szegmensét, és nem a limbikus részben vagyunk.
- P** MER segítségével szintén azonosítható a tractus opticus, ilyenkor a szembe világítva a fény megjelenésével összefüggő sejttevékenységet észlelünk. A tractus opticus pontos helyzetének ismerete az optimális elektroda pozíció elérésében játszik szerepet.

Miután a MER elemzésével kiválasztottuk a legmegfelelőbb elektroda helyzetet, minden beteg esetében teszt-ingerlést végzünk. Ennek a célja kettős: egyrészt a tüneti javulás mértékének megállapítása, másrészt a nemkívánt mellékhatások mi-

nimalizálása. Több helyzetben, 0-5 μA tartományban végzünk próbaingerlést, ami a műtét egyik legsarkalatosabb pontja. Amennyiben az arcon vagy a végtagokban stimuláció függő rángásokat, tetániás kontrakciókat észlelünk, a capsula interna stimulációját valószínűsíthetjük, amely az elektroda túlzottan mediális vagy poszteior helyzetére utal. Amennyiben tartósan pareszteziát okoz a stimuláció, a talamokortikális rostok ingerlésére gondolhatunk, ami az elektroda túlzottan poszteior helyzetét valószínűsíti. Ha az ellenoldali látótérben felvillanások (foszfének) jelennek meg, túl mélyen elhelyezkedő elektrodira következethetünk.

A teszt-stimuláció során meghatározott célpontba képerősítő segítségével helyezzük be a végleges ingerlő elektrodirát. Az elektrodirát ezt követően egy műanyag „kupakkal” rögzítjük a koponyacsontba, és a sebet zárjuk. Kétoldali műtét esetében az ellenkező oldalon is behelyezünk egy elektrodirát a fenti módszerek alkalmazásával.

A műtétet követő megfigyelési időszak

A műtétet követő néhány órás megfigyelési időszak során a beteg az intenzív osztályra kerül, hogy az esetlegesen megjelenő műteti szövődeményeket azonnal észrevehessük. Visszaadjuk a korábbi gyógyszereket, amit szükség esetén nyugtatóval egészítünk ki. Általában a műtétet követő 1-2. napon bekapcsoljuk a stimulátort és minimális értékre állítjuk. Amennyiben a sebgyógyulás megindul, és nem lép fel komplikáció, a beteget 1 héttel a műtétet követően otthonába bocsátjuk. A hazamenetel előtt elvégezzük a kontroll MRI-vizsgálatot és az elektrodirák helyzetének meghatározását.

Műtét utáni gondozás

Általában 4-5 héttel a műtét után kerül sor a Neurológiai Klinikán egy rövidebb osztályos kezelésre. Legelőször a stimulátor tesztelését végezzük el, mivel minden elektrodirán 4-4 elektromos kontakt található, amelyek mindegyike képes az ingerlésre. A tesztelés célja, hogy kiválasszuk a

legmegfelelőbb ingerlési pontot és konfigurációt. Ezért először mind a 4 kontaktot teszteljük 0 és 4,5 Volt feszültségtartományban, és megkeressük azt a beállítást, ami a legkevesebb mellékhatás mellett a legnagyobb klinikai javulást idézi elő (117).

A beteget és/vagy hozzátartozóját megtanítjuk a betegprogramozó használatára. A betegprogramozó készülék segítségével havonta ajánlott a stimulátor áramforrásának ellenőrzése. Mivel a készülék még a telep teljes kimerülése előtt jelzi a lemerülés veszélyét, elkerülhető, hogy a stimuláció hirtelen megszakadjon. Annak ellenére, hogy bizonyos adatok szerint a stimuláció hirtelen, tartós megszakítása veszélytelen (118), ismeretesek olyan esettanulmányok is, amik status dystonicus provokálását írták le az áramforrás kimerülésekor (129).

Speciális stimulációs paraméterek

Disztónia esetében a mély agyi stimuláció paramétereinek beállítása jelentősen eltér a Parkinson-kór esetében alkalmazandó szabályoktól. Parkinson-kórban általában egy kontaktot stimulálunk relatíve alacsony impulzushossz (60 μ s), 130 Hz és 2,5-3,6 Volt feszültségtartomány alkalmazásával. Ezzel szemben a pallidum belső szegmense nagyobb térfogatot képvisel, mint az STN, ezért sokkal gyakrabban kell hosszabb impulzushosszt alkalmaznunk, hogy megfelelő tüneti javulást érjünk el.

A német multicentrikus tanulmány (6) során a műtétet követő 1 héten belül elvégezték az elektródák tesztelését. Tartós stimulációra azt a kontaktot választották, amelyik a tesztelés alatt a legnagyobb tüneti javulást idézte elő, de több alkalommal a foszfének megjelenése vagy MRI képképzés alapján választották ki a legmegfelelőbb ingerlési konfigurációt. Kezdetben 120 μ s-os impulzushosszt és 130 Hz-es frekvenciát választottak, illetve a feszültséget 0,5 Volttal az adverz reakciót kiváltó érték alá állították be. A fél éves stimulációt követően átlagosan $3,2 \pm 0,9$ V feszültséget alkalmaztak. A francia multicentrikus tanulmányban egyéves stimulációt követően 44-ből 15 elektródán alkalmaztak dupla monopóláris ingerlést

(két egymás melletti kontakt együttes ingerlése), ami akár felére is csökkentheti a stimulátor élettartamát (7). Újabb tanulmányok arra utalnak, hogy alacsonyabb impulzushossz alkalmazása mellett is ugyanolyan hatékonyságot lehet elérni (130), míg mások a magasabb értékek (pl. 210 μ s) használata mellett érvelnek (131). Az optimális stimulációs frekvencia tekintetében szintén ellentmondóak az adatok. Alterman és munkacsoportja 60 Hz-es stimuláció mellett azonos hatékonyságot, de kevesebb mellékhatást és potenciálisan hosszabb akkumulátor-élettartamot írt le (77, 132). Ezzel szemben *Kupsch és munkatársai* 50 Hz-es frekvencia mellett a tünetek rosszabbodását észlelték, miközben a 180 Hz-es stimulációt hatékonyabbnak találták a 130 Hz-es stimulációhoz képest (133).

A fentiek alapján látható, hogy egyelőre nem ismertek a disztónia kezelésében használandó optimális paraméterek, minden esetben a tünetek és mellékhatások függvényében, individuális beállítást kell alkalmazni.

Otthoni életvitel

Hasonlóan a szívritmus-szabályzókhöz, a DBS esetében is szükség van néhány óvintézkedésre. A legjelentősebb környezeti hatások, amik bizonyos esetekben képesek a DBS működését befolyásolni, az elektromágneses terek. A hegesztő, fűrókészülékek, rádió adó-vevő tornyok elkerülése mellett defibrillátor, elektromos szike, sugárterápia, elektrosokk, diatermia, vesekőzúzás és MRI-vizsgálat is befolyásolhatja a DBS működését, bizonyos esetekben akár marandó károsodást okozva (117, 134). Ha szükséges a fenti beavatkozások egyikének elvégzése, mindig konzultálni kell a beteget gondozó neurologussal. A stimulátor artefaktok megjelenését okozza, ezért az EEG- és EKG-regisztrátum készítése során a legtöbb esetben ki kell kapcsolni. Mivel egyre több mély agyi stimulátor beültetés történik világszerte fiatalkori disztónia indikációval, felmerül a kérdés, hogy a stimuláció befolyásolja-e a későbbi terhességet. Egyértelmű konklúzió egyelőre nem vonható le, azonban esettanulmányok alapján a terhesség biztonságosnak tűnik (129). Javasolt a szülés kórházi körülmények között

ti lebonyolítása. Amennyiben császármet-szésre kerül sor, csak bipoláris elektro-koaguláció alkalmazható, úgy hogy a földelés legalább 15 cm-rel távolabb helyezkedjen el az impulzusgenerátortól (127).

Status dystonicus kezelése

A status dystonicus életet veszélyeztető állapot, amelyet akutan progrediáló, generalizáltan megjelenő disztóniás tünetek jellemeznek. A kóros izomműködés olyan fokúvá válhat, ami a légzést, a nyelést és a normális életvitelt is zavarhatja. A tünetek olyan súlyosak is lehetnek, hogy akár spontán csonttörések kísérhetik (135). Status dystonicus nemcsak szekunder, hanem primer disztóniákban is kialakulhat (136), gyakran infekció, stressz vagy gyógyszeres kezelés (pl. cink terápia Wilson-kórban) provokálhatja kialakulását (137).

A status dystonicus kezelésére egységes irányelvek nem állnak rendelkezésünkre, azonban a publikált esettanulmányok alapján elmondható, hogy rövid távon az intenzív osztályos kezelés, propofol vagy midazolam szedáció és a gépi lélegeztetés legtöbbször elkerülhetetlen az akut életveszély elhárítására (136). Amennyiben az átmeneti szedáció felfüggesztése során nem tapasztaljuk a status dystonicus tüneteinek enyhülését, metaanalízisek szerint csak gyors és agresszív kezeléssel lehet az életveszélyt hosszú távon megszüntetni (136). A pallidum ablációja (135, 138) vagy magas frekvenciájú stimulációja (136, 137, 139, 140) alkalmas lehet önállóan vagy intratekális baclofen adagolásával (136, 138) kiegészítve a status dystonicus megszüntetésére. Mivel a

tünetek generalizáltak, ezért csak kétoldali intervenciótól várható átütő eredmény. A sikeres műtéti kezelést követően a tünetek hamar a kiindulási állapotra térnek vissza, és az életveszély megszűnik. Az irodalmi adatokat és a saját tapasztalatainkat áttekintve, a szerzők megítélése szerint az átmeneti szedáció mellett sem szűnő status dystonicus kezelésében az idegsebészeti beavatkozásoknak nagy jelentősége van.

Összefoglalás

A mély agyi stimuláció funkcionális gátláson alapuló, korszerű és biztonságos eljárás, ami képes a gyógyszeresen nem, vagy alig kezelhető disztónia tüneteinek mérséklésére. A módszer a primer disztóniák kezelésében jelent áttörést, azonban a szekunder disztóniák esetében is elérhető tüneti javulás. A stimuláció már hét éves kortól alkalmazható a szekunder ortopédiai deformitások és a szociokulturális izoláció minimalizálására. Jelen összefoglaló közleményünkkel a gyermekgyógyászok, gyermekneurológusok és házi gyermekorvosok figyelmét szeretnénk felhívni a módszer magyarországi elérhetőségére.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkat az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok, Magyar Neuroimaging Alapítvány és az Egészségügyi Tudományos Tanács támogatta. (Az OTKA TO43005 projekt KN és NF munkáját, az OTKA F68720 és ETT 219/2006 projektek JJ munkáját támogatta). JJ és IZ az MTA Bolyai János Ösztöndíjasa.

Irodalom

1. Jankovic J, Treatment of dystonia. Lancet Neurol 2006; 5(10): 864–872.
2. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. Lancet Neurol 2006; 5(9): 780–790.
3. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-
4. Romito LM, Franzini A, Perani D, et al. Fixed dystonia unresponsive to pallidal stimulation improved by motor

ES Task Force. Eur J Neurol 2006; 13(5): 433–444.

- cortex stimulation. *Neurology* 2007; 68 (11): 875–876.
5. Isaías IU, Alterman RL, Tagliati M. Outcome predictors of pallidal stimulation in patients with primary dystonia: the role of disease duration. *Brain* 2008; 131 (Pt 7): 1895–1902.
 6. Kupsch A, Benecke R, Müller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006; 355 (19): 1978–1990.
 7. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005; 352 (5): 459–467.
 8. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985; 35 (1): 73–77.
 9. Krystkowiak P, du Montcel ST, Vercueil L, et al. Reliability of the Burke-Fahn-Marsden scale in a multicenter trial for dystonia. *Mov Disord* 2007; 22 (5): 685–689.
 10. Karp BI, Goldstein SR, Chen R, et al. An open trial of clozapine for dystonia. *Mov Disord* 1999; 14 (4): 652–57.
 11. Hanagasi HA, Bilgic B, Gurvit H, et al. Clozapine treatment in oromandibular dystonia. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27 (2): 84–86.
 12. Conus P, Zullino D, Baumann P. Clozapine is more efficacious for tongue dystonia than olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 162 (1): 89.
 13. Sieche A, Giedke H. Treatment of primary cranial dystonia (Meige's syndrome) with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (12): 949.
 14. Duggal HS, Mendhekar DN. Clozapine-induced tardive dystonia (blepharospasm). *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007; 19 (1): 86–87.
 15. Garcia-Lado I, Garcia-Caballero A, Re-cimil MJ, et al. Reappearance of tardive dystonia with olanzapine treated with clozapine. *Schizophr Res* 2005; 76 (2-3): 357–358.
 16. Molho ES, Factor SA. Possible tardive dystonia resulting from clozapine therapy. *Mov Disord* 1999; 14 (5): 873–874.
 17. Kenney C, Jankovic J. Tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Rev Neurother* 2006; 6 (1): 7–17.
 18. Asmus F, Zimprich A, Tezenas Du Montcel S, et al. Myoclonus-dystonia syndrome: epsilon-sarcoglycan mutations and phenotype. *Ann Neurol* 2002; 52 (4): 489–492.
 19. Berman B, Seeberger L, Kumar R. Long-term safety, efficacy, dosing, and development of resistance with botulinum toxin type B in cervical dystonia. *Mov Disord* 2005; 20 (2): 233–237.
 20. Borodic G, Johnson E, Goodnough M, et al. Botulinum toxin therapy, immunologic resistance, and problems with available materials. *Neurology* 1996; 46 (1): 26–29.
 21. Krack P, Vercueil L. Review of the functional surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2001; 8 (5): 389–399.
 22. Svinnilson E, Torvik A, Lowe R, et al. Treatment of parkinsonism by stereotactic thalamotomies in the pallidal region. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960; 35: 358–377.
 23. Gross CE, Boraud T, Guehl D, et al. From experimentation to the surgical treatment of Parkinson's disease: prelude or suite in basal ganglia research? *Prog Neurobiol* 1999; 59 (5): 509–532.
 24. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76 (1): 53–61.
 25. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992; 58 (1-4): 14–21.
 26. Bertrand C, Molina-Negro P, Martinez SN. Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. *Appl Neurophysiol* 1978; 41 (1-4): 122–133.
 27. Alkhani A, Bohlega S. Unilateral pallidotomy for hemidystonia. *Mov Disord* 2006; 21 (6): 852–855.
 28. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, et al. Simultaneous bilateral pallidotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. *Pediatr Neurol* 1996; 14 (2): 145–148.
 29. Teive HA, Sa DS, Grande CV, et al. Bilateral pallidotomy for generalized dystonia. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59 (2-B): 353–357.
 30. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1997; 12 (6): 865–870.
 31. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, et al. Pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1998; 13 (4): 693–698.
 32. Imer M, Ozeren B, Karadereler S, et al. Destructive stereotactic surgery for treatment of dystonia. *Surg Neurol* 2005; 64 (Suppl 2): S89–94; discussion S85–94.
 33. Lin JJ, Lin GY, Shih C, et al. Benefit of bilateral pallidotomy in the treatment of generalized dystonia. Case report. *J Neurosurg* 1999; 90 (5): 974–976.
 34. Kovacs N, Balas I, Illes Z, et al. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006; 21 (3): 318–324.
 35. Kovács N, Balás I, Illés Z, et al. Tremorometria szerepe az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésében. *Ideggyogy Sz* 2006; 59 (11-12): 438–440.
 36. Lohrer TJ, Pohle T, Krauss JK. Functional stereotactic surgery for treatment of cervical dystonia: review of the experience from the lesional era. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004; 82 (1): 1–13.
 37. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987; 50 (1-6): 344–346.
 38. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991; 337 (8738): 403–406.
 39. Larson PS. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. *Neurotherapeutics* 2008; 5 (1): 50–58.
 40. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31 (11): 2384–2393.
 41. Halpern C, Hurtig H, Jaggi J, et al. Deep brain stimulation in neurologic disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (1): 1–16.
 42. Boon P, Vonck K, De Herdt V, et al. Deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 (8): 1551–1560.
 43. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008; 28 (3): 285–295.
 44. Servello D, Porta M, Sassi M, Brambilla A, et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79 (2): 136–142.
 45. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14 (9): 952–970.
 46. Gross RE. What happened to posteroventral pallidotomy for Parkinson's disease and dystonia? *Neurotherapeutics* 2008; 5 (2): 281–293.
 47. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, et al. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. *Clin Neurol*

- Neurosurg 2008; 110 (2): 145–150.
48. Woon K, Tsegaye M, Vloeberghs MH. The role of intrathecal baclofen in the management of primary and secondary dystonia in children. *Br J Neurosurg* 2007; 21 (4): 355–358.
 49. Coubes P, Cif L, El Fertit H, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004; 101 (2): 189–194.
 50. Cif L, El Fertit H, Vayssiere N, et al. Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg Sci* 2003; 47 (1): 52–55.
 51. Tisch S, Zrinzo L, Limousin P, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalised dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 (12): 1314–1319.
 52. Yoshor D, Hamilton WJ, Ondo W, et al. Comparison of thalamotomy and pallidotomy for the treatment of dystonia. *Neurosurgery* 2001; 48 (4): 818–824; discussion 816–824.
 53. Vercueil L, Pollak P, Fraix V, et al. Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 2001; 248 (8): 695–700.
 54. Goto S, Shimazu H, Matsuzaki K, et al. Thalamic Vo-complex vs pallidal deep brain stimulation for focal hand dystonia. *Neurology* 2008; 70 (16 Pt 2): 1500–1501.
 55. Lee JY, Deogaonkar M, Rezaei A. Deep brain stimulation of globus pallidus internus for dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (5): 261–265.
 56. Fukaya C, Katayama Y, Kano T, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 2007; 107 (5): 977–982.
 57. Nikkhah G, Prokop T, Hellwig B, et al. Deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedius for Holmes (rubral) tremor and associated dystonia caused by upper brainstem lesions. Report of two cases. *J Neurosurg* 2004; 100 (6): 1079–1083.
 58. Moll CK, Hamel W, Ostertag CB, et al. Subthalamotomy in cervical dystonia: A case study of lesion location and clinical outcome. *Mov Disord* 2008.
 59. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, et al. Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119 (24): 2069–2074.
 60. Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, et al. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 2005; 20 (3): 377–380.
 61. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 2007; 107 (1): 29–36.
 62. Novak KE, Nenonene EK, Bernstein LP, et al. Successful bilateral subthalamic nucleus stimulation for segmental dystonia after unilateral pallidotomy. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86 (2): 80–86.
 63. Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, et al. Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord* 2008; 23 (1): 131–134.
 64. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Poon YY, et al. Pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia: clinical outcome in four cases. *Can J Neurol Sci* 2004; 31 (3): 328–332.
 65. Hung SW, Hamani C, Lozano AM, et al. Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* 2007; 68 (6): 457–459.
 66. Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007; 130 (Pt 11): 2879–2886.
 67. Krauss JK, Loher TJ, Pohle T, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cervical dystonia and severe cervical dyskinesias with cervical myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72 (2): 249–256.
 68. Bereznai B, Steude U, Seelos K, et al. 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* 2002; 17 (1): 138–144.
 69. Krause M, Fogel W, Kloss M, et al. Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 2004; 55 (6): 1361–1368; discussion 1368–1370.
 70. Blomstedt P, Tisch S, Hariz MI. Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome. *Acta Neurol Scand* 2008.
 71. Houser M, Waltz T. Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 2005; 20 (9): 1203–1205.
 72. Ostrem JL, Marks WJ Jr., Volz MM, et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 2007; 22 (13): 1885–1891.
 73. Taira T, Ochiai T, Goto S, et al. Multimodal neurosurgical strategies for the management of dystonias. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 99: 29–31.
 74. Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, et al. Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 2007; 6 (3): 223–229.
 75. Sobstyl M, Zabek M, Koziara H, et al. Chronic bilateral pallidal stimulation in a patient with DYT-1 positive primary generalized dystonia. A long-term follow-up study. *Neurol Neurochir Pol* 2008; 42 (1): 50–54.
 76. Loher TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A, et al. Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol* 2008; 255 (6): 881–884.
 77. Alterman RL, Shils JL, Miravite J, et al. Lower stimulation frequency can enhance tolerability and efficacy of pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Mov Disord* 2007; 22 (3): 366–368.
 78. Alterman RL, Snyder BJ. Deep brain stimulation for torsion dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97 (Pt 2): 191–199.
 79. Cohen OS, Hassin-Baer S, Spiegelmann R. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13 (8): 541–544.
 80. Franzini A, Marras C, Ferroli P, et al. Long-term high-frequency bilateral pallidal stimulation for neuroleptic-induced tardive dystonia. Report of two cases. *J Neurosurg* 2005; 102 (4): 721–725.
 81. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC. Deep brain stimulation in the treatment of tardive dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119 (9): 789–792.
 82. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005; 64 (2): 344–346.
 83. Eltahawy HA, Feinstein A, Khan F, et al. Bilateral globus pallidus internus deep brain stimulation in tardive dyskinesia: a case report. *Mov Disord* 2004; 19 (8): 969–972.
 84. Egidi M, Franzini A, Marras C, et al. A survey of Italian cases of dystonia treated by deep brain stimulation. *J Neurosurg Sci* 2007; 51 (4): 153–158.
 85. Chang JW, Choi JY, Lee BW, et al. Unilateral globus pallidus internus stimulation improves delayed onset post-traumatic cervical dystonia with an ipsilateral focal basal ganglia lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73 (5): 588–590.
 86. Krauss JK, Jankovic J. Head injury and posttraumatic movement disorders. *Neurosurgery* 2002; 50 (5): 927–939.

- discussion 939–940.
87. Loher TJ, Hasdemir MG, Burgunder JM, et al. Long-term follow-up study of chronic globus pallidus internus stimulation for posttraumatic hemidystonia. *J Neurosurg* 2000; 92 (3): 457–460.
 88. Cif L, Biolsi B, Gavarini S, et al. Antero-ventral internal pallidum stimulation improves behavioral disorders in Lesch-Nyhan disease. *Mov Disord* 2007; 22 (14): 2126–2129.
 89. 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* 2003; 98 (2): 414–416.
 90. Pralong E, Debatisse D, Maeder M, et al. Effect of deep brain stimulation of GPI on neuronal activity of the thalamic nucleus ventralis oralis in a dystonic patient. *Neurophysiol Clin* 2003; 33 (4): 169–173.
 91. Mikati MA, Yehya A, Darwish H, et al. Deep brain stimulation as a mode of treatment of early onset pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Eur J Paediatr Neurol* 2008.
 92. Shields DC, Sharma N, Gale JT, et al. Pallidal stimulation for dystonia in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Pediatr Neurol* 2007; 37 (6): 442–445.
 93. Umemura A, Jaggi JL, Dolinskas CA, et al. Pallidal deep brain stimulation for longstanding severe generalized dystonia in Hallervorden-Spatz syndrome. Case report. *J Neurosurg* 2004; 100 (4): 706–709.
 94. Isaac C, Wright I, Bhattacharyya D, et al. Pallidal stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration dystonia. *Arch Dis Child* 2008; 93 (3): 239–240.
 95. Krause M, Fogel W, Tronnier V, et al. Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2006; 21 (12): 2255–2257.
 96. Gil-Robles S, Cif L, Biolsi B, et al. Neurosurgical treatment in childhood dystonias and dyskinesias. *Rev Neurol* 2006; 43 Suppl 1: S169–172.
 97. Castelnaud P, Cif L, Valente EM, et al. Pallidal stimulation improves pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 57 (5): 738–741.
 98. Cif L, Valente EM, Hemm S, et al. Deep brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 2004; 19 (6): 724–727.
 99. Magarinos-Ascone CM, Regidor I, Martinez-Castrillo JC, et al. Pallidal stimulation relieves myoclonus-dystonia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (7): 989–991.
 100. Deutschlander A, Asmus F, Gasser T, et al. Sporadic rapid-onset dystonia-parkinsonism syndrome: failure of bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2005; 20 (2): 254–257.
 101. Evidente VG, Lyons MK, Wheeler M, et al. First case of X-linked dystonia-parkinsonism ("Lubag") to demonstrate a response to bilateral pallidal stimulation. *Mov Disord* 2007; 22 (12): 1790–1793.
 102. Fukaya C, Otaka T, Obuchi T, et al. Pallidal high-frequency deep brain stimulation for camptocormia: an experience of three cases. *Acta Neurochir Suppl* 2006; 99: 25–28.
 103. Micheli F, Cersosimo MG, Piedimonte F. Camptocormia in a patient with Parkinson disease: beneficial effects of pallidal deep brain stimulation. Case report. *J Neurosurg* 2005; 103 (6): 1081–1083.
 104. Nandi D, Parkin S, Scott R, et al. Camptocormia treated with bilateral pallidal stimulation: case report. *Neurosurg Focus* 2002; 12 (2): ECP2.
 105. Roze E, Navarro S, Cornu P, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus for generalized dystonia in GM1 Type 3 gangliosidosis: technical case report. *Neurosurgery* 2006; 59 (6): E1340; discussion E1340.
 106. Ghika J, Villemure JC, Miklossy J, et al. Postanoxic generalized dystonia improved by bilateral Voa thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 2002; 58 (2): 311–313.
 107. Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. *Childs Nerv Syst* 2007; 23 (9): 1033–1040.
 108. Adam OR, Jankovic J. Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics* 2008; 5 (2): 181–197.
 109. Biolsi B, Cif L, Fertit HE, et al. Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 2008; 109 (1): 130–132.
 110. Hamani C, Moro E. Surgery for other movement disorders: dystonia, tics. *Curr Opin Neurol* 2007; 20 (4): 470–476.
 111. Hinson VK, Goetz CG. Torsion Dystonia in Children. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5 (4): 291–297.
 112. Parr JR, Green AL, Joint C, et al. Deep brain stimulation in childhood: an effective treatment for early onset idiopathic generalised dystonia. *Arch Dis Child* 2007; 92 (8): 708–711.
 113. Eltahawy HA, Saint-Cyr J, Giladi N, et al. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004; 54 (3): 613–619; discussion 619–621.
 114. Yianni J, Wang SY, Liu X, et al. A dominant bursting electromyograph pattern in dystonic conditions predicts an early response to pallidal stimulation. *J Clin Neurosci* 2006; 13 (7): 738–746.
 115. Wang S, Liu X, Yianni J, et al. Use of surface electromyography to assess and select patients with idiopathic dystonia for bilateral pallidal stimulation. *J Neurosurg* 2006; 105 (1): 21–25.
 116. Gavarini S, Vayssiere N, Delort P, et al. Stereotactic MRI in *dwt1* dystonia: focal signal abnormalities in the basal ganglia do not contraindicate deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008; 86 (4): 245–252.
 117. Kovács N, Balás I, Janszky J, et al. Mélyagyi stimulátor beültetést követő beteg gondozás speciális kérdései. *Ideggyogy Sz* 2008; 61 (1-2): 4–15.
 118. Videnovic A, Metman LV. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Mov Disord* 2008; 23 (3): 343–349.
 119. Constantoyannis C, Berk C, Honey CR, et al. Reducing hardware-related complications of deep brain stimulation. *Can J Neurol Sci* 2005; 32 (2): 194–200.
 120. Yianni J, Nandi D, Shad A, et al. Increased risk of lead fracture and migration in dystonia compared with other movement disorders following deep brain stimulation. *J Clin Neurosci* 2004; 11 (3): 243–245.
 121. Kovacs N, Auer T, Balas I, et al. Neuroimaging and cognitive changes during déjà vu. *Epilepsy Behav* 2008; doi:10.1016/j.yebeh.2008.1008.1017.
 122. Mouton S, Xie-Brustolin J, Mertens P, et al. Chorea induced by globus pallidus externus stimulation in a dystonic patient. *Mov Disord* 2006; 21 (10): 1771–1773.
 123. Halbig TD, Gruber D, Kopp UA, et al. Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (12): 1713–1716.
 124. Gryz J, Szolna A, Harat M, et al. Early postoperative assessment of cognitive functions after stereotactic pallidotomy in patients with primary dystonia – preliminary results. *Neurol Neurochir Pol* 2006; 40 (6): 493–500.
 125. Kenney C, Simpson R, Hunter C, et al. Short-term and long-term safety of

- deep brain stimulation in the treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 2007; 106 (4): 621–625.
126. Volkman J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Mov Disord* 2002; 17 Suppl 3: S112–115.
127. Medtronic. DBS, Lead kit for Deep Brain Stimulation, 3387, 3389, Implant Manual. Minneapolis, MN: Medtronic Inc.; 2002.
128. Grips E, Blahak C, Capelle HH, et al. Patterns of reoccurrence of segmental dystonia after discontinuation of deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78 (3): 318–320.
129. Paluzzi A, Bain PG, Liu X, et al. Pregnancy in dystonic women with in situ deep brain stimulators. *Mov Disord* 2006; 21 (5): 695–698.
130. Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, et al. Effects of pulse width variations in pallidal stimulation for primary generalized dystonia. *J Neurol* 2007; 254 (11): 1533–1537.
131. Katayama Y, Fukaya C, Kobayashi K, et al. Chronic stimulation of the globus pallidus internus for control of primary generalized dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2003; 87: 125–128.
132. Alterman RL, Miravite J, Weisz D, et al. Sixty hertz pallidal deep brain stimulation for primary torsion dystonia. *Neurology* 2007; 69 (7): 681–688.
133. Kupsch A, Klaffke S, Kuhn AA, et al. The effects of frequency in pallidal deep brain stimulation for primary dystonia. *J Neurol* 2003; 250 (10): 1201–1205.
134. Kovacs N, Nagy F, Kover F, et al. Implanted deep brain stimulator and 1.0-Tesla magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006; 24 (6): 1409–1412.
135. Balas I, Kovacs N, Hollody K. Staged bilateral stereotactic pallidothalamotomy for life-threatening dystonia in a child with Hallervorden-Spatz disease. *Mov Disord* 2006; 21 (1): 82–85.
136. Mariotti P, Fasano A, Contarino MF, et al. Management of status dystonicus: our experience and review of the literature. *Mov Disord* 2007; 22 (7): 963–968.
137. Teive HA, Munhoz RP, Souza MM, et al. Status Dystonicus: study of five cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63 (1): 26–29.
138. Kyriagis M, Grattan-Smith P, Scheinberg A, et al. Status dystonicus and Hallervorden-Spatz disease: treatment with intrathecal baclofen and pallidotomy. *J Paediatr Child Health* 2004; 40 (5-6): 322–325.
139. Coubes P, Echenne B, Roubertie A, et al. Treatment of early-onset generalized dystonia by chronic bilateral stimulation of the internal globus pallidus. Apropos of a case]. *Neurochirurgie* 1999; 45 (2): 139–144.
140. Zorzi G, Marras C, Nardocci N, et al. Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord* 2005; 20 (9): 1194–1200.