

DYSTONIA KEZELÉSE MÉLY AGYI STIMULÁCIÓVAL: 40 ESET TAPASZTALATAINAK ÖSSZEFOGLALÁSA

DELI Gabriella¹, BALÁS István², KOMOLY Sámuel¹, DÓCZI Tamás², JANSZKY József¹, ILLÉS Zsolt¹,
ASCHERMANN Zsuzsanna¹, TASNÁDI Emese¹, NAGY Ferenc^{1, 3}, PFUND Zoltán¹, BÓNÉ Beáta¹,
BOSNYÁK Edit¹, KULIFFAY Zsolt¹, SZIJJÁRTÓ Gábor¹, KOVÁCS Norbert¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Neurológiai Klinika, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Idegsebészeti Klinika, Pécs

³Kaposi Mór Megyei Kórház, Kaposvár

TREATMENT OF DYSTONIA BY DEEP BRAIN STIMULATION: A SUMMARY OF 40 CASES

Deli G, MD; Balás I, MD; Komoly S, MD; Dóczy T, MD;
Janszky J, MD; Illés Zs, MD; Aschermann Zs, MD;
Tasnádi E, MD; Nagy F, MD; Pfund Z, MD; Bóné B, MD;
Bosnyák E, MD; Kuliffay Zs, MD; Szijjártó G, MD;
Kovács N, MD

Ideggyogy Sz 2012;65(7–8):249–260.



Bevezetés – Számos metaanalízis és kontrollcsoportos, többcentrumos vizsgálat eredménye igazolta a mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS) hatékonyságát a generalizált és szegmentális primer dystonia kezelésében. Vizsgálatunk célkitűzése a dystonia DBS-kezelésével kapcsolatos eredményeink összefoglalása volt.

Módszerek – A 10 éves múlta visszatekintő pécsi neuromodulációs centrumunkban 40 dystoniás beteg (életkor: $43,7 \pm 17,7$ év; nem: 22 férfi; etiológia: 24 primer és 16 szekunder dystonia; topográfia: 24 generalizált, 12 szegmentális és négy hemidystonia; betegségstartam: $16,1 \pm 9,3$ év) részesült DBS-kezelésben. A dystonia súlyosságát (Burke–Fahn–Marsden Dystonia Pontozó Skála, BFMDRS) és az életminőséget (EQ-5D skála) közvetlenül a műtét előtt és fél évvel a műtét után, majd évente határoztuk meg. Az átlagos követési idő 2,5 év volt. A BFMDRS-pontokat protokoll alapján készült videofelvételekről újraértékeltek a vizsgálat időpontjára vonatkozóan vakon. A kezelést legalább 25%-os javulás elérésekor tekintettük eredményesnek.

Eredmények – Primer dystoniában a tünetek súlyossága 31 pontról 10 pontra mérséklődött (68%-os javulás, $p < 0,01$) egy évvel a műtétet követően, miközben a szekunder dystoniás csoportban észlelt javulás nem bizonyult szignifikánsnak (40 pontból 31,5 pontra, 21,2%-os javulás, $p > 0,05$). Az életminőség mind a primer, mind a szekunder csoportban szignifikánsan javult (0,378 vs. 0,788 és 0,110 vs. 0,388, $p < 0,01$). A DBS-kezelés a primer dystoniás betegek 83,3%-ában, míg szekunder dystoniában 37,5%-ban bizonyult eredményesnek.

Következtetés – A DBS-kezelés segítségével a primer dystoniás betegek túlnyomó részében az életminőség klinikailag jelentős mértékű és tartós javulása érhető el. Annak ellenére, hogy a dystonia súlyossága szekunder kórformák esetében kisebb mértékben javul, a kezelés mellett bekövetkező fájdalomcsökkenés miatt ilyen esetekben is az életminőség szignifikáns javulása figyelhető meg.

Kulcsszavak: epilepszia, dystonia, mély agyi stimuláció, életminőség, pallidális stimuláció

Background – Bilateral pallidal deep brain stimulation (DBS) is an established treatment option for primary generalized and segmental dystonia. In the present study we evaluated the results of our dystonia patients treated by DBS.

Methods – The surgical results of forty consecutive dystonia patients underwent DBS implantation were analyzed (age: 43.7 ± 17.7 years; sex: 22 men; etiology: 24 primary and 16 secondary dystonia; topography: 24 generalized, 12 segmental and four hemidystonia; disease duration: 16.1 ± 9.3 years). Severity of dystonia measured by Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) and health-related quality of life measured by EQ-5D scale were obtained preoperatively and compared to the scores obtained at postoperative six months and subsequent yearly follow-ups. The average follow-up lasted 2.5 years (median, 0.5–8 years). In all cases the BFMDRS scores were re-evaluated by a rater blinded to the treatment. Treatment responsiveness was defined as an at least 25% improvement on the BFMDRS scores. Non-parametric Mann–Whitney, McNemar and Kruskal–Wallis tests were applied to test statistical significance.

Results – Severity of dystonia improved from 31 to 10 points (median, 68% improvement, $p < 0.01$) in the primary dystonia group, whereas in secondary dystonia these changes were statistically insignificant (improvement from 40 to 31.5 points, 21.2%, $p > 0.05$). However, the health-related quality of life significantly improved in both groups (primary dystonia: 0.378 vs. 0.788 and secondary dystonia: 0.110 vs. 0.388, $p < 0.01$). Significantly more patients in the primary dystonia group responded to DBS treatment than those in the secondary dystonia group (83.3% vs. 37.5%, $p < 0.01$).

Conclusion – Our results are in accordance with previously published international findings demonstrating that DBS is a highly effective and long-lasting treatment option for primary dystonia. DBS is considerably less efficient in secondary dystonia; however, it still has a high impact on the quality of life presumably due to its pain-relieving effect.

Keywords: epilepsy, dystonia, deep brain stimulation, quality of life, pallidal stimulation

A mozgászavarok közül a dystoniák jelentik az egyik legkorlátozóbb betegcsoportot. A dystonia nem jól definiálható entitás, hanem szindróma, melyet akaratlan, fázisos mozgásformák vagy tartós izomkontrakcióhoz társuló kóros testtartás jellemez¹. Az etiológiától függően gyakran tremor, myoclonus, bradykinesia vagy spasticitas is észlelhető a dystoniás tünetek mellett. A mozgáskorlátozottság és a fájdalom jelentősen károsíthatja a beteg életvitelét, nemritkán intakt kognitív funkciók mellett. A kombinált gyógyszeres kezelés ellenére csak a betegek kis részében érhető el az életminőségben elfogadható mértékű javulás, ezért jelentett áttörést a különböző funkcionális idegsebészeti beavatkozások megjelenése².

A dystonia kezelésében egyre nagyobb teret nyernek a funkcionális idegsebészeti kezelések. Már az 1950-es évek során végeztek kisebb betegcsoportban thalamotomiát, azonban a nem megfelelő célpontválasztás és célzási technika miatt a kimenetel kérdéses volt³. A lényegi áttörést a basalis ganglionok patofiziológiájának pontosabb megismerése, a modern *in vivo* agyi képkészítés megjelenése, és a sztereotaxiás technika elterjedése hozta meg. Kezdetben a kórosan túlműködő területek roncsolását, ablációját végezték el. Már az 1960-as években az egyik svéd munkacsoport megfigyelte, hogy a posteroventralis pallidotomia (a globus pallidus belső szegmensének ablatiója) kedvező hatású a Parkinson-kór számos kardinális tünetére, beleértve az OFF-fázisú dystoniát is^{4, 5}. Munkásságuk a levodopa klinikai bevezetése mellett észrevétlen maradt egészen az 1990-es évekig, amíg *Laitinen* újra leírta a posteroventralis pallidotomia módszerét^{6, 7}. Ezzel párhuzamosan a pallidotomiával a dystonia kezelésében is jelentős sikereket értek el⁸⁻¹³.

Annak ellenére, hogy az elvégzett vizsgálatok és metaanalízisek a bilaterális pallidotomiát elfogadható hatékonyságú és mellékhatás-profilú eljárásnak írták le^{14, 15}, a közel 10-20%-os sikertelenségi arány^{16, 17} és a kétoldali műtétekkel járó nagy morbiditás (nyelészavar, dysarthria, paraesthesia és ataxia)¹⁸ jelentősen korlátozza az alkalmazhatóságát. Az ablatív műtétek kiváltására 1987 óta áll rendelkezésünkre a mély agyi stimuláció (deep brain stimulation, DBS)¹⁹. A módszer hatékonyságának

és biztonságosságának köszönhetően az 1990-es évek közepére a DBS már elsőként választandó eljárássá vált²⁰. Mivel nem okoz irreverzibilis károsodást, ezért a gyermekkori alkalmazása is előtérbe került.

A klinikai gyakorlatban jelenleg négy műtéti célpontot használhatunk a dystonia kezelésére:

- pallidális stimuláció [globus pallidus belső szegmense (GPi)];
- thalamicus stimuláció [n. ventralis oralis anterior et posterior thalami (Voa és Vop), illetve n. ventralis intermedius thalami (Vim)];
- subthalamicus mag (STN) stimulációja.

A dystonia neuromodulációs kezelése során a legtöbb tapasztalat a pallidális stimulációval gyűlt össze. Számos többcentumos²¹⁻²⁴, kontrollcsoportos, valamint egyéb prospektív vizsgálatban²⁵ bizonyították hatékonyságát.

A mély agyi stimuláció a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján 2001 óta elérhető társadalombiztosítási támogatás mellett; azóta közel 160 beteg esetében végeztünk már DBS-beültetést. Tanulmányunkban az elmúlt 10 év dystoniával kapcsolatos tapasztalatait foglaltuk össze.

Módszerek

BETEGEK

Részen retrospektíven, részben prospektíven vizsgáltuk a Pécsi Tudományegyetemen 40, egymást követő mélyagystimulátor-beültetésben részesülő dystoniás beteg (életkor: 43,7±17,7 év; nem: 22 férfi és 18 nő; betegségtartam: 16,1±9,3 év; etiológia: 24 primer és 16 szekunder dystonia; topográfia: 24 generalizált, 12 szegmentális és négy hemidystonia) műtéti eredményességét. A betegek részletes demográfiai adatait az **1. táblázatban** mutatjuk be.

Másodlagos dystonia miatt kezelt betegeink esetében születéskori agykárosodás (juvenile cerebral palsy, JCP; n=5), poststroke-dystonia (n=4), tardiv dystonia (n=2), Hallervoden-Spatz-betegség (neurodegeneration with brain iron accumulation, NBIA; n=2), myoclonus dystonia (n=1) és örökletes süketességgel járó dystonia (dystonia, deafness, optic neuropathy syndrome, DDON; n=1) szerepelt etio-

lógiaiként. Egyik betegünk esetében (23. számú, **1. táblázat**) a gyógyszerrezisztens cervicofacialis szegmentális dystonia háttérében az elvégzett agyi MR-vizsgálat agytörzsi cavernosus haemangiómát igazolt, ami esettanulmányok alapján oki tényezőként is felmerülhet (másodlagos dystonia)^{26–28}.

A műtéti célpont kiválasztása

A betegek túlnyomó többségénél propofolaltatásban mikroelektrodás regisztráció mellett két oldalra beültettük a pallidális stimulátort (Medtronic 3389-es elektróda), mivel a dystonia kezelésére vonatkozóan e célpont stimulációjának a hatékonyságáról áll rendelkezésünkre a legtöbb bizonyíték. Négy esetben a dystonia mellett klinikailag releváns mértékű tremor volt észlelhető (1., 2., 15., 37. számú betegek, **1. táblázat**). Esetükben a betegekkel történő konzultáció alapján döntöttünk a műtéti célpontok kiválasztásáról: Amennyiben döntően a dystonia okozott funkcionális károsodást, úgy a jelentős dystonia- és mérsékelt tremorcsökkentő hatású pallidális stimulációt választottuk. Amennyiben a tremor okozott a betegnek jelentősebb problémát, úgy a jelentős tremorcsökkentő, de feltehetőleg kisebb mértékű dystoniacsökkentő hatású thalamicus (Vim) stimuláció mellett döntöttünk (n=2). Poststroke hemidystonia esetében féloldali stimulációt alkalmaztunk (3., 5., 13., 20. számú betegek). Az egyik hemidystoniás (3. számú) betegünk esetében a patológiás laesio a teljes GPI területét érintette, ezért esetében kombinált jobb oldali STN és Voa-Vop stimuláció mellett döntöttünk. A többi másodlagos dystoniás betegünk esetében szintén kétoldali pallidális stimulációt alkalmaztunk. Egy felnőttkori generalizált, primer dystoniás (10. számú) betegünk esetében az idős életkor és az akkori szűkös anyagi lehetőségek miatt megfelelő kompromisszumnak tűnően jobb oldali pallidotomia történt és bal oldalra pallidális stimulátort ültettünk be.

A műtét előtti kivizsgálást és a műtéti metodikát korábbi közleményeinkben részletesen ismertettük^{2, 29}, ezért ennek bemutatásától most eltekintünk.

A stimulátor típusának kiválasztása

A betegek jelentős részében Kinetra típusú generátort ültettünk be, amely kétoldali stimulációt tesz lehetővé. Egy esetben azonban egyoldali stimulációra alkalmas Soletra készüléket alkalmaztunk (10. számú beteg). Amíg a Parkinson-kór kezelése során a Kinetra és Soletra készülékek élettartama átlagosan 5-6 év, addig a dystonia kezelése során rendszerint olyan stimulációs paramétereket használunk,

amelyek a beültetett stimulátor korai lemerüléséhez vezethetnek. 2008 óta elérhető az újratölthető Activa RC stimulátor, mely költséghatékony alternatívát jelent a dystonia kezelésében. Tíz beteg esetében alkalmaztunk Activa RC generátort, döntően azok esetében, akiknek a kognitív állapota lehetővé tette a megbízható, rendszeres újratöltés elvégzését.

VIZSGÁLATOK, MÉRÉSEK

A dystonia súlyosságát, a betegek életminőségét és a terápiás választ a nemzetközi ajánlásokon alapuló intézeti protokoll alapján értékeltük². A preoperatív állapotot maximum két héttel a műtét előtt rögzítettük, majd rendszeres időközönként (3–6 hónappal, 9–12 hónappal, illetve kettő, három, négy, öt, hat, hét és nyolc évvel) vizsgáltuk a betegeket a beavatkozás után. Bár törekedtünk a betegek rendszeres visszahívására, három beteg esetében csak részleges követésre volt lehetőségünk. Az értékeléskor a betegeket átlagosan 2,5 évig követtük: egy esetben nyolc évig, két esetben öt évig, hét esetben négy évig, kilenc esetben három évig, hat esetben két évig, 11 esetben egy évig, míg további négy esetben fél évig tartó követés állt rendelkezésünkre. Minden vizsgálat során protokoll szerint videofelvételre rögzítettük a betegek neurológiai státusát², majd felvettük az életminőséget és életvitelt mérő skálákat. A rendelkezésünkre álló adatok alapján azonban csak négyéves időtávlatig tudtunk érdemi statisztikai összehasonlítást végezni (n=10).

A dystonia súlyosságának megítélése

A dystonia súlyosságának meghatározására a Burke–Fahn–Marsden Dystonia Pontozó Skálát (Burke–Fahn–Marsden Dystonia Rating Scale, BFMDRS)³⁰ alkalmaztuk. A skálát úgy fejlesztették ki, hogy speciális protokoll alapján végzett videofelvétel alapján is értékelhető legyen. A BFMDRS 0–120 pont közötti értékkel, kilenc testrész tüneti-nek értékelésével határozza meg a dystonia klinikai súlyosságát. A dystonia súlyosságának objektív méréséhez minden betegünk esetében a digitalizált videofelvételek alapján újraértékeljük a BFMDRS-pontszámokat olyan módon, hogy az újraértékelés során a vizsgáló nem ismerte a vizsgálat jellegét (preoperatív vagy posztoperatív kontroll, illetve melyik kontrollvizsgálat során készült a felvétel).

Az életminőség vizsgálata

A betegek életminőségének meghatározására a mozgászavarok esetében gyakran alkalmazott^{31–36}

1. táblázat. A betegek demográfiai és klinikai adatai, illetve a műtétrel kapcsolatos információk bemutatása

Beteg	Kor	Nem	Dystonia jellemzése			Műtét ⁶	Készülék	Követés	BFMDRS	Terápiás válasz ⁷	
			Betegség-tartam (év)	Kezdet ¹	Topográfia ²	Etiológia ³	Tünet ⁴	Egyéb ⁵		EQ-5D	Tökéletes „egészség”
1	48	Nő	12	F	G	P	Mob	Trem	+		+
2	28	Férfi	25	Gy	G	Sec (MD)	Mob	Trem	+	+	+
3	48	Nő	11	F	Hemi	Sec (PS)	Fix	MR-L		+	
4	22	Férfi	21	Gy	G	Sec (JCP)	Mob		+	+	+
5	25	Nő	25	Gy	Hemi	Sec (PS)	Fix	MR-L	+	+	
6	26	Nő	18	Gy	G	P	Mob		+	+	+
7	22	Férfi	6	Gy	Seg	P	Mob		+	+	+
8	67	Nő	11	F	Seg	P	Mob		+	+	+
9	16	Nő	13	Gy	G	P	Mob		+	+	+
10	76	Férfi	15	F	G	P	Mob		+	+	+
11	61	Férfi	6	F	G	P	Fix		+	+	+
12	51	Férfi	18	F	G	Sec (JCP)	Fix				
13	49	Nő	9	F	Hemi	Sec (PS)	Fix	MR-L			
14	35	Férfi	34	Gy	G	Sec (JCP)	Fix	MR-L			
15	46	Férfi	32	Gy	G	P	Mob	Trem	+	+	+
16	50	Nő	10	F	G	P	Fix				
17	67	Férfi	12	F	G	P	Mob		+	+	+
18	36	Férfi	16	Gy	Seg	P	Mob		+	+	+
19	32	Nő	24	Gy	G	P	Mob		+	+	+
20	17	Nő	17	Gy	Hemi	Sec (PS)	Fix	MR-L			
21	62	Férfi	8	F	Seg	P	Mob		+	+	+
22	54	Nő	23	F	G	Sec (cov)	Mob	MR-L*	+	+	+
23	61	Férfi	5	F	Seg	P	Mob		+	+	+
24	28	Férfi	8	Gy	G	Sec (T)	Mob		+	+	+
25	19	Férfi	2	Gy	G	P	Fix		+	+	+
26	27	Nő	12	F	G	Sec (JCP)	Fix		+	+	+
27	51	Nő	48	F	G	P	Mob		+	+	+
28	68	Nő	12	F	Seg	Sec (T)	Mob		+	+	+
29	52	Nő	8	F	G	Sec (T)	Mob		+	+	+
30	44	Férfi	10	F	Seg	P	Mob		+	+	+
31	50	Férfi	11	F	Seg	P	Mob		+	+	+
32	19	Nő	18	Gy	G	Sec (NBIA)	Fix	MR-L			
33	25	Férfi	17	Gy	G	Sec (NBIA)	Mob	MR-L			
34	62	Nő	12	F	Seg	P	Fix		+	+	+
35	37	Férfi	18	Gy	G	P	Mob		+	+	+
36	33	Férfi	26	Gy	G	Sec (DDON)	Fix	MR-L	+	+	+
37	67	Férfi	11	F	G	P	Mob	Trem	+	+	+
38	74	Férfi	22	F	Seg	P	Mob		+	+	+
39	32	Férfi	31	Gy	Seg	Sec (JCP)	Mob		+	+	+
40	62	Nő	7	F	Seg	P	Mob				

Az életkort és betegségstartamot években adtuk meg.

¹Dystonia kezdete: Gy: gyermekkori/fiatalkori (≤ 20 év), F: felnőttkori (> 20 év).

²Topográfia: G: generalizált dystonia, Hemi: hemidystonia, Seg: szegmentális dystonia.

³Etiológia: P: primer, Sec: szekunder, Cav: agyfőrszi cavernoma mellett kialakult másodlagos dystonia, DDON: deafness-dystonia-optic neuropathy syndrome, JCP: juvenile cerebral palsy, MD: myoclonus dystonia, NBIA: neurodegeneration with brain iron accumulation, PS: poststroke-dystonia, T: tardív dystonia.

⁴Tünetek: Fix: döntően fix dystonia (többszörre skeletomuscularis deformitásokkal), Mob: döntően mobilis dystonia.

⁵Egyéb klinikai információ: MR-L: agyi MR-vizsgálaton a dystoniás tünetekért egyértelműen összefüggésbe okozható laesio detektálható, Trem: dystonia mellett tremor is észlelhető.

⁶Műtét típusa: A betegek túlnyomó többségében kétoldali műtét történt, kivéve öt betegnél, akiknél a „J” jelzés jobb oldali, míg a „B” bal oldali beavatkozásra utal. GPI: globus pallidus belső szegmensének stimulációja (pallidális stimuláció), STN = subthalamicus magstimuláció, Vim = n. ventralis intermedius thalami stimuláció (thalamicus stimuláció), Voa-Vop: n. orális anterior et posterior thalami stimuláció.

⁷A terápiás válasz definíciója a metodikai részben található. „+”: pozitív terápiás válasz az adott szempont szerint.

és magyar nyelven is validált EQ-5D skálát alkalmaztuk^{37, 38}, ami alapvetően két részből áll: Az EQ-5D első része az egészséggel kapcsolatos életminőség öt területét térképezi fel, a mozgékonytságot, az önellátást, a szokásos tevékenységek kivitelezését, a fájdalom vagy rossz közérzet jelenlétét, illetve a szorongás vagy lehangoltság mértékét. A válaszok alapján a betegek életminőségét $-0,520$ és $+1,000$ közötti pontszámmal jellemeztük (EQ-5D); az előbbi a lehetséges legrosszabb, míg az utóbbi a lehető legjobb életminőséget jelenti. A skála második része vizuális analóg skálát tartalmaz, amin a betegnek az egészségügyi állapotát kellett jellemeznie (EQ-VAS skála: $0-100\%$ értékkel, ahol 100% jelenti a tökéletes állapotot).

A terápiás válasz vizsgálata

A pallidális stimulációra adott terápiás választ négy egymástól eltérő módszerrel határoztuk meg.

1. A dystonia-pontozóskálák esetében eddig nem történt meg a klinikailag jelentős fokú változás mértékének a meghatározása. Ezért az eddig publikált mély agyi stimuláció hatékonyságát vizsgáló többcentrumos vizsgálatokban a dystonia-pontozóskálakon elért legalább 25% -os javulás esetén tekintették eredményesnek a beavatkozást^{21, 22}. Vizsgálatunkban meghatároztuk azoknak a számát, akik esetében a BFMDRS-en legalább 25% -os javulást észleltünk, ekkor tekintettük a pallidális stimulációt *eredményesnek a dystonia súlyossága szempontjából*.

2. Az általunk alkalmazott életminőség-pontozóskála (EQ-5D) esetében ismert az a mérték, aminek az elérése már a betegek életminősége szempontjából egyértelmű javulást jelez³⁹. *Életminőség szempontjából* akkor tekintettük a pallidális stimulációt hatékonynak, ha az EQ-5D skálán legalább $0,074$ pontos javulás következett be.

3. Emellett kiszámoltuk azoknak az arányát is, akik esetében a műtétet követően *tökéletes (EQ-5D=1) egészségi állapot* alakult ki.

4. A műtét hatékonyság átfogó felmérésére a *Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)* skálát is alkalmaztuk⁴⁰. A CGI-I alapján akkor tekintettük a kezelést hatékonynak, ha a posztoperatív CGI-I-pontszám háromnál kisebb volt.

A tremor mértékének meghatározása

Négy betegünk esetében klinikailag jelentős fokú tremor is párosult a dystoniához. A tremor mértékét a Fahn–Tolosa–Marin Tremor Pontozó Skála (FTMTRS) alkalmazásával határoztuk meg⁴¹, melyet speciális protokoll alapján szintén videofelvételre rögzítettünk és utólagosan újarártékelünk.

A statisztikai számításokat az IBM SPSS szoftvercsomag 19-es verziója segítségével végeztük el (SPSS Inc, Chicago, IL). A statisztikai szignifikancia szintjét 0,05-nak határoztuk meg. Mivel a legtöbb vizsgált paraméter nem követte a normáloszlást, ezért nem parametrikus módszereket használtunk: Mann–Whitney-próbával hasonlítottuk össze a kiindulási demográfiai adatokat, Kruskal–Wallis-teszt segítségével ítéltük meg a stimuláció mellett a dystoniapontozó- és az életminőséget mérő skálák pontértékeiben bekövetkező változásokat. McNemar-teszt alkalmazásával vizsgáltuk a dichotom változóknak (például primer vs. szekunder dystoniában észlelt terápiás válaszokban) bekövetkező változásokat, miközben a vizsgált változók közötti korreláció meghatározására a Kendall-féle τ -próbát használtuk.

Eredmények

A KIINDULÁSI ÁLLAPOT ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A primer és szekunder dystoniás betegek preoperatív adatainak összehasonlítása során számos szignifikáns eltérést észleltünk: A szekunder dystoniás csoportban a dystonia fiatalabb életkorban jelent meg (34,4 vs. 51,6 év), gyakrabban észleltünk fix tüneteket (56,2% vs. 16,7%) és hemidystoniát (25% vs. 0%), illetve ennek megfelelően a kiindulási BFMDRS- (40 vs. 31 pont), EQ-5D- (0,110 vs. 0,378) és EQ-VAS- (30 vs. 45) értékek is jelentősen rosszabbak voltak ($p < 0,05$). Azonban a betegségteramban, a tremor jelenlétében, valamint a szegmentális vs. generalizált topográfiai megjelenés gyakoriságában nem sikerült különbségeket kimutatnunk a két csoport között.

A DYSTONIA SÚLYOSSÁGA

Primer dystonia esetében a dystonia súlyossága statisztikailag szignifikáns mértékben javult a kiindulási (31,0 pont, medián) értékhez képest: Fél évvel a műtét után a BFMDRS 9,0 pontra csökkent (70,9%-os javulás a műtét előtti állapothoz viszonyítva, $p < 0,01$). Annak ellenére, hogy a fél éves kontrollállapothoz képest az egy éves követéskor kisfokú, de nem szignifikáns mértékű rosszabbodást észleltünk, a kiindulási állapothoz mért javulás tartósnak bizonyult: A BFMDRS-értékek az egy éves követéskor 10,0 pont (68,2% javulás), a két éves kontroll alkalmával 15,5 pont (50,0%-os javulás), a három éves követéskor 10,25 pont (66,9%-os javulás), míg a

négy éves kontroll idején 13,5 pont (57,1%-os javulás) voltak (**1. ábra**).

A szekunder dystonia esetében észlelt változások kisebb mértékűnek bizonyultak és csoportszinten nem bizonyultak szignifikánsnak a preoperatív állapothoz képest. A 40,0 pontos kiindulási BFMDRS-értékről a dystonia súlyossága 25,5, 31,5, 35,0, 31,0 és 35,0 pontra mérséklődött a követések során ($p > 0,05$) (**1. ábra**). A szekunder dystonia esetében mért súlyosság minden vizsgálati időpontban szignifikánsan rosszabb volt a primer dystoniás csoporthoz viszonyítva.

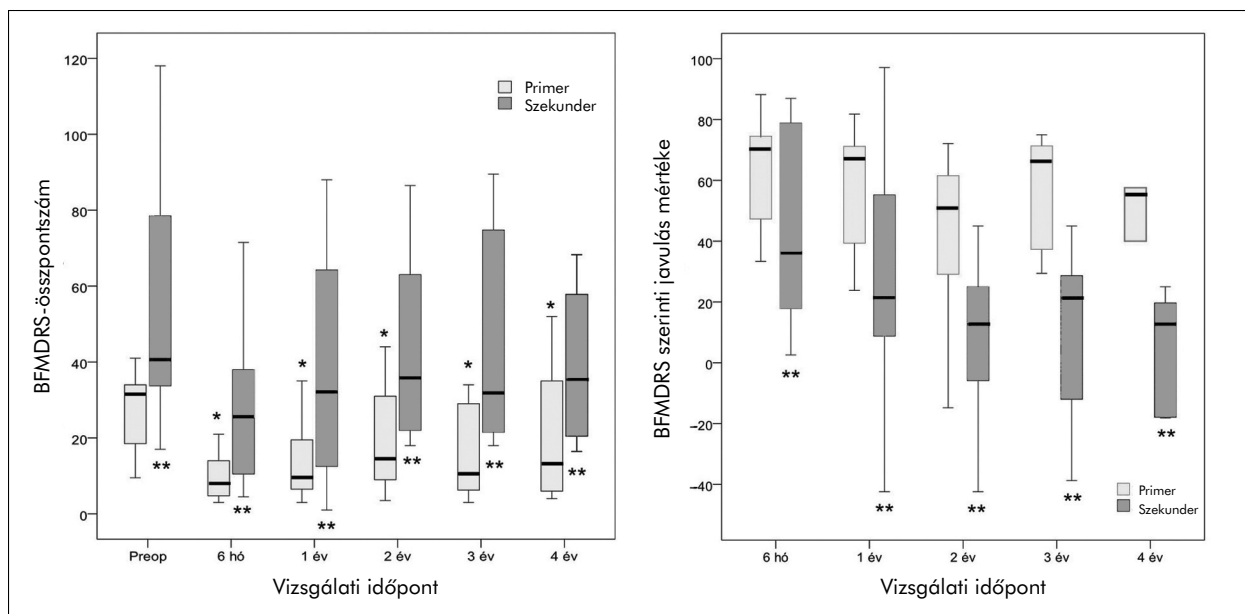
Szekunder dystoniák közül a tardiv dystoniában ($n=2$), myoclonus dystoniában és örökletes süket-séggel és opticus neuropathiával társuló dystoniában szenvedő betegeink esetében észleltünk klinikailag jelentős fokú (82%-os, 62,5% és 51,3%-os) tüneti javulást. Azonban a többi szekunder etiológia esetében csak klinikailag nem jelentős fokú (<25%-os) változást észleltünk (JCP: 18,5%, poststroke-dystonia: 5,2%, NBIA: 13,5%). A JCP-s betegcsoporton belül az MR-laesio nélküli esetekben a javulás mértéke tendenciózusabban jobbnak bizonyult (21,1%), mint MR-laesióval járó JCP esetén (4,8%). A kis betegszám miatt a különböző szekunder etiológiák esetében alcsoportszinten nem alkalmaztunk statisztikai próbákat.

Amíg a műtét előtt a betegek 80,0%-a részesült gyógyszeres (antikolinerg, benzodiazepin, izomrelaxáns, botulinum toxin) kezelésben, addig ez az arány a követési időszak végére 40%-ra mérséklődött.

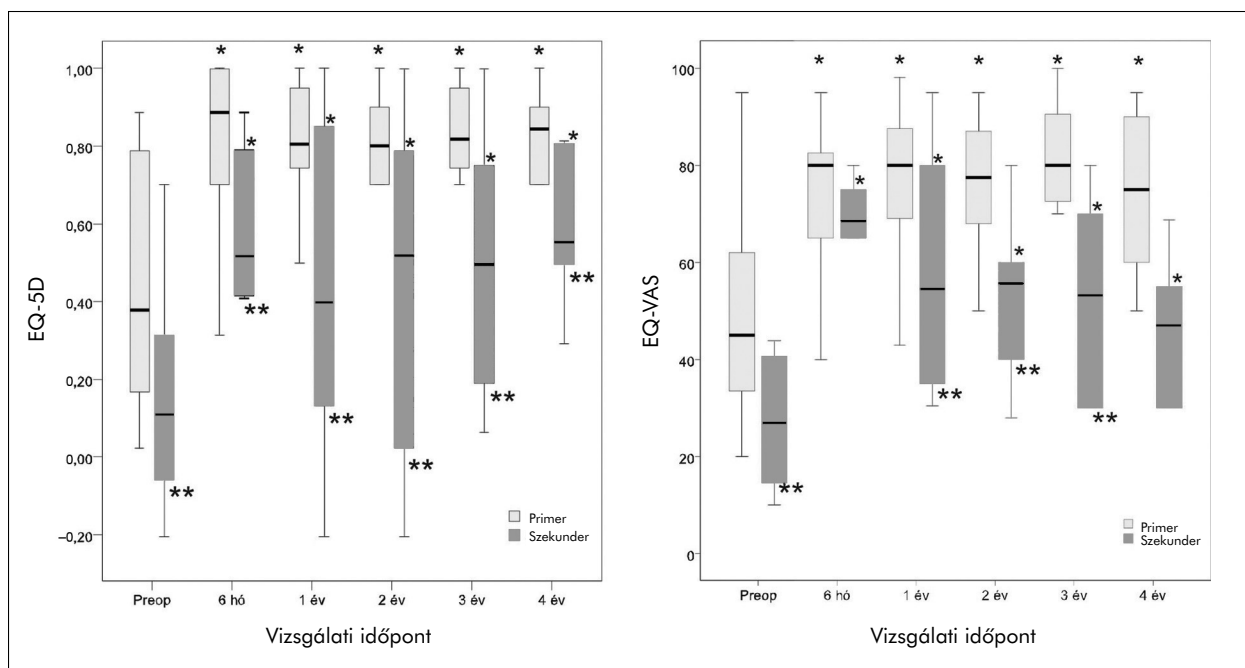
ÉLETMINŐSÉG

Primer dystonia esetében az egészséggel kapcsolatos életminőség (EQ-5D-pontszám) a kiindulási 0,378 pontról (0,110–0,788 medián-, valamint 25–75 percentilisértékek) szignifikánsan javult fél évvel a műtétet követően (0,880 pont, 0,701–0,999, $p < 0,001$). Ez a javulás tartósnak bizonyult a statisztikai próbák elvégzését lehetővé tevő követési időszak végéig (négy évig). Szekunder dystonia esetében szintén statisztikailag szignifikáns javulást észleltünk a kiindulási értékhez képest (0,110-ről 0,515-re, medián), amely a követési időszakban szintén tartósnak bizonyult ($p < 0,01$). A kiindulási és az összes követési időszakban az EQ-5D-értékek szignifikánsan magasabbak voltak a primer dystoniás betegeink esetében a szekunder dystoniás csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$) (**2. ábra**).

Az egészséget reprezentáló EQ-VAS-érték primer dystonia esetében szintén tartós javulást mutatott a kiindulási értékhez képest (preoperatív 45 pontról az első év végére 80 pontra emelkedett,



1. ábra. A dystonia súlyossága (BFMDRS-pontszám), illetve a preoperatív állapothoz képes történő változás mértéke százalékban kifejezve primer dystoniában (világosszürke színnel jelölve) és szekunder dystoniában (sötétszürke színnel jelölve). A 100%-os érték felel meg a preoperatív állapot BFMDRS által mért súlyosságának. A boxplot grafikonokon a medián értéket vastag fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentilis értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja. *-gal jelöltük, ha a műtét előtti preoperatív értékhez képes statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) változás következett be, és **-gal, ha az adott vizsgálati időpontban a primer és szekunder dystoniás betegek eredményei között is szignifikáns különbség volt észlelhető



2. ábra. Az egészséggel kapcsolatos életminőséget mérő EQ-5D és EQ-VAS pontszámváltozás áttekintése primer dystoniában (világosszürke színnel jelölve) és szekunder dystoniában (sötétszürke színnel jelölve). A boxplot grafikonokon a medián értéket vastag fekete vonal jelöli, miközben a 25. és 75. percentilis értékeket a téglalap alsó és felső éle reprezentálja. *-gal jelöltük, ha a műtét előtti preoperatív értékhez képes statisztikailag szignifikáns ($p < 0,05$) változás következett be, és **-gal, ha az adott vizsgálati időpontban a primer és szekunder dystoniás betegek eredményei között is szignifikáns különbség volt észlelhető

medián, $p < 0,01$). Szekunder dystoniában a primer dystoniához képest kisebb mértékű, de a kiindulási értékhez képest szintén szignifikáns mértékű és tartós javulás volt észlelhető (30 pontról 54 pontra, medián, $p < 0,05$) (**2. ábra**).

A TERÁPIÁS VÁLASZ MEGHATÁROZÁSA

A dystonia súlyossága szempontjából akkor tekintettük a stimulációt hatásosnak, ha a BFMDRS-en legalább 25%-os javulás volt detektálható. Primer dystonia esetében az esetek 83,3%-ában (21/24), míg szekunder dystonia esetében már csak 37,5%-ában (6/16) (**1. táblázat**) tekintettük hatásosnak a DBS-kezelést. A szekunder csoportban a tardiv dystoniás, a myoclonusdystoniás, DDON és az MR-laesióval nem járó JCP-s betegek esetében tűnt hatékonynak a DBS-kezelés.

A CGI-I-skálán észlelt terápiás válasz (CGI-I-pontszám < 3) kiválóan korrelált a BFMDRS-en elért eredménnyel (Kendall-féle $\tau = 0,760$, $p < 0,001$). A primer és szekunder dystoniákban észlelt terápiás válasz nagysága a McNemar-teszt alapján szignifikáns mértékben különbözött ($p < 0,01$).

Az EQ-5D-pontszámon elért javulás alapján primer dystonia esetén a betegek 70,8%-ában, míg szekunder dystonia esetén a betegek 50,0%-ában detektáltunk olyan mértékű javulást, ami a betegek egészségével kapcsolatos életminőség szempontjából klinikailag relevánsnak tekinthető. Négy beteg esetében (három primer és egy tardiv dystoniás beteg esetében) az EQ-5D-skálán „tökéletes egészségi állapotot” értünk el. Az életminőség (EQ-5D) alapján meghatározott terápiás válasz esetében szintén statisztikailag szignifikáns különbség volt kimutatható a primer és szekunder dystoniás betegek között ($p < 0,05$) (**1. táblázat**).

KLINIKAI PROGNOZTIKAI FAKTOROK VIZSGÁLATA

A dystonia etiológiáján (primer vs. szekunder) túl egyéb klinikai tényezők hatását is vizsgáltuk a műtéti kimenetelre. Primer dystonia esetében a gyermekkori és felnőttkori megjelenési formák kimeneteletét hasonlítottuk össze, azonban statisztikailag szignifikáns különbséget egyik változó esetében sem sikerült kimutatnunk. Primer dystonia esetében a mobilis és a fix tüneteket mutató alcsoport összevetésével sem sikerült szignifikáns eltérést kimutatnunk.

A TREMOR MÉRTÉKÉNEK VÁLTOZÁSA

Mind a négy dystoniás tremoros betegünk esetében jelentős tremorcsökkentést értünk el, átlagosan 34,5

pontról 9,7 pontra mérséklődött az FTMTRS alapján ($p < 0,001$).

MELLÉKHATÁSOK

A vizsgált beteganyagban nem észleltünk intraoperatív szövödményt (például intracranialis vérzést, elektródamalposíciót, intraoperatív fertőzést). Egy betegünk esetében több hónappal a műtét után a subclavicularisan beültetett stimulátor körül seroma alakult ki. Három beteg számolt be az intracranialisan beültetett elektróda és a subclavicularis stimulátor közötti összekötő kábel okozta diszkomfortérzésről, ami azonban nem igényelt terápiás beavatkozást.

Huszonkét beteg esetében bizonyos stimulációs paraméterek alkalmazásával foszfének (felvillanás-észlelések) voltak kiválthatók, melyek pozitív prognosztikai jelként értelmezhetők és a paraméterek megváltoztatásával teljesen megszüntethetők voltak. Stimulációfüggő mellékhatásként két esetben észleltük kisfokú bradykinesia kialakulását^{42, 43}, melynek a mértéke a stimulációs paraméterek változtatásával szintén csökkenthető volt.

Több esetben szembesültünk azzal a problémával, hogy a korábban munkaképtelen betegek munkaképessé váltak és ezt a megváltozott állapotot a család és a beteg csak nagyon nehezen tudta feldolgozni. Így fordulhatott elő, hogy az akár 70%-nál nagyobb javulást mutató betegek egy részében főleg a pszichés problémák (úgy mint depresszió, szorongás) felerősödése miatt az életminőség-beli (EQ-5D pontszámában mért) javulás nem érte el a klinikailag releváns mértéket. Egy esetben klinikailag egyértelműen pszichogénnek tartható kéztremor jelent meg a hat hónapos kontroll során annak ellenére, hogy a dystoniás tünetek jelentős (>50%-os) regressziót mutattak.

Megbeszélés

A DYSTONIA SÚLYOSSÁGA

A bilaterális GPi DBS primer dystoniákra kifejtett hatását számos többcentrumos vizsgálatban is igazolták. 2005-ben publikálták a *Marie Vidailhet* által vezetett francia multicentrikus vizsgálat eredményeit 22 primer dystoniás beteg adataival²². Beválasztási kritériumok között szerepelt a szekunder etiológiák kizárása, a dystoniától eltekintve negatív neurológiai státus, a normális koponya-MRI-lelet, a pszichiátriai tünetek hiánya, a Mini Mentál vizsgálaton (MMSE) legalább 24 pont elérése és a gyógyszeres kezelés ellenére is jelentős fokú funkcionális

korlátozottság jelenléte. A betegek státusát standardizált protokoll szerint videóra rögzítették; a preoperatív állapotot a három, hat, és 12 hónapos posztoperatív állapottal hasonlították össze független vizsgálók a videofelvételek alapján. A 22 beválasztott beteg közül 14 esetében észleltek több mint 50%-os javulást a BFMDRS értékében, míg négy esetben a kiindulási értékhez képest minimális (<25%-os) javulást vagy esetleg romlást detektáltak. Mind a két, romlást mutató beteg esetében fixált, tónusos dystoniás tünetek uralták a klinikai képet. Összességében egy évvel a műtét után 51%-kal csökkent a dystonia súlyossága (BFMDRS). A vizsgálat a depresszió mértékében (Beck) és a kognitív funkciókban (MMSE) nem mutatott szignifikáns változást.

A francia vizsgálat egyik legnagyobb hiányossága, hogy önkontrollos vizsgálat, nem veszi számításba a placeboeffektust, ami a sztereotaxiás műtéti beavatkozásnál igencsak jelentős mértékű lehet. Ezt a kérdést tisztázza a *Kupsch* által vezetett német-osztrák–norvég központokban végzett többcentrumos vizsgálat²¹. Negyven primer szegmentális vagy generalizált dystoniás beteget soroltak be véletlenszerűen. A stimuláló elektródát mind a 40 esetben a GPi-be ültették be, azonban csak 20 esetben kapcsolták be azonnal a stimulációt, a maradék 20 esetben pszeudostimulációt végeztek három hónapig (véletlen besorolásos fázis). A primer végpont a három hónapos státus különbsége volt a két csoport között. Ezt követően nyílt fázisúvá vált a vizsgálat, meghatározták a betegek állapotát hat hónapos valódi stimulációt követően.

A vizsgálat kizárási kritériumai között szerepelt az öt évnél rövidebb betegségtartam, a szekunder etiológia, a korábban elvégzett agysebészeti beavatkozás, a dementia (<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” belgyógyászati vagy pszichiátriai állapot, illetve betegség jelenléte.

A véletlen besorolásos, három hónapos vizsgálat során kiderült, hogy a stimulációban részesülők közül 15 esetében volt >25% javulás észlelhető a BFMDRS-en, míg a pszeudostimulációs csoportban csak három esetben volt észlelhető tüneti javulás. A két csoportot tekintve a javulás 39,3% vs. 4,2% ($p < 0,001$) volt, azaz a stimuláció a placebostimulációval szemben is hatékony kezelésnek bizonyult.

Hat hónapos nyílt fázisú vizsgálat határozta meg a műtét eredményességét: akkor tekintették eredményesnek a beavatkozást, ha több mint 25%-os javulást észleltek a BFMDRS-en. A beszéd és nyelés kivételével minden vizsgált dystoniás tünet,

illetve az életvitelt pontozó skálák is szignifikáns javulást mutattak a kiindulási állapothoz képest. A nyílt fázist 36 beteg fejezte be, közülük 18 esetben észleltek 50%-nál nagyobb, öt esetben 75%-nál nagyobb mértékű javulást. Hat esetben (közülük egy DYT-1-pozitív volt) megfelelő elektródalokalizáció ellenére sem jelentkezett érdemi javulás. Összességében a hat hónapos stimulációt követően a klinikai tünetek (BFMDRS) 46%-kal, a fájdalom 48%-kal, a depresszió mértéke 31%-kal²¹ és az életminőség 30%-kal javult⁴⁴.

A 2010-ben ismertetett spanyol többcentrumos vizsgálat eredménye⁴⁵ szintén megerősítette, hogy a kétoldali pallidális stimuláció nem minden esetben képes produkálni az elvárt hatékonyságot: A 12 hónapig tartó vizsgálatot befejező 22 beteg közül öt esetben nem észleltek érdemi klinikai javulást (<25% a BFMDRS-en).

Mivel a mély agyi stimulációs kezelés nem oki, hanem tüneti kezelés, felmerül a kérdés, hogy évekkel a műtétet követően a stimuláció hatékonysága a betegség progressziójával párhuzamosan csökkenhet⁴⁶. Azonban több tanulmányban a stimuláció tartós hatásáról számoltak be akár 8-10 évvel az elektróda beültetését követően is⁴⁷⁻⁵⁰.

Eredményeink a nemzetközileg elvárható mértékű javulást meghaladó eredményt mutattak primer dystonia esetében. Csupán a betegeink 12,5%-ában észleltünk 25%-nál kisebb mértékű javulást. Vizsgálataink során a fél éves kontrollhoz képest kisfokú, de nem szignifikáns mértékű romlást detektáltunk a BFMDRS-értékekben, azonban a műtéti hatékonyság négyéves távlatban is stabilnak volt mondható.

AZ ETIOLÓGIA SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA

Fontos hangsúlyozni, hogy a dystoniák esetében nem létezik olyan preoperatív teszt, ami egyértelműen képes lenne a műtéti eredményesség előrejelzésére. A multicentrikus vizsgálatok adatai szerint a bilaterális stimuláció csak a betegek 70-80%-ában hatásos, tehát a primer dystoniások közel 20-30%-ában a megfelelő elektródapozíció ellenére sem detektálható >25%-os javulás a pontozóskálák szerint²¹⁻²⁴. Azonban számos olyan tényezőt ismerünk, melyek indirekt módon utalhatnak a műtéti kimenetelre.

A legfontosabb prognosztikai faktor a dystoniás tünetek háttérében meghúzódó *etiológia*. Már a kezdeti esettanulmányokban kimutatták, hogy a mély agyi stimuláció primer dystoniák esetében látványosan jobb eredmény elérésére képes, mint szekunder dystoniákban⁵¹⁻⁵⁴. A szekunder dystoniás csoportban akkor észleltünk tendenciózusan jelen-

tősebb mértékű javulást, ha az agyi MR-vizsgálat nem utalt strukturális károsodásra, úgymint a tardív vagy myoclonusdystoniás betegek és a JCP-s betegcsoport egy része esetében. Irodalmi adatok is kiemelik a szekunder dystoniák közül a tardív dystonia^{55, 56} és a strukturális laesióval nem járó JCP csoportját⁵⁷, mint a DBS-kezelésre viszonylag jól reagáló alcsoportot. Annak ellenére, hogy szekunder dystoniás betegek 62,5%-ában nem észleltünk 25%-nál nagyobb javulást a dystonia súlyosságában, a betegek felében klinikailag jelentős mértékben sikerült javítani az életminőséget. Feltételezéseink szerint ennek a jelenségnek a magyarázata a DBS-kezelés fájdalomcsillapító hatásában keresendő.

EGYÉB PROGNOZTIKAI FAKTOROK JELENTŐSÉGE

Régebbi vizsgálati eredmények szerint a *DYT-1* génhiba által kiváltott primer dystonia műtéti eredményessége valószínűleg jobb, mint a nem *DYT-1*-pozitív primer dystoniáké^{21, 23, 58–60}. Azonban az újabb⁶¹ és a többcentrumos vizsgálatok^{21, 22} eredményei már nem tudták igazolni a *DYT-1* génhiba jelenlétének pozitív prognosztikai szerepét.

Isaias és munkatársai⁶¹ 39, primer dystoniában szenvedő beteg esetében kimutatták, hogy a *betegségtartam* szintén jelentős mértékben befolyásolja a műtéti kimenetelt. *Coubes* és munkatársai 31 beteg eredményességének analizálásából arra a következtetésre jutottak, hogy a gyermekkorban elvégzett műtétek hosszú távon eredményesebbek az idősebb életkorban elvégzett beavatkozásoknál²³.

Mivel a *skeletomuscularis deformitások jelenléte* kedvezőtlenül befolyásolja a műtéti prognózist⁶¹, ezért még a maradandó deformitások kialakulása előtt, a betegség korai szakaszában célszerű a stimulátor beültetése.

A többcentrumos vizsgálatok eredményei arra is rámutattak, hogy azok esetében várható jelentősebb mértékű javulás, akiknél „*mobilis*” dystonia észlelhető²², míg a fixált, tónusos dystoniák esetében a stimuláció kevésbé hatékonyan javítja a tüneteket²². Valószínűleg ezzel függ össze, hogy amennyiben a felületes EMG-regisztrátumon dominálón *bursting aktivitás* észlelhető, gyorsabb és nagyobb mértékű javulás várható a stimulációtól^{62, 63}.

DYT-1-pozitív primer dystoniás betegek esetében gyakran észlelhetők *T2/FLAIR szekvencián hiperintenz* területek, amelyek jelenléte korrelál a betegségtartammal. Ez a stimulátor beültetését nem kontraindikálja, de az ilyen MR-abnormalitások jelenlétékor a műtéti kimenetel rosszabb⁶⁴.

A viszonylag kis betegszám és a nagyfokú heterogenitás miatt az etiológián kívül egyéb prognosz-

tikai faktor hatását nem állt módunkban vizsgálni. Eredményeink alapján, ha fix tünetek vannak jelen, illetve az agyi MR-vizsgálaton definitív abnormalitás ábrázolódott, akkor a műtéti kimenetel tendenciózan rosszabb volt, mint akkor, ha mobilis dystonia volt észlelhető negatív agyi MRI mellett. Azonban a szekunder és a primer betegcsoport összehasonlításakor az életkor, a dystonia megjelenése is jelentősen különbözött a műtét előtt is, ezért beteganyagunk alapján nem tudunk érdemben nyilatkozni ezeknek a prognosztikai faktoroknak a független hatásairól.

A GYERMEKKORI DBS-KEZELÉS SZÜKSÉGESSÉGE

Hétévesnél idősebb gyermekek esetében dystonia indikációjával 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 elektroda helyzetének korrekciójára. Lehetőleg minél korábban kell elvégezni a műtétet, hogy a következő szociális izolációt és ortopédiai szövődeményeket (például ízületi deformitásokat) megelőzhessük^{23, 24, 65–67}. Beteganyagunkban is észleltünk olyan eseteket, amikor a korai gyermekkorban kifejlődött súlyos generalizált dystonia 2. vagy 3. évtizedben történő DBS-kezelése mellett kialakult drámai tüneti javulás nem párosult az életminőség hasonlóan jelentős fokú javulásával. A jelenség hátterében a korai fejlődés során bekövetkezett szociális izoláció, az érzelmi és értelmi fejlődés megrekedése állt.

Összefoglalás

A mély agyi stimuláció funkcionális gátláson alapuló, korszerű és biztonságos eljárás, ami képes a gyógyszeresen nem, vagy alig kezelhető dystonia tüneteinek a mérséklésére. A módszer a primer dystoniák kezelésében jelent áttörést, azonban a szekunder dystoniák esetében is jelentős életminőség-beli javulás érhető el. A stimuláció már hétéves kortól alkalmazható a szekunder ortopédiai deformitások és a szociokulturális izoláció minimalizálására.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

K. N. és J. J. munkáját a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Ösztöndíja segítette. A vizsgálat kivitelezését a Magyar Neuroimaging Alapítvány és a Nemzeti Fejlesztési Ügynökség INNODIAG „Látható fájdalom” pályázata is támogatta.

IRODALOM

1. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5(10):864-72.
2. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, et al. Mély agyi stimuláció - a dystonia kezelésének egy új perspektívája. *Gyermekeorvos Továbbképzés* 2008;7(Suppl A):1-20.
3. Krack P, Vercueil L. Review of the functional surgical treatment of dystonia. *Eur J Neurol* 2001;8(5):389-99.
4. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1960;35:358-77.
5. Gross CE, Boraud T, Guehl D, Bioulac B, Bezard E. From experimentation to the surgical treatment of Parkinson's disease: prelude or suite in basal ganglia research? *Prog Neurobiol* 1999;59(5):509-32.
6. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76(1):53-61.
7. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 1992;58(1-4):14-21.
8. Bertrand C, Molina-Negro P, Martinez SN. Combined stereotactic and peripheral surgical approach for spasmodic torticollis. *Appl Neurophysiol* 1978;41(1-4):122-33.
9. Alkhani A, Bohllega S. Unilateral pallidotomy for hemidystonia. *Mov Disord* 2006;21(6):852-5.
10. Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S. Simultaneous bilateral pallidotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. *Pediatr Neurol* 1996;14(2):145-8.
11. Teive HA, Sa DS, Grande CV, Antoniuk A, Werneck LC. Bilateral pallidotomy for generalized dystonia. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(2-B):353-7.
12. Lozano AM, Kumar R, Gross RE, et al. Globus pallidus internus pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1997;12(6):865-70.
13. Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1998;13(4):693-8.
14. Imer M, Ozeren B, Karadereler S, et al. Destructive stereotactic surgery for treatment of dystonia. *Surg Neurol* 2005;64 Suppl 2:S89-94; discussion S94-95.
15. Lin JJ, Lin GY, Shih C, Lin SZ, Chang DC, Lee CC. Benefit of bilateral pallidotomy in the treatment of generalized dystonia. Case report. *J Neurosurg* 1999;90(5):974-6.
16. Kovacs N, Balas I, Illes Z, et al. Uniform qualitative electrophysiological changes in postoperative rest tremor. *Mov Disord* 2006;21(3):318-24.
17. Kovács N, Balás I, Illés Z, Kellényi L, Nagy F. Tremorometria szerepe az ablatív műtétek eredményességének előrejelzésében. *Ideggyogy Sz* 2006;59(11-12):438-40.
18. Lohr 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.
19. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50(1-6):344-6.
20. 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):403-6.
21. Kupsch A, Benecke R, Muller J, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355(19):1978-90.
22. 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):459-67.
23. 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):189-94.
24. 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):52-5.
25. 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):1314-9.
26. Seet RC, Lim EC. Symptomatic segmental dystonia from a cavernous angioma in the centrum semiovale. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(1):65-7.
27. LeDoux MS, Lorden JF. Focal dystonia secondary to cavernous angioma of the basal ganglia: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1993;32(6):1056.
28. Agrawal A, Cincu R, Joharapurkar SR, Bhake A, Hiwale KM. Hemorrhage in brain stem cavernoma presenting with torticollis. *Pediatr Neurosurg* 2009;45(1):49-52.
29. Kovács N, Balás I, Llumiguano C, et al. Mély agyi stimuláció: egy új perspektíva a mozgászavarok kezelésében. *Lege Artis Medicinae* 2009;19(2):119-26.
30. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C, Friedman J. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 1985;35(1):73-7.
31. Cheung YB, Tan LC, Lau PN, Au WL, Luo N. Mapping the eight-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) to the EQ-5D utility index. *Qual Life Res* 2008;17(9):1173-81.
32. Luo N, Low S, Lau PN, Au WL, Tan LC. Is EQ-5D a valid quality of life instrument in patients with Parkinson's disease? A study in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38(6):521-8.
33. Luo N, Ng WY, Lau PN, Au WL, Tan LC. Responsiveness of the EQ-5D and 8-item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) in a 4-year follow-up study. *Qual Life Res* 2010;19(4):565-9.
34. Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D - a generic quality of life measure-is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):67-73.
35. Klivenyi P, Vecsei L. The use of Stalevo in Hungary for patients with Parkinson disease and its effect on the quality of life. *Ideggyogy Sz* 2008;61(1-2):42-8.
36. Bokor M, Szentesi A. The effect of Stalevo-dosing on quality of life of Parkinsonian patients with wearing-off. *Ideggyogy Sz* 2010;63(7-8):247-51.
37. Szende A, Nemeth R. Health-related quality of life of the Hungarian population. *Orv Hetil* 2003;144(34):1667-74.
38. Szende A, Williams A. Measuring self-reported population health: An international perspective based on EQ-5D: Springmed Publishing Ltd, 2004.
39. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Qual Life Res* 2005;14(6):1523-32.
40. Ellis TM, Foote KD, Fernandez HH, et al. Reoperation for suboptimal outcomes after deep brain stimulation surgery. *Neurosurgery* 2008;63(4):754-760; discussion 760-1.
41. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, Wu SC, Hulihan J. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord* 2007;22(6):833-8.
42. Berman BD, Starr PA, Marks WJ, Jr., Ostrem JL. Induction

- of bradykinesia with pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009;87(1):37-44.
43. Schrader C, Capelle HH, Kinfe TM, et al. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology* 2011;77(5):483-8.
 44. 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):131-4.
 45. Valldeoriola F, Regidor I, Mínguez-Castellanos A, et al. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(1):65-9.
 46. Cersosimo MG, Raina GB, Piedimonte F, Antico J, Graff P, Micheli FE. Pallidal surgery for the treatment of primary generalized dystonia: long-term follow-up. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110(2):145-50.
 47. 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):223-9.
 48. Sobstyl M, Zabek M, Koziara H, Dzierzecki S. 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):50-4.
 49. 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):881-4.
 50. Isaías IU, Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol* 2009;66(4):465-70.
 51. Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, Ge M, Ma Y. Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2006;119(24):2069-74.
 52. Alterman RL, Snyder BJ. Deep brain stimulation for torsion dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97(Pt 2):191-9.
 53. Lee JY, Deogaonkar M, Rezai A. Deep brain stimulation of globus pallidus internus for dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13(5):261-5.
 54. 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* 2004;54(3):613-9; discussion 619-21.
 55. Gruber D, Trottenberg T, Kivi A, et al. Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia. *Neurology* 2009;73(1):53-8.
 56. Trottenberg T, Volkmann J, Deuschl G, et al. Treatment of severe tardive dystonia with pallidal deep brain stimulation. *Neurology* 2005;64(2):344-46.
 57. Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2009;8(8):709-17.
 58. 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-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006;13(5):433-44.
 59. 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):153-8.
 60. Krause M, Fogel W, Kloss M, Rasche D, Volkmann J, Trönnier V. Pallidal stimulation for dystonia. *Neurosurgery* 2004;55(6):1361-1368; discussion 1368-70.
 61. 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):1895-902.
 62. 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):738-46.
 63. 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.
 64. Gavarini S, Vayssiere N, Delort P, et al. Stereotactic MRI in dyt1 dystonia: focal signal abnormalities in the basal ganglia do not contraindicate deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2008;86(4):245-52.
 65. Hinson VK, Goetz CG. Torsion dystonia in children. *Curr Treat Options Neurol* 2003;5(4):291-7.
 66. 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):708-11.
 67. Alterman RL, Tagliati M. Deep brain stimulation for torsion dystonia in children. *Childs Nerv Syst* 2007;23(9):1033-40.