

Neurokirurgisk behandling af dystoni

Aske Høck¹, Bo Jespersen², Alfred Peter Born³ & Annemette Løkkegaard¹

STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
2) Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet
3) BørneUngeklivnikken, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2019;181:V06180404

Moderne neurokirurgisk behandling af bevægeforstyrrelser startede i Grenoble i 1987 [1] med *deep brain stimulation* (DBS) mod tremor. Siden er der på verdensplan opereret mere end 100.000 patienter med bevægeforstyrrelser og i særdeleshed Parkinsons sygdom. De første resultater af DBS hos en patient med dystoni blev publiceret i 1999, og det første større prospektive studie blev publiceret i 2004 [2]. DBS er højfrekvent stimulation, der menes at bryde patologiske oscillationer i basalganglienetværket, hvorved output og dermed motorikken normaliseres. I dag anvendes DBS i Danmark til behandling af Parkinsons sygdom, tremor og dystoni.

Dystoni er en bevægeforstyrrelse, der er karakteriseret ved ufrivillige muskelkontraktioner, hvilket resulterer i vridende bevægelser og abnorme stillinger og/eller tremor [3]. Dystoni har traditionelt været delt op i »primære« og »sekundære« former, men med den nyeste klassifikation er dette bortfaldet. Dystoni klassificeres nu ud fra henholdsvis symptomer og ætiologi [3]. Derved vil de fleste tilfælde, der tidligere klassificeredes som primær dystoni, i den nye klassifikation blive klassificeret som idiopatisk eller genetisk isoleret dystoni [4].

Man har primært behandlet patienter med isoleret generaliseret og segmental eller fokal dystoni. Nogle studier har vist, at DBS også kan være en effektiv behandling af tardiv dystoni, som ellers kan være invaliderende og svært at behandle. Vi ønsker med denne artikel at sætte fokus på neurokirurgisk behandling af

dystoni og de muligheder og problemstillinger, der knytter sig til denne behandling.

I Danmark tilbydes neurokirurgisk behandling med DBS på Aarhus Universitetshospital og i København (Neurologisk Afdeling, Righospitalet og Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital), hvor behandlingen har været anvendt ved dystoni siden 2003. Ved stereotaktisk kirurgi indopereres der elektroder bilateralt i de dybe kerner. Herefter føres ledningerne under huden ned til en pulsgenerator, der er placeret subkutant under klaviklen. Efterfølgende stimuleres kernerne med konstant højfrekvent strøm. Ved dystoni anvender man hovedsageligt målområdet globus pallidus internus (GPi). I København (Neurologisk Afdeling, Righospitalet og Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital) har man anvendt en protokol, hvor man randomiseret og blindet har undersøgt effekten af enten stimulation i nucleus subthalamicus (STN) eller GPi (Figur 1) [5].

EFFEKTEN AF BEHANDLING MED DEEP BRAIN STIMULATION

Behandlingseffekten varierer ved forskellige former for dystoni, således at både ætiologi, fænotype og genetisk baggrund har betydning. Ved undersøgelse af effekt, har man internationalt søgt at ensrette effektmålene med ratingskalaerne Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS), Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) og Barry-Albright Dystonia Scale. Med skalaerne foretages der en objektiv neurologisk vurdering af patientens dystoni og en subjektiv vurdering af patientens selvopfattede evner til aktiviteter i dagligdagen.

Her gennemgås den rapporterede behandlingseffekt ved de forskellige former for dystoni primært delt op efter fænotype, men også med gennemgang af evidens for DBS ved genetiske former for dystoni og ved sekundære former, herunder cerebral parese (CP) med dyskinesier og behandling hos børn (Tabel 1).

GENERALISERET OG SEGMENTAL DYSTONI

Ved isoleret dystoni (tidl. primær) er effekten af DBS bedst dokumenteret. En metaanalyse fra 2017 med i alt 523 patienter viste 65% motorisk bedring ved en gennemsnitlig opfølgningstid på 32,5 måneder [10]. Ved isoleret generaliseret og segmental dystoni er der beskrevet sammenlignelig effekt af DBS [5, 6-8, 11]. I et

HOVEDBUDSKABER

- ▶ *Deep brain stimulation* (DBS) af kerner i basalgangliekredsløbet kan være en effektiv symptomatisk behandling af bevægeforstyrrelser, når medicinsk behandling ikke har den ønskede effekt. Især ved Parkinsons sygdom, tremor og dystoni.
- ▶ Ved DBS for dystoni er evidensen for behandlingseffekten af DBS mest vel-etableret for idiopatisk og genetisk isoleret dystoni samt tardiv dystoni. Børn med isoleret (idiopatisk eller genetisk) dystoni kan have god gevinst af

DBS. Børn med erhvervet dystoni (f.eks. cerebral parese med dyskinesier) vil også i nogle tilfælde kunne have gevinst af DBS.

- ▶ Patienter med dystoni, der ikke tilfredsstillende behandles med botulinumtoxin, fysioterapi og medicin kan henvises til neurologisk vurdering mhp. DBS på Aarhus Universitetshospital eller i København (Neurologisk Afdeling, Righospitalet og Neurologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital).

randomiseret, kontrolleret studie (RCT), hvor 40 patienter blev randomiseret til tændt eller ikkeltændt stimulation postoperativt, fandt man efter tre måneder 39% motorisk bedring hos neurostimulationsgruppen mod 5% motorisk bedring i en *sham*-stimulationsgruppe. Efter seks måneders *open label*-forlængelsesperiode med stimulation hos begge grupper var bedringen samlet 46% [7] og bestod i op til fem år [11]. Et studie med dobbeltblindet evaluering af 22 patienter, der blev behandlet med og uden stimulation, viste efter tre måneder en motorisk bedre tilstand for alle patienter, der var blevet behandlet med strøm, og efter 12 måneder viste en blindet evaluering 51% motorisk bedring [7], som varede ved i op til tre år. I disse to studier var et mindretal af patienterne positive for mutation i *DYT1* (TOR1A) og havde dermed en arvelig dystoni. Hos disse patienter var resultatet ikke signifikant forskelligt fra resultatet hos patienterne med de idiopatiske former [6, 7].

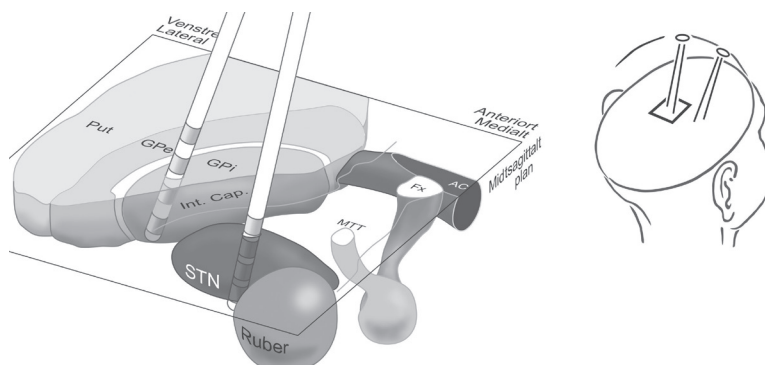
Behandlingsresultatet varierede med den mest markante motoriske bedring på >75% målt på BFMDR [6, 7]. Klinisk relevant motorisk bedring kan defineres som en forbedring af BFMDR på ≥ 25 [6, 8]. Nogle patienter opnåede en bedring på < 25% og blev således defineret som nonrespondere [6].

FOKAL DYSTONI

Torticollis er den hyppigste dystoniform i Nordeuropa. I de fleste tilfælde er behandling med botulinumtoxin tilfredsstillende, men ved behandlingsrefraktære eller svære tilfælde kan DBS være en mulighed [13-15]. De motoriske forbedringer er sammenlignelige med effekten ved generaliseret dystoni [6, 7]. Blindet evaluering af ti patienter i et canadisk multicenterstudie viste en motorisk bedring på 43% efter 12 måneder [13], og et

FIGUR 1

Tredimensionel fremstilling af elektrodeplacering i kernerne GPI og STN.



BoJ

AC = commissura anterior; Fx = fornix; GPe = globus pallidus eksternus; GPI = globus pallidus internus; Int. Cap. = capsula interna; MMT = Mamillo-tegmental kanal; Put = putamen; Ruber = nucleus ruber; STN = nucleus subthalamicus.

studie med blindet evaluering efter gennemsnitligt 7,7 år postoperativt viste 48% motorisk forbedring [14]. Et RCT med 62 patienter, som blev randomiseret til at starte enten med eller uden neurostimulation postoperativt, viste 26% motorisk bedring ved neurostimulation mod 6% bedring i *sham*-gruppen ved tremåneders opfølgning. Efter seks måneder var effekten af stimulation i hele gruppen på 28% [15]. Effekten af DBS ved torticollis er påvist at kunne vedblive i op til ti år [14], forbedre livskvaliteten [13, 15], nedsætte forbruget af medicin [13, 15] og have ingen eller begrænset påvirkning af kognitionen [13].

Effekten af DBS hos patienter med Meiges syndrom er begrænset undersøgt, og studier har vist meget vari-

TABEL 1

Faktorer, der kan påvirke behandlingseffekten.

Faktor	Kommentarer	Referencer
Alder og sygdomsvarighed	Effekten er ikke entydig	[6-9]
	En metaanalyse viser, at yngre alder og mere udtalte dystone symptomer bedømt ved BFMDRS ved operationstidspunktet er relateret til et bedre resultat	[10]
	God effekt er dog set for patienter med høj alder og årtiers sygdomsvarighed	-
Bevægelser	Bedre og hurtigere effekt på hyperkinetiske bevægelser frem for toniske stillinger	[6]
	Især børn med idiopatisk eller genetisk isoleret dystoni kan have gavn af DBS, effekten er mere tvivlsom ved CP med dyskinesier	-
	Kontrakturer sekundært til dystoni kan begrænse behandlingseffekten	[11]
	Tidlig indsættende behandling af børn forventes at kunne forebygge udviklingen af kontrakturer	-
Target	Stimulation af GPI er bedst undersøgt og evidens for behandling af dystoni er hovedsageligt ved GPI-DBS	-
	STN-stimulation er i få studier også beskrevet at have effekt	[5, 9, 12]
	Det er muligt, at der er additiv effekt af simultan stimulation i disse targets	[5]

BFMDRS = Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale; CP = cerebral parese; DBS = *deep brain stimulation*; GPI = globus pallidus internus; STN = nucleus subthalamicus.



TABEL 2

Komplikationer og bivirkninger.

	Kommentarer	Referencer
<i>Komplikationer til operation</i>	1%	[2, 8-10, 12-14, 18, 20, 21, 24, 27]
Intrakranielt h�emoragi	Sj�elden men potentiel livstruende Efterlader sj�eldent sequel�e	- [8, 18]
Infektion	10-20% Prim�ert ved stimulator i forbindelse med gentagne batteriskift og langs forl�angerledning Stort set aldrig intrakranielt infektion Kan resultere i reoperation med midlertidig fjernelse af udstyr Implantation af genopladeligt batteri kan reducere hyppigheden af infektioner idet frekvensen af batteriskift reduceres i v�esentlig grad	[19, 24] - - [6, 19] [30]
Udstyrskomplikationer, f.eks. brud p� ledning, pludselig batterit�mning	Kan resultere i akut tilbagevenden af dystoni som i sj�eldne tilf�elde kan v�ere livstruende	[6]
<i>Bivirkninger til stimulation</i>		
Dysartri: 5-20%	Blandt de hyppigste bivirkninger til GPi-stimulation Ses dog ogs� ved STN-stimulation	[6, 14, 15] [9]
Parkinsonisme: bradykinesi, mikrografi, hypokinetisk gang	Prim�ert bivirkning til GPi-stimulation Dog er bivirkning til GPi-stimulation sj�elden Ofte forbig�ende ved justering af stimulation men kan v�ere persisterende	[11, 14, 17, 26, 27] [11, 12] [5]
Dyskinesier og hyperkinesier	Prim�ert bivirkning til STN-stimulation Kan ogs� optr�ede ved GPi	[5, 9] [5]
Depressive symptomer	Sj�eldent og kan ogs� forbedres af DBS	[13]
V�gtt�gning	Sj�eldent, prim�ert til STN-stimulation	[9]

DBS = *deep brain stimulation*; GPi = globus pallidus internus; STN = nucleus subthalamicus.

erende resultater, der strakte sig fra en næsten symptomfri tilstand [16, 17] til en tilstand uden klinisk relevant effekt [17]. Behandlingen har medført nedsat behov for medicin [18] og botulinumtoxin [16] samt forbedret livskvalitet [18]. Et multicenterstudie med 12 patienter viste, at der stadig var effekt efter seks år [12].

GENETISKE FORMER

Effekten af DBS er bedst undersøgt hos patienter med *DYT1* (TOR1A) -mutation. To studier med i alt 73 patienter med *DYT1* (TOR1A) -mutation har vist en motorisk bedring på hhv. 74% [19] og 76% [20] ved opfølgning i 6-10 år [19, 20]. Dog var disse to studier uden blindet vurdering [19, 20]. I en metaanalyse fra 2017 fandt man ved univariat regression, at *DYT1* (TOR1A) -positiv status var associeret med signifikant bedre effekt for isoleret dystoni end de øvrige dystoniformer [10]. De 13 patienter med *DYT1* (TOR1A) -mutation i de tidligere nævnte randomiserede, *sham*-kontrollerede studier [6, 10] havde dog ikke signifikant bedre effekt end patienterne med isolerede, ikkearvelige former. Hvorvidt der reelt er bedst effekt for patienter med *DYT1* (TOR1A)-mutationen [8, 20], eller om der er tilsvarende god effekt hos patienter, der har en lignende f enotype [6, 7], er således ikke afklaret [8, 19].

DYT11 er en mutation i *SGCE*, som giver myoklon dystoni, ofte med myokloni som det dominerende symptom. Der er påvist god effekt af både *ventral intermediate* (VIM)-DBS, der kan bruges især ved overvægt af myoklonier, og GPi-DBS ved en overvægt af også dystone symptomer. En undersøgelse med blindet evaluering viste en median motorisk forbedring ved GPi-DBS på 85% for dystoni og 82% for myokloni hos fem patienter, herunder en med > 60 års sygdomsvarighed [21]. Tre af fem kunne stoppe behandlingen med medicin [21].

BØRN

Behandlingseffekten hos børn er, som hos voksne, afhængig af ætiologi med de bedste resultater ved genetisk og idiopatisk dystoni, mens der er varierende resultater ved erhvervet dystoni [22]. Der er således beskrevet god effekt hos børn med *DYT1* (TOR1A) - og *DYT11* (SGCE) -mutation, mens der er vekslende effekt hos børn med dyskinetisk CP. I en metaanalyse fra 2003 med i alt 64 patienter med CP forbedredes den motoriske tilstand signifikant med gennemsnitligt 23,6% [23], men dette dækkede over meget varierende resultater. Tidspunktet for behandlingen menes at kunne få betydning for den motoriske udvikling hos barnet med bedst effekt af operation på et tidligt tidspunkt [22]. Det er muligt, at risikoen for komplikatio-

ner i forbindelse med operationen og infektion er større hos børn end hos voksne [19, 24], skønt børn ellers synes at tåle behandlingen godt [23]. I mindre studier er der beskrevet effekt af DBS ved sjældne arvelige sygdomme som f.eks. *PANK2*-mutation [25]. Der eksisterer ingen randomiserede, kontrollerede, prospektive studier, hvor man har belyst behandlingseffekten hos børn.

MEDICINUDLØST ELLER TARDIV DYSTONI

Medicinudløst eller tardiv dystoni kan være en svær, medicinsk behandlingsrefraktær tilstand, hvor patienterne kan have effekt af DBS [26]. Man har i studier fundet markant effekt af denne behandling på linje med effekten af behandling ved idiopatisk og genetisk isoleret dystoni [27], men der mangler RCT. Der foreligger kun et enkelt studie med dobbeltblindet evaluering af effekten, hvor der seks måneder efter bilateral GPi-implantation blev beskrevet 49% bedring, og ved 12-måneders åben evaluering blev beskrevet 68% forbedring af dyskinesier hos 14 patienter [27]. Effekten dokumenteredes at vedblive i > 6 år. Patienternes humør bedredes, og brugen af antidyskinetisk medicin blev reduceret, mens kognitionen bevaredes [27]. Behandlingen har været beskrevet som værende tålt godt trods samtidig psykiatrisk sygdom, der er dog beskrevet forværring af psykiatiske symptomer hos 2-3%, som oftest forbigående [26].

ANDRE DYSTONIFORMER

Der er også dokumentation for effekt af DBS ved andre former for dystoni, f.eks. dyston tremor [28, 29]. Bivirkninger af og komplikationer i forbindelse med DBS er beskrevet i **Tabel 2**.

DISKUSSION

DBS er en veletableret behandling af bevægeforstyrrelser, herunder dystoni. Der foreligger dog ingen regelrette, placebokontrollerede studier med *sham*-operation som sammenligning til vurdering af behandlingseffekt. I enkelte studier har man søgt blindet vurdering efter randomisering af påbegyndelse af stimulationsbehandling, hvilket rapporteres som klasse II-evidens [6, 7]. I studier, hvor patienterne vurderes postoperativt med strømmen slukket og tændt, skal der tages højde for en potentiel *wash out*-effekt [7], som ikke kan forudsiges med sikkerhed, da den kan variere meget patienterne imellem [20].

Vores gennemgang af litteraturen viser, at der på baggrund af studier med klasse II-III-evidens er en god effekt af DBS hos patienter med idiopatiske og genetisk isolerede former for dystoni, herunder generaliseret og segmental dystoni samt torticollis. Endvidere er der beskrevet god effekt i et klasse III-studie vedr. tardiv dystoni. Der rapporteres om mest markant effekt

hos patienter med den isolerede, arvelige form *DYT1* (*TOR1A*) og anden isoleret idiopatisk generaliseret og segmental dystoni samt tardiv dystoni. Effekten er påvist at kunne vare ved over en længere årrække [10]. Der er også påvist effekt ved andre former for dystoni, herunder andre genetiske former, myoklon dystoni og Meiges syndrom, men evidensen er her baseret på klasse IV-studier.

De effektmål, der er anvendt i studierne, er primært objektive motoriske evalueringer. Imidlertid er effekt af DBS på faktorer som livskvalitet og smerte også af betydning. Smerteniveauet bedres ofte [8, 13], men det er kun et element i den motoriske rating ved torticollis med TWSTRS, ikke et element i BFMDRS, og rapporteres sjældent selvstændigt. Livskvalitet rapporteres at være forbedret eller uændret [5, 7], men er oftest dårligt beskrevet [10] eller manglende. Manglende forbedret livskvalitet trods motorisk bedring er beskrevet hos patienter, der havde Parkinsons sygdom og fik behandling med DBS, hvilket her har medført fokus på at an-

▶ VIDEO 1

Du kan se videoen sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk.

Skan koden for at se videoklip.



▶ VIDEO 2

Du kan se videoen sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk.

Skan koden for at se videoklip.



vende livskvalitet som primært effektmål. For dystoni findes der imidlertid ikke et sygdomsspecifikt livskvalitetsmål, og det er muligt, at de anvendte målinger ikke er tilstrækkeligt sensitive.

Behandlingsresultatet kan variere. Det er beskrevet, at elektroden ikke altid ligger præcist placeret i det tiltænkte målområde, og her kan en repositionering nogle gange løse problemet [27]. I nogle tilfælde har man undersøgt den eksakte elektrodeplacering i GPI i forhold til den observerede effekt, dog uden at kunne finde en sammenhæng [5, 13, 27]. DBS-behandling af dystoni har primært været baseret på stimulation af GPI, men andre målområder som VIM for dyston tremor [29], og STN er også anvendt som stimulationsmålområde med god effekt [5, 9, 18].

KONKLUSION

Der er beskrevet god effekt af DBS ved forskellige dystoniformer hos mange patienter på verdensplan. Evidensniveauet er vekslende, og der rapporteres om varierende resultater afhængig af typen af dystoni. Dystoni kan hos nogle patienter være yderst vanskelig at behandle tilfredsstillende medicinsk. Alle medicinsk behandlingsrefraktære patienter med dystoni bør derfor have muligheden for at blive undersøgt med henblik på mulig behandling med DBS.

SUMMARY

Aske Høck, Bo Jespersen, Alfred Peter Born & Annemette Løkkegaard:
Neurosurgical treatment of dystonia
Ugeskr Læger 2019;181:V06180404

In this review, we present evidence of treatment effect with deep brain stimulation (DBS) in patients with isolated forms of dystonia with generalised-, segmental- and focal phenotypes as well as tardive dystonia and dyskinetic cerebral palsy. Dystonia is a heterogeneous movement disorder, which can be disabling and difficult to treat. Patients with dystonia, who do not experience relief with medication and botulinum toxin, may be candidates for DBS.

KORRESPONDANCE: Annemette Løkkegaard.
E-mail: annemette.loekkegaard@regionh.dk

ANTAGET: 8. marts 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. maj 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- 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;50:344-6.
- Coubes P, Cif L, El FH et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004;101:189-94.
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863-73.

- Løkkegaard A, Danielsen EH. Dystoni. *Ugeskr Læger* 2019;181:V06180403.
- Schjerling L, Hjermand LE, Jespersen B et al. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neurosurg* 2013;119:1537-45.
- Kupsch A, Benecke R, Müller J et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:1978-90.
- Vidalhet M, Vercueil L, Houeto JL et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 2005;352:459-67.
- Valldeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A et al. Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:65-9.
- Ostrem JL, San Luciano M, Dodenhoff KA et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: a 3-year follow-up study. *Neurology* 2017;88:25-35.
- Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017;24:552-60.
- Volkman J, Wolters A, Kupsch A et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:1029-38.
- Reese R, Gruber D, Schoenecker T et al. Long-term clinical outcome in Meige syndrome treated with internal pallidum deep brain stimulation. *Mov Disord* 2011;26:691-8.
- Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M et al. The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 2007;130:2879-86.
- Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM et al. Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain* 2013;136:761-9.
- Volkman J, Mueller J, Deuschl G, Kuhn AA et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014;13:875-84.
- Ostrem JL, Marks WJ, Jr., Volz MM et al. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 2007;22:1885-91.
- Limotai N, Go C, Oyama G et al. Mixed results for GPI-DBS in the treatment of cranio-facial and cranio-cervical dystonia symptoms. *J Neurol* 2011;258:2069-74.
- Zhan S, Sun F, Pan Y et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in primary Meige syndrome. *J Neurosurg* 2018;128:897-902.
- Panov F, Gologorsky Y, Connors G et al. Deep brain stimulation in DYT1 dystonia: a 10-year experience. *Neurosurgery* 2013;73:86-93.
- Cif L, Vasques X, Gonzalez V et al. Long-term follow-up of DYT1 dystonia patients treated by deep brain stimulation: an open-label study. *Mov Disord* 2010;25:289-99.
- Azoulay-Zyss J, Roze E, Welter ML et al. Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus-dystonia due to epsilon-sarcoglycan mutations: a pilot study. *Arch Neurol* 2011;68:94-8.
- Lumsden DE, Kaminska M, Gimeno H et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:567-74.
- Koy A, Hellmich M, Pauls KA. Effects of deep brain stimulation in dyskinetic cerebral palsy: a meta-analysis. *Mov Disord* 2013;28:647-54.
- Haridas A, Tagliati M, Osborn I et al. Pallidal deep brain stimulation for primary dystonia in children. *Neurosurgery* 2011;68:738-43.
- Timmermann L, Pauls KA, Wieland K et al. Dystonia in neurodegeneration with brain iron accumulation: outcome of bilateral pallidal stimulation. *Brain* 2010;133:701-12.
- Macerollo A, Deuschl G. Deep brain stimulation for tardive syndromes: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2018;389:55-60.
- Poucllet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S et al. Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology* 2016;86:651-9.
- Hedera P, Phibbs FT, Dolhun R et al. Surgical targets for dystonic tremor: considerations between the globus pallidus and ventral intermediate thalamic nucleus. *Parkinsonism. Relat Disord* 2013;19:684-6.
- Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M et al. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1383.
- Thrane JF, Sunde NA, Bergholt B et al. Increasing infection rate in multiple implanted pulse generator changes in movement disorder patients treated with deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2014;92:360-4.