

# DUGOROČNI UČINCI DUBOKE STIMULACIJE MOZGA NA DISTONIJU I UTJECAJ GENETIKE

---

Šukunda, Ena

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:600363>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-09**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Ena Šukunda

**DUGOROČNI UČINCI DUBOKE STIMULACIJE MOZGA NA DISTONJU I**  
**UTJECAJ GENETIKE**

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

**SVEUČILIŠTE U RIJECI**  
**MEDICINSKI FAKULTET**  
**INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI**  
**SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Ena Šukunda

**DUGOROČNI UČINCI DUBOKE STIMULACIJE MOZGA NA DISTONJU I**  
**UTJECAJ GENETIKE**

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Vladimira Vuletić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je \_\_\_\_\_ u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Mira Bučuk, dr. med.

2. prof. dr. sc. Olivio Perković, dr. med.

3. prof. dr. sc. Alen Ružić, dr. med.

Rad sadrži 42 stranice, 0 slika, 0 tablica i 50 literaturnih navoda.

# Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada .....	2
4. Klasifikacija distonija.....	3
5. Klinička slika .....	4
5.1 Izolirana distonija .....	4
5.1.1 DYT1 distonija .....	4
5.1.2 DYT4 distonija .....	5
5.1.3 DYT6 distonija .....	5
5.1.4 DYT24 distonija.....	5
5.1.5 DYT25 distonija.....	5
5.1.6 Meige sindrom.....	6
5.1.7 Tardivna distonija.....	6
5.2 Kombinirana distonija.....	6
5.2.1 DYT3 distonija .....	6
5.2.2 DYT11 distonija.....	6
5.2.3 DYT12 distonija.....	7
5.2.4 DYT16 distonija.....	7
5.2.5 DYT28 distonija.....	7
6. Liječenje .....	8
6.1 DBS.....	8
7. Dugoročni učinci DBS na izoliranu distoniju .....	9
8. Dugoročni učinci DBS na kombiniranu distoniju .....	25
9. Rasprava.....	29
10. Zaključak.....	30
11. Sažetak.....	31
12. Summary.....	32
13. Literatura .....	33
14. Životopis.....	42

## POPIS KRATICA

Popis objašnjenja i kratica koje se spominju u tekstu, abecednim redoslijedom.

AIMS – eng. *Abnormal Involuntary Movement Scale*

ANO3 – eng. *Anoctamin 3*

ATP1A3 – eng. *ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> transporting subunit alpha 3*

BDI – eng. *Blepharospasm Disability Index*

BFMDRS-D – eng. *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale - Disability*

BFMDRS-M – eng. *Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale - Motor*

BMI – eng. *Body Mass Index*

CT – eng. *Computed Tomography*

DBS – eng. *Deep Brain Stimulation* - duboka mozgovna stimulacija

DYT - distonija

ECOG-39 – eng. *Everyday Cognition scales*

FDA – eng. *Food and Drug Administration*

GDS – eng. *Global Dystonia Scale*

GNAL – eng. *Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha L*

GPI – lat. *Globus pallidus internus*

HAMA – eng. *Hamilton's Anxiety Scale*

HAMD - eng. *Hamilton's Depression Scale*

IPG – eng. *Implantable Pulse Generator*

IQ – eng. *intelligence quotient*

KTM2B – eng. *Lysine-specific methyltransferase 2B*

MD – eng. *Myoclonus-dystonia*

MMSE – eng. *Mini-Mental State Examination*

NBIA – eng. *Neurodegeneration with brain iron accumulation*

OCD – eng. *Obsessive compulsive disorder*

PARK-TAF1 – eng. *Parkinson disease genes-TATA-box binding protein associated factor 1*

PRKRA – eng. *Protein activator of interferon induced protein kinase EIF2AK2*

QoL – eng. *Quality of life*

SAD – Sjedinjene Američke Države

SF-36 – eng. *short form 36*

SGCE – eng. *epsilon-sarcoglycan*

STN - lat. *nucleus subthalamicus*

T-MoCA – eng. *Telephone-Montreal Cognitive Assessment*

TOR1A – eng. *torsin A*

TUBB4A – eng. *tubulin beta 4A class IVa*

THAP1 – eng. *THAP domain containing apoptosis-associated protein 1*

TWSTRS – D - eng. *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale - Disability*

TWSTRS – P - eng. *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale - Pain*

TWSTRS – S - eng. *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale - Severity*

UMRS – eng. *Unified Myoclonus Rating Scale*

UPDRS – eng. *Unified Parkinson Disease Rating Scale*

VAS - eng. *Visual Analogue Scale*

Vim – lat. *ventral intermediate nucleus*

XDP – eng. *X-linked dystonia-parkinsonism*

## 1. Uvod

Distonija je poremećaj pokreta karakteriziran neprekidnim ili isprekidanim kontrakcijama mišića koje uzrokuju abnormalne, često ponavljajuće kretnje, držanje ili oboje. Varijabilnost brojki u do sada objavljenim epidemiološkim studijama upućuje na poteškoće u postavljanju dijagnoze bolesti radi manjka potvrđenih kriterija i heterogene ekspresije bolesti stoga su objavljene epidemiološke studije vjerojatno podcijenile prevalenciju bolesti u općoj populaciji sa 15 – 30 na 100 000 slučajeva (1). Bolesnici koji boluju od distonije čine otprilike 20% bolesnika oboljelih od poremećaja pokreta (2). Žene su zahvaćene dva puta češće nego muškarci, a čak 20% oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu (1).



## 2. Svrha rada

Distonija je kronična bolest koja pogađa većinom mlade ljude sa uobičajenim očekivanim životnim vijekom i zahtijeva doživotno liječenje. Zbog poteškoća u dijagnosticiranju i razlikovanju pojedinih vrsta distonije postoji manjak homogenih skupina bolesnika koje bi se moglo uvrstiti u istraživanja kako bi se potvrdila učinkovitost DBS-a. Također, postoji i manjak studija o dugoročnom učinku DBS-a na distoniju stoga je odabir DBS-a kao prikladne terapije za skupine bolesnika s određenom vrstom distonije otežan zbog nepostojanja multicentričnih studija koje bi mogle na isto uputiti. U zadnje vrijeme, sve je više otkrivenih gena koji čine etiološku podlogu bolesti i koji bi mogli poslužiti kao potvrda dijagnoze. Također, identifikacija gena mogla bi pružiti uvid u razlike u patogenezi i time u odgovoru na liječenje. Svrha ovog rada je identificirati dugoročne učinke DBS-a na distoniju i analizirati utječe li genetska podloga na iste.

### 3. Patofiziologija distonija

Korist svakog liječenja ovisi i o patofiziologiji poremećaja. Distonija se, prema nekim izvorima, smatra skupom više različitih poremećaja što dodatno otežava razumijevanje patofiziologije ove bolesti. Postoji sve više dokaza koji govore u prilog tome da različiti poremećaji imaju u podlozi različitu patofiziologiju odnosno da su ti poremećaji rezultat prekida komunikacije između različitih anatomskih krugova koji uključuju bazalne ganglije i mali mozak (3). Molekularni mehanizmi u podlozi abnormalne neuronalne aktivnosti odgovorne za distoničke kretnje nisu u potpunosti razjašnjeni. Neke studije zamijetile su da su nekoliko gena povezanih sa izoliranom i kombiniranom distonijom izraženi većinom na strijatalnim neuronima što ide u prilog teoriji o uključenosti strijatalnog dopamina u patofiziologiju distonije. Neki od navedenih genetskih uzroka distonije utječu na presinaptičku, a neki na postsinaptičku signalizaciju (npr. mutacije u GNAL genu povezanom sa DYT25 distonijom) u dopaminergičkim strijatalnim neuronima. Također, neke studije navode abnormalni endoplazmatski retikulum i odgovor na stres kao centralni mehanizam nastanka DYT1 distonije, dok druge navode abnormalnu regulaciju transkripcije gena kao centralni mehanizam nastanka DYT6 i DYT28 distonije čija je povećana izraženost zamijećena u malom mozgu (2).

### 4. Klasifikacija distonija

Distonija se naziva „izolirana“ kada je ona jedina motorička manifestacija bolesti uz mogućnost pojave tremora. Ukoliko se uz distoniju u kliničkoj slici nalaze i dodatni poremećaji pokreta tada se radi o kombiniranoj distoniji. Tipični sindromi kombinirane distonije su mioklonusna distonija i distonija parkinsonizam. U izoliranim sindromima distonije, idiopatskim ili nasljednim, nisu uobičajene kognitivne abnormalnosti dok je to

kod sindroma kombinirane distonije puno češće slučaj (1). Ovisno o zahvaćenim regijama tijela distonija se može klasificirati kao fokalna (kada je zahvaćena jedna regija tijela), segmentalna (kada su i susjedne regije tijela zahvaćene) ili generalizirana (kada je zahvaćeno nekoliko regija tijela) (2).

Distoniju nije lako prepoznati, pogotovo kada su simptomi blagi ili izolirani, te je bolest često pogrešno dijagnosticirana (1). Dijagnoza se postavlja klinički, a bolest se karakterizira prema klasifikaciji distonija kroz dvije osi (4). Posljednja klasifikacija distonije je uvelike utjecala na kliničku praksu i služi kao vodič u kliničkoj procjeni budući da nema potvrđenih kriterija za dijagnostiku distonije. Na prvoj osi bolest se opisuje kroz nekoliko kliničkih karakteristika kao što su godina nastupa bolesti, tjelesna distribucija, temporalni uzorak i nastup drugih poremećaja pokreta ili drugih neuroloških karakteristika dok kroz drugu os određujemo je li distonija stečena, naslijeđena ili idiopatska (1).

## 5. Klinička slika

### 5.1 Izolirana distonija

#### 5.1.1 DYT1 distonija

Jedna od najčešćih genetskih uzroka izolirane distonije i najbolje opisana je DYT1 ili DYT-TOR1A distonija. (1) Ona se češće javlja u populaciji Ashkenazi Židova sa prevalencijom od 1:1000 do 1:3000 (4). Simptomi se obično javljaju u djetinjstvu kao distonija donjih ekstremiteta sa čestom kasnijom generalizacijom (1,4) osim kod otprilike jedne četvrtine bolesnika kod kojih ona izostaje (2,4). Lice i vrat obično nisu zahvaćeni što može biti korisno za orijentaciju pri dijagnostici (1,4). Za ovaj oblik distonije dostupno je komercijalno testiranje (4).

### 5.1.2 DYT4 distonija

DYT4 ili TUBB4A distoniju karakterizira progresivna distonija sa uključenjem larinksa i karakterističnim „hobby horse“ hodom. Nastup simptoma je obično između trećeg i četvrtog desetljeća života, a rjeđe tijekom adolescencije (5).

### 5.1.3 DYT6 distonija

DYT6 ili DYT-THAP1 distonija jedna je od najčešćih genetskih uzroka izolirane distonije (4), a češće je segmentalna ili generalizira (1,2,4). Simptomi zahvaćenosti mišića u području ruku, vrata i glave javljaju se u prosjeku u dobi od 16 godina i obično se javljaju u smjeru rostrokaudalno (5). Često je zahvaćen govor, (4) a specifična je i izrazito uočljiva zahvaćenost larinksa (1). Kao i za DYT1 distoniju, dostupno je komercijalno testiranje (4).

### 5.1.4 DYT24 distonija

Tremor, najčešće glave ili ruke, je glavna karakteristika DYT24 ili DYT-ANO3 distonije i može prethoditi pojavi distoničkog držanja. Generalizacija je opisana u 10% slučajeva (1). Klinička slika povezana s mutacijom ANO3 gena je varijabilna od kranio-cervikalne distonije s tremorom, distonije gornjih udova, donjih udova, blefarospazma, mioklonusne distonije do distonija parkinsonizma (6).

### 5.1.5 DYT25 distonija

DYT25 ili DYT-GNAL distonija uzrokuje cervikalnu ili kranijalnu distoniju sa nastupom u odrasloj dobi često s izraženim tremorom koja rijetko ima raniji nastup ili generalizira (1,2,4). Ovaj tip distonije čini samo jedan do dva posto cervikalne distonije u odraslih stoga komercijalno testiranje nije dostupno (4).

### 5.1.6 Meige sindrom

Meige sindrom je segmentalna kraniofacijalna distonija koja se sastoji od izraženog blefarospazma i varijabilne pojave distonije u drugim mišićima (7).

### 5.1.7 Tardivna distonija

Tardivna distonija je onesposobljujući i ireverzibilni ekstrapiramidni poremećaj uzrokovan kroničnom, produženom primjenom antagonista dopaminskih receptora (8). Poremećaj je karakteriziran stereotipnim ponašanjem i abnormalnim držanjem koje nastaje zbog neprekidne nevoljne kontrakcije mišića. Distonični simptomi obično zahvaćaju aksijalnu muskulaturu uključujući mišiće vrata, čeljusti i trupa (9).

## 5.2 Kombinirana distonija

### 5.2.1 DYT3 distonija

DYT3 ili DYT/PARK-TAF1 naziva se još i X vezana distonija parkinsonizam ili Lubagova bolest. Simptomi se najčešće javljaju u odrasloj dobi. Izolirana distonija može dugo vremena biti jedini simptom (1), ali u 84% slučajeva dolazi do generalizacije simptoma unutar pet godina od nastupa bolesti (10). Parkinsonizam se obično javlja kasnije u toku bolesti i najčešće postaje jače izražen od distonije, a manifestira se tremorom, bradikinezijom, hipomimijom, slinjenjem i poremećajima vezanim uz hodaње. Distonija u XDP je teška i rezultira nepokretnošću, boli, nedovoljnim unosom hrane i gubitkom na težini (11). Rizik od samoubojstva je veći kod ovih bolesnika nego u općoj populaciji (10).

### 5.2.2 DYT11 distonija

DYT11 ili DYT-SGCE distonija naziva se još i mioklonusna distonija, a kako sam naziv upućuje karakterizira ju mioklonus koji je kombiniran sa tipičnim karakteristikama

distonije. Simptomi se obično javljaju u djetinjstvu. Mioklonus, kao istaknuta karakteristika bolesti (4), pokreće pokret i smanjuje se u odgovoru na alkohol zbog čega otprilike četvrtina bolesnika razvije ovisnost o alkoholu (1,4). Mioklonusni trzaji su kratki, „poput munje“ i najčešće zahvaćaju vrat, trup i gornje ekstremitete. Distonija se javlja kod dvije trećine ovih bolesnika obično u obliku blage cervikalne distonije i „piščevog grča“ (1).

### 5.2.3 DYT12 distonija

DYT12 ili DYT-ATP1A3 distonija naziva se još i distonija parkinsonizam naglog nastupa. Klinička slika obilježena je generaliziranom ili segmentalnom distonijom i parkinsonizmom (nestabilnost u stavu i bradikinezija bez tremora), a bulbarni mišići su najviše pogođeni. Izolirana distonija može dugo vremena biti jedini simptom (1). Karakteristično je pogoršanje simptoma kroz nekoliko sati do nekoliko dana obično potaknuto emocionalnim ili fizikalnim okidačem. Bolesnici obično slabije reagiraju na lijekove, uključujući levodopu (2,4).

### 5.2.4 DYT16 distonija

DYT16 ili PRKRA distonija je karakterizirana ranom pojavom teškog generaliziranog distonija parkinsonizma s istaknutim uključenjem glave (2).

### 5.2.5 DYT28 distonija

DYT28 ili KTM2B distonija karakterizirana je ranim nastupom generalizirane distonije često s istaknutim zahvaćanjem bulbarnih mišića (2). Mnogi bolesnici imaju dodatne neurološke i sistemske karakteristike pridružene bolesti, ali rjeđe dismorfije, intelektualne poteškoća, epilepsije ili spasticitet (2,5).

## 6. Liječenje

Iako je liječenje orijentirano na patofiziologiju poželjno, ono je za sada samo simptomatsko zbog manjka razumijevanja točnih mehanizama koji uzrokuju bolest (2). Pristup liječenju distonije je često multidisciplinaran i može uz standardno liječenje uključivati psihološku i fizikalnu terapiju. Pri planiranu liječenja potrebno je uzeti u obzir dob bolesnika, lokaciju i težinu simptoma, te potencijalne nuspojave predložene intervencije (2,4).

Vrste liječenja se mogu podijeliti na oralne lijekove, kemodenervaciju i kirurške intervencije. Za većinu bolesnika sa multifokalnom i generaliziranom distonijom oralni lijekovi čine prvu liniju liječenja. Ti lijekovi uključuju karbidopu/levodopu, antikolinergike, benzodiazepine, baklofen i antagoniste dopamina. Ne postoji kontrolirana ili randomizirana studija, uz nekoliko iznimki, koja bi vodila stručnjake u odabiru odgovarajućeg lijeka (4). Botulinum toksin koristi se kao prva linija liječenja kod bolesnika sa fokalnom distonijom, a najviše kod blefarospazma i cervikalne distonije. Upotreba DBS-a za liječenje distonije odobrena je od strane FDA u SAD-u od 2003. godine i otada je postala prva linija kirurškog liječenja distonije (1).

### 6.1 DBS

DBS se razmatra kao opcija liječenja kod bolesnika sa onesposobljujućom distonijom koja ne odgovara na druge vrste liječenja. Jednom kada se bolesnik odredi kao kandidat za DBS radi se odabir ciljnog mjesta. Globus pallidus internus (GPi) je ciljno mjesto kod većine operacija, (4) ali koristi se i ventralna intermedijarna jezgra (Vim), većinom kod kombiniranih distonija, te subtalamička jezgra (STN) iako ima zabilježene manje pozitivne ishode (12). DBS GPi je indiciran u slučajevima na lijekove otporne generalizirane distonije, a rastući je broj dokaza učinkovitosti i u segmentalnim

distonijama, uključujući Meige sindrom (7). S obzirom na manjak razumijevanja patofiziologije distonije i razumijevanje mehanizma djelovanja ove terapije je vrlo ograničeno. Zamijećeno je da je kod bolesnika oboljelih od distonije vrijeme između početka stimulacije i nestanka simptoma duže (traje danima ili tjednima) u usporedbi sa bolesnicima oboljelim od Parkinsonove bolesti (trajanje je zabilježeno u minutama) stoga se pretpostavlja da se djelovanje DBS-a ostvaruje preko nekoliko direktnih i indirektnih mehanizama (13). Kratkoročno je zabilježeno veće poboljšanje generalizirane distonije kod djece nego kod odraslih sa brže vidljivim učinkom na mobilnu distoniju (14). Kod bolesnika sa DYT6 distonijom zamijećeno je varijabilno poboljšanje distonije kratkoročno i dugoročno što se može objasniti prisutnošću raznih faktora koji mogu utjecati na ishod DBS-a i kratkoročno i dugoročno (npr. prisutnost oromandibularne ili laringealne distonije). Nadalje, kod DYT6 bolesnika uključanjem stimulacije prvi simptomi koji nestaju (u rasponu od nekoliko sati do nekoliko dana) su fazičke kretnje te su to ujedno i simptomi koji se prvi vraćaju kod isključenja stimulacije. Izvrstan i brz odgovor fazičkih kretnji na stimulaciju kod ovih se bolesnika može objasniti prisutnošću abnormalne palidalne aktivnosti nasuprot dugoročnim promjenama koje se objašnjavaju svojstvom neuroplastičnosti (15). Uspoređujući blefarospazam i oromandibularnu distoniju kod bolesnika s Meige sindromom kod prvih je zamijećeno kratkoročno veće poboljšanje distonije (16).

## 7. Dugoročni učinci DBS na izoliranu distoniju

Kod analize motoričkih ishoda najčešće se koriste BFMDRS i TWSTRS skale kao pokazatelji poboljšanja motoričke funkcije, ali i onesposobljenosti.

U jednoj meta-analizi (12) opisano je poboljšanje izolirane distonije nakon DBS-GPi i STN gdje je učinkovitost održana i na zadnjim kontrolama. Prosječno vrijeme praćenja



je bilo 4,3 godina za DBS-GPi i 7,1 godina za DBS-STN. Primijećena je pozitivna korelacije između veće učinkovitosti DBS-a i kraćeg trajanja bolesti.

Prema podacima jedne serije slučaja (7) oba opisana bolesnika su iskusila progresivno i značajno poboljšanje motoričkih simptoma (68% i 96%) i onesposobljenosti (92% i 77%) nakon bilateralne DBS-GPi za na lijekove otporni Meige sindrom te je učinak održan 24 mjeseca nakon operacije. Međutim, unatoč povoljnom učinku jedan bolesnik je na zadnjoj kontroli i dalje trebao injekcije botulinum toksina za kontrolu blefarospazma. Nisu zabilježene veće ili manje nuspojave povezane sa operacijom, implantacijom generatora ili stimulacijom. Povoljan učinak je potvrđen i kod veće skupine bolesnika (16) sa implantiranom DBS-GPi do 24 mjeseca nakon operacije gdje je zabilježeno prosječno poboljšanje ukupnog BFMDRS od 83%. Međutim, kod nekoliko bolesnika zabilježene su blaže nuspojave poput vrtoglavice i utrnuća udova. Nadalje, povoljan učinak DBS-GPi i DBS-STN na Meige sindrom potvrđuje i serija slučaja (17) gdje je zabilježeno prosječno poboljšanje BFMDRS-M od 73,9% i BFMDRS-D od 76,1% više od tri godine nakon operacije. Šestero bolesnika koji su imali STN-DBS prosječno poboljšanje u BFMDRS-M je iznosilo 51,6% dok je kod ostalih 69 bolesnika sa GPi-DBS iznosilo 67,3%. Pronađena je pozitivna korelacija između BFMDRS-D prije operacije i postotka poboljšanja nakon operacije na zadnjoj kontroli što upućuje na to da bolesnici sa težom invalidnošću ili funkcionalnim deficitima prije operacije imaju bolji ishod DBS-a. Uz ovu, povoljan učinak kod dužeg vremena praćenja potvrđuje i studija (18) bolesnika sa DBS-GPi koje je iznosilo prosječno 66,6 mjeseci (u rasponu od 13 do 150 mjeseci). Ukupno prosječno poboljšanje BFMDRS je na zadnjem pregledu bilo 58.9%. Unatoč tome kod devetero bolesnika je na zadnjoj kontroli zabilježeno pogoršanje motorike prema BFMDRS-M u odnosu na kontrolu tri mjeseca nakon operacije. Također, poboljšanje kod četiri bolesnika je iznosilo manje

od 30% prema BFMDRS-u sa vrhuncem poboljšanja oko dva do tri tjedna nakon operacije stoga se smatralo da ti bolesnici imaju slab odgovor unatoč kontinuiranim promjenama stimulacije i potvrdi dobro pozicioniranih elektroda CT-om nakon operacije. Kod jednog bolesnika je DBS sustav morao biti eksplantiran radi infekcije. Unatoč tome, kod dva bolesnika sa najduljim vremenom praćenja (140 i 150 mjeseci) značajan učinak je bio održan sa poboljšanjem u BFMDRS-M skali od 95.8% i 94.4% u odnosu na preoperativni score. S druge strane, jedna studija (19) utvrdila je da je težina Meige sindroma u inicijalnoj i preoperativnoj fazi najvažniji faktor koji može predvidjeti slabiji ishod. 41% bolesnika u studiji je imalo poboljšanje od >30% na BFMDRS-M te je njihov odgovor okarakteriziran kao dobar. Prosječno praćenje je bilo 18,2 mjeseci (u rasponu od tri do 52 mjeseca). Bolesnici sa dobrim odgovorom su imali implantiran STN-DBS dok je u skupini bolesnika sa slabim odgovorom petero bolesnika bio implantiran GPi-DBS od kojih su tri bolesnika bila podvrgnuta stereotaksijskoj intrakranijalnoj destruktivnoj operaciji zbog nezadovoljavajućih rezultata DBS-a. 55% bolesnika u skupini sa slabim odgovorom je imalo u nastanku uključenost više područja dok je 100% bolesnika u skupini sa dobrim odgovorom imalo uključeno samo jedno područje.

Osim toga, u literaturi je prikazan i prvi slučaj bolesnika sa potvrđenom generaliziranom distonijom kod GNAL mutacije (20). Bolesnik je prije operacije imao 30 bodova na BFMDRS – M i 10 na BFMDRS – D skali. Dvije godine nakon operacije BFMDRS – M je bio devet dok je BFMDRS – D bio pet. Autori su usporedili ovaj slučaj sa drugim slučajevima u literaturi i zaključili kako bolesnici sa GNAL mutacijom imaju podjednako dobar odgovor na DBS kod dužeg praćenja kao i bolesnici s DYT1 i DYT6 distonijom. Slijedom toga, jedan prikaz (6) opisuje slučaj bolesnice oboljele od generalizirane distonije sa genetički potvrđenom mutacijom u ANO3 genu kojoj je implantirana DBS-

GPI bilateralno. Bolesnica je nakon nekog vremena razvila blagu bradikineziju gornjih udova uzrokovanu DBS-om. U periodu od pet godina nakon operacije imala je pet epizoda distoničkih oluja koje su zahtijevale hospitalizaciju i visoke doze benzodiazepine primjenjene intravenski uz baklofen i benztropin koje su postepeno ukidane nakon otpuštanja iz bolnice. Od travnja 2018. do studenog 2019. nije zabilježena nijedna distonička oluja te su distonički simptomi bili minimalni ili gotovo nepostojeći. Ovo je druga bolesnica sa potvrđenom mutacijom u ANO3 genu koja ima dobar dugoročni ishod (sedam godina) DBS-GPI. Međutim, unatoč povoljnom odgovoru dodatak oralnih lijekova kao i kontinuirana prilagodba stimulacije bili su neophodni za kontrolu simptoma, a čak i tada je imala značajne epizode koje su zahtijevale hospitalizaciju. Bez obzira na navedeno, bolesnici je primjenom DBS-a značajno uvećana kvaliteta života i dana mogućnost normalne motoričke funkcije između epizoda.

Jedna meta analiza i sistematski pregled (21), sa prosječnim vremenom praćenja od 46,6 mjeseci (u rasponu od 24 do 72 mjeseca), je potvrdila dobar učinak DBS-a na distoniju kod DYT1 i DYT6 bolesnika. Zabilježeno je poboljšanje u BFMDRS-M i BFMDRS-D od 68% kod DYT-TOR1A bolesnika koje je ujedno bilo veće u usporedbi sa DYT-THAP1 bolesnicima. Dulje trajanje distonije prije DBS-a i starija dob nastupa distonije je povezana sa lošijim motoričkim odgovorom u DYT-TOR1A bolesnika. Uz to, jedna serija slučajeva (14) prikazuje učinak DBS-GPI-a na bolesnike sa DYT1 i DYT6 distonijom koji su bili praćeni u prosjeku 58,5 mjeseci (u rasponu od 20 do 156 mjeseci). Na zadnjoj kontroli prosječno poboljšanje BFMDRS-M je bilo 42,9%, a BFMDRS-D 63,3%. Svi bolesnici su do zadnje kontrole prestali uzimati antidistonične lijekove. Međutim, na zadnjoj kontroli utvrđeno je da su se kod tri bolesnika distonični simptomi pogoršali. Kod dva bolesnika se javila stimulacijom izazvana dizartrija koja

je ograničila daljnje povećavanje amplitude stimulacije. Kod jednog bolesnika se javila bradikinezija inducirana DBS-om kod visokih amplituda stimulacije, a jedan bolesnik je morao biti operira zbog kontraktura i muskuloskeletalnih deformiteta kao rezultat duljeg trajanja bolesti prije DBS-a. Povoljan učinak potvrđuje i studija (22) koja je evaluirala dugoročne ishode DBS-GPi kod 36 bolesnika oboljelih od izolirane generalizirane, segmentalne ili cervikalne distonije. Tri bolesnika je imalo mutaciju u TOR1A genu, a jedan u THAP1 genu. 19 bolesnika je praćeno dugoročno i to prosječno 11 godina (u rasponu od osam do 16 godina). Prosječno poboljšanje u BFMDRS-M je iznosilo 67,9%, a BFMDRS-D 53,8% na zadnjoj kontroli. Bolesnici koji boluju od generalizirane distonije su imali prosječno poboljšanje u BFMDRS-M od 54,4% i BFMDRS-D od 37,9% na zadnjoj kontroli. Bolesnici koji boluju od cervikalne ili segmentalne distonije su imali prosječno poboljšanje u BFMDRS-M od 83% i BFMDRS-D od 71%. U ovoj skupini jedan bolesnik je imao učinak na distoniju, ali slabo zamjetan u BFMDRS-D segmentu zbog kontinuiranog tremora. Prosječno poboljšanje u TWSTRS je iznosilo 59% dok su Tsui vrijednosti u prosjeku bile smanjene za 64% na zadnjoj kontroli u odnosu na prije operacije. 42% manje bolesnika je i dalje primalo antidistonične lijekove na zadnoj kontroli, a od preostalih osam bolesnika šestoro ih je smanjilo doze. Preoperativni BDI je bio dostupan za 14 bolesnika te je prosječno smanjen za 37,4% na zadnjoj kontroli dok su dva bolesnika ispunjavala kriterije za blagu depresiju. Preoperativni QoL prema SF-36 je bio dostupan za 14 bolesnika te je prosječno smanjen za 23% na zadnjoj kontroli. Zabilježeno je 20 nuspojava u 17 bolesnika od čega ih je osam klasificirano kao ozbiljne i zahtijevale su hospitalizaciju i kiruršku intervenciju. Glavni razlog kirurške intervencije nakon implantacije DBS-a bila je zamjena pulsno generatora zbog ispražnjene baterije sa prosječno 3,6 (u rasponu od dva do osam) zamjena po bolesniku kroz period od prosječno 146 mjeseci (u rasponu

od 113 do 190 mjeseci). Najčešća nuspojava povezana sa stimulacijom bila je dizartrija u četiri slučaja, teškoće s gutanjem u jednom slučaju i bradikinezija u dva slučaja te su sve bile uspješno otklonjene promjenom parametara stimulacije.

Nadalje, izvrstan učinak DBS-GPi na DYT1 distoniju opisan je kod jednog bolesnika (23) kod kojeg se nakon postignute kontrole simptoma i stabilizacije bolesti te poboljšanja na svim skalama distonije isto održalo kroz 15 godina. Tijekom praćenja lijevi IPG je zamijenjen 13 puta, a desni osam te je bolesniku implantiran punjivi generator što je dovelo do smanjenja promjena broja generatora u zadnjih pet godina.

Osim toga, dobar učinak DBS-GPi na generaliziranu DYT6 distonije opisan je kod bolesnika (24) kojemu se BFMDRS smanjio za 91,3% i ostao održan godinu dana nakon operacije. Zaostali su bili diskretni problemi s govorom, blaga cervikalna distonija i distonija lijeve ruke i trupa. Nisu zabilježene komplikacije. Shodno tome, jedna serija slučajeva (15) opisala je slučajeve tri bolesnika, člana iste obitelji, pozitivna na istu mutaciju u THAP1 genu, oboljela od izolirane (segmentalne ili generalizirane) distonije kojima je implantirana DBS-GPi. Na posljednjoj kontroli koja je u prosjeku bila 7,7 godina nakon operacije prosječno poboljšanje BFMDRS-M i BFMDRS-D je iznosilo 42,2% i 55,6%. Poboljšanje je perzistiralo kod dva bolesnika i nakon 11 godina i to od 38,6% i 66,7%. S druge strane, jedan bolesnik je nakon dvije godine praćenja okarakteriziran kao sekundarni nereaktor, kod jednog bolesnika se javilo pogoršanje distoničkih simptoma sa ponovnim javljanjem oromandibularne i laringealne distonije, a jednom bolesniku je cijeli DBS sustav morao biti eksplantiran zbog lokalne infekcije elektroda devet godina nakon implantacije. Bolji ishod je bio povezan sa manje teškom bolesti u vrijeme operacije, starijom dobi nastupa bolesti i naglašenim fazičkim kretnjama u distoniji. Nastavno, jedna serija slučajeva (25) potvrđuje izvrstan učinak DBS-GPi na DYT-THAP1 distoniju. Prosječno vrijeme praćenja je bilo četiri godine i

10 mjeseci (u rasponu od sedam mjeseci do 16 godina). Prosječni BFMDRS-M i BFMDRS-D su se smanjili sa 52,5 i 10 prije operacije na 18,5 i sedam na zadnjoj kontroli. Prosječno poboljšanje BFMDRS-M i BFMDRS-D je bilo 58% i 32% na zadnjoj kontroli. Tri bolesnika sa kontrakturama preoperativno je imalo poboljšanje BFMDRS-M od 68%, 78% i 46% na zadnjoj kontroli. Disfonija povezana sa parametrima stimulacije se javila kod dva bolesnika, kod jednog bolesnika se javio idiopatski edem oko elektroda, dva bolesnika su podvrgnuta intracerebralnoj reviziji te je jedan od ta dva bolesnika dobio drugi par elektroda. Nadalje, još jedna serija slučajeva (26) potvrđuje izvrstan učinak DBS-GPi na DYT6 distoniju u usporedbi s DYT1 pozitivnim i non-DYT bolesnicima iz literature. Prije operacije bolesnici sa DYT1 distonijom su imali BFMDRS-D gotovo duplo veći nego bolesnici iz druge dvije grupe. Na ranoj kontroli (u rasponu od jedan do 16 mjeseci) prosječno smanjenje BFMDRS-M je bilo veće kod DYT1 (60%) i non-DYT (52%) bolesnika nego kod DYT6 bolesnika (32%). Na zadnjoj kontroli (u rasponu od 22 do 92 mjeseca) prosječno smanjenje BFMDRS-M je bilo 44% za DYT1, 61% za non-DYT i 42% za DYT6. Bolesnici kojima je ranije implantirana DBS imali su bolje ishode od onih kojima je to učinjeno kasnije u toku bolesti. Zbog suboptimalnog učinka DBS-GPi na DYT6 distoniju tri bolesnika je bila implantirana DBS u drugu regiju. Na zadnjoj kontroli DBS-GPi je bio jednako učinkovit kod DYT6 kao i kod DYT1 i non-DYT bolesnika.

U nastavku, jedan prikaz (8) opisuje slučaj bolesnice oboljele od tardivne distonije kojoj je bilateralno implantirana DBS-STN. Ukupni BFMDRS prije operacije je iznosio 98,5, a BFMDRS-M i BFMDRS-D su iznosili 70,5 i 28. Šest godina nakon operacije ukupni BFMDRS je iznosio nula. Bolesnica je mogla hodati jedan do dva sata sa isključenim IPG-om. Devet godina nakon operacije imala je slabiju ukočenost u desnoj nozi, a ukupni BFMDRS je iznosio tri dok su BFMDRS-M i BFMDRS-D iznosili dva i jedan.

Također, mogla je isključiti stimulaciju nekoliko sati svaki dan bez pojave ozbiljnih simptoma. 12 godina nakon operacije problemi s hodom su nestali. Ukupni BFMDRS je iznosio nula. Vrijeme bez stimulacije se povećalo sa nekoliko sati na nekoliko dana. Bolesnica je mogla isključiti stimulaciju dok sjedi, jede i vježba te ju je uključivala samo kada se osjećala umorno. Izuzev psihijatrijskih epizoda prije operacije u 12 godina praćenja nisu zabilježene psihijatrijske komplikacije. Autori navode kako je moguće i potpuno isključenje stimulacije kod ove bolesnice u budućnosti. Uz to, povoljan učinak DBS-STN na tardivnu distoniju potvrđen je u studiji sa 10 bolesnika (9). Praćenje je u prosjeku bilo 65,6 mjeseci (u rasponu od 12 do 105 mjeseci). Prosječni ukupni BFMDRS se poboljšao za 88,3% na zadnjoj kontroli u odnosu na prije operacije. Jedan bolesnik je potpuno isključio DBS stimulaciju na godinu dana te je mogao vježbati bez pojave relapsa. Prosječni ukupni AIMS se poboljšao za 93,6% na zadnjoj kontroli u odnosu na prije operacije. Prosječni ukupni HAMA je smanjen sa 19,3 prije operacije na 3,7 na posljednjoj kontroli. Prosječni ukupni HAMD je smanjen sa 22 prije operacije na 3,8 na posljednjoj kontroli. Jedan bolesnik sa suicidalnim ideacijama prije operacije je 1,5 godinu nakon operacije postigao emocionalnu stabilizaciju. Svi bolesnici osim jednog su imali značajno poboljšanje kvalitete života prema SF-36 na zadnjoj kontroli u odnosu na prije operacije. Tijekom programiranja elektroda zabilježene su nuspojave poput parestezije, disartrijske i akinezijske, ali su iste otklonjene promjenom parametara stimulacije. Kod jednog bolesnika zabilježeno je poboljšanje koje je održano četiri godine, a zatim su se javile smetnje s hodom. S druge strane, u jednoj studiji (27) kod tri od četiri bolesnika oboljela od tardivne distonije nije zabilježeno zamjetno poboljšanje ni na jednoj skali.

Jedna studija (28) je analizirala učinke DBS-a na distoniju kroz prosječno 22 mjeseca praćenja. Nakon 12 mjeseci došlo je do prosječnog smanjenja GDS score od 55% u

preko 50% bolesnika. Odgovor je bio znatan u skupini bolesnika oboljelih od izolirane žarišne distonije sa smanjenjem GDS score od 65% 12 mjeseci nakon operacije. Najčešće sa stimulacijom povezane nuspojave su bile dizartrija, smanjena koordinacija gornjih i donjih udova i smanjena ravnoteža od kojih je većina uspješno otklonjena promjenom parametara stimulacije. Od ostalih nuspojava nakon operacije kod jednog bolesnika sa otprije poznatom depresijom je zabilježeno pogoršanje simptoma, kod dva bolesnika je zabilježena značajna depresija nakon operacije, CT-om je zabilježeno jedno subkliničko intracerebralno krvarenje nakon operacije, četiri bolesnika su razvila infekciju što je dovelo do uklanjanja DBS sustava, kod jednog bolesnika DBS je ukinut nakon dvije godine zbog infekcije povezane sa DBS sustavom i suboptimalne posvećenosti liječenju, kod dva bolesnika su se javile nuspojave koje su zahtijevale hospitalizaciju i kod jednog bolesnika se javila teška dizartrija koja je zahtijevala govorni komunikator. Međutim, samo četiri bolesnika nisu imala učinka od kojih je jedan imao progresivnu bolest u pozadini (NBIA), a dva su imala teške nuspojave povezane sa povećanom stimulacijom.

Jedna meta-analiza (29) s prosječnim vremenom praćenja od 32,5 mjeseci (u rasponu od šest do 72 mjeseca) potvrđuje dobar učinak DBS-a na izoliranu distoniju. Prosječno poboljšanje BFMDRS-M i BFMDRS-D je bilo 65,2% i 58,6% na zadnjoj kontroli. Najčešće nuspojave su bile povezane sa DBS sustavom ili postoperativnim komplikacijama, povezane sa stimulacijom i povezane s ranom ili infekcijom dok je u pet studija zabilježeno većinom asimptomatsko intrakranijalno krvarenje. U dvije studije su prijavljene životno ugrožavajuće nuspojave poput akutnog relapsa distonije zbog gubitka stimulacije koji je bio posljedica problema sa DBS sustavom. Veća onesposobljenost i mlađa dob u vrijeme operacije su povezani sa boljim ishodima DBS-GPi.



Jedna studija (30) potvrđuje sigurnost i dobar učinak DBS-GPi na distoniju čak i kod bolesnika s poviješću težih psihijatrijskih oboljenja. Prosječno vrijeme praćenja za psihijatrijsku i motoričku komponentu je bilo 24,4 (u rasponu od tri do 120 mjeseci) i 45,8 (u rasponu od četiri do 156 mjeseci) mjeseci. Dva bolesnika su bila DYT-1 pozitivna, a jedan DYT-6 pozitivan. Tri bolesnice su umrle tijekom provođenja studije od čega jedna nakon traumatske ozljede mozga, a dvije su počinile samoubojstvo. Prije operacije poremećaji raspoloženja su bili dijagnosticirani kod 13 (22,8%), anksiozni poremećaji 18 (31,6%), ovisnosti četiri (7%), OCD jednog (1,7%) i psihoza jednog (1,7%) bolesnika. Nakon operacije poremećaji raspoloženja dijagnosticirani su kod 10 (17,5%), anksiozni poremećaji 14 (26,4%), ovisnosti šest (10,5%), psihoza jednog (1,7%) i OCD kod nijednog bolesnika. Većina dijagnoza prema prvoj osi (73%) postavljenih prije operacije nisu se promijenile i nije bilo pogoršanja, a 24,3% su bile uklonjene nakon DBS-a. U primarnoj generaliziranoj i segmentalnoj distoniji zabilježeno je značajno poboljšanje BFMDRS-M (s 31,9 na 20,4) i BFMDRS-D (s 8,4 na 6,1). U primarnoj cervikalnoj distoniji također je zabilježeno značajno poboljšanje TWSTRS-S (s 23,1 na 11,6) i TWSTRS-D (s 17,5 na 6,6) i u TWSTRS-P (s 14,7 na 7,5). U sekundarnoj distoniji BFMDRS-M se poboljšao s 34,9 na 23,8 dok u BFMDRS-D nije zabilježeno poboljšanje. Kod skupine bolesnika oboljelih od primarne generalizirane ili segmentalne distonije poremećaji raspoloženja su pokazali tendenciju poboljšanja nakon DBS-a.

Jedna studija (31) je analizirala nuspojave DBS-a kod bolesnika do 18 godina koji boluju od distonije. Bolesnici su prosječno praćeni 4,6 godina (u rasponu od jednog mjeseca do 15 godina) i smješteni u tri grupe: izolirana nasljedna i idiopatska distonija (n=16), kombinirana nasljedna i idiopatska distonija (n=34) i stečena distonija (n=22). Prve dvije grupe su imale značajno poboljšanje u BFMDRS. Dugoročnih

postoperativnih nuspojava (više od šest mjeseci nakon operacije) je zabilježeno 122 (66,3% od svih zabilježenih nuspojava) u 42 bolesnika (58,3%) uključujući 39 povezanih sa stimulacijom i 24 nepovezanih sa DBS-om. Nuspojave povezane sa ranom zabilježene su 11 puta u devet bolesnika. Kod četiri bolesnika je zbog rekurentne infekcije rane DBS sustav eksplantiran dok je kod jednog bolesnika zamijenjen. Najčešće zabilježene nuspojave su bile one povezane sa DBS hardverom sa učestalošću od 42 u 21 bolesnika (29,2%). Ukupno 35 nuspojava je zabilježeno kod 16 bolesnika (22,2%) povezanih sa oštećenjima hardvera koje su zahtijevale kiruršku intervenciju nakon prosječno 65,8 mjeseci (u rasponu od jedne do 15 godina). Četiri bolesnika je trebalo potpuno odstranjenje DBS sustava, a dva bolesnika su trebala odstranjenje neurostimulatora i ekstenzija zbog manjka učinka ili gubitka učinka nakon prosječno 48 mjeseci (u rasponu od 24 do 48 mjeseci). 47 planiranih IPG zamjena zbog ispražnjene baterije je dokumentirano u 26 bolesnika (36,1%) prosječno 40,6 mjeseci nakon operacije. 39 nuspojava izazvanih stimulacijom je zabilježeno u 17 bolesnika (23,6%). Zabilježeno je 24 nuspojava nepovezanih sa DBS-om i devet ireverzibilnih nuspojava interpretiranih kao dio progresije bolesti. Sve u svemu, najveći broj nuspojava zabilježen je tijekom dugoročnog praćenja. Zabilježeno je 18 nuspojava (21,7% svih nuspojava) u 11 bolesnika (20%) tijekom prvih šest mjeseci nakon operacije i 65 nuspojava (78,3%) u 31 bolesnika (56,4%) u periodu od više od šest mjeseci nakon operacije. Gotovo sve nuspojave povezane sa DBS-om su bile prolazne osim jednog asimptomatskog intracerebralnog krvarenja koje je dovelo do potpunog uklanjanja DBS sustava. Dokumentirana je značajna količina nuspojava povezanih sa DBS-om u pedijatrijskoj populaciji od kojih su najčešće one povezane s hardverom. Također, još jedna studija (32) je potvrdila dobar učinak i dobru toleranciju DBS-a kod bolesnika sa generaliziranom ili segmentalnom distonijom sa ili bez tremora koji su

praćeni prosječno 4,7 godina (u rasponu od 0,7 do 7,3 godina). Zabilježene su ukupno 433 nuspojave kod 106 bolesnika (86,2%). 180 nuspojava (41,5%) su bile blage ili umjerene i vjerojatno nepovezane sa DBS-om. Zabilježeno je 96 ozbiljnih nuspojava kod 59 bolesnika (48%). Većina ozbiljnih nuspojava je bila povezana sa operacijskim postupkom ili implantiranim uređajem i sve su bile reverzibilne. Jedine ireverzibilne ozbiljne nuspojave su bile dva poremećaja hoda i jedno samoubojstvo. Neurološke nuspojave (povezane i nepovezane sa DBS-om) su bile najčešće (45% svih nuspojava) i zahvaćale su gotovo 70% bolesnika. Poremećaji hoda i problemi s govorom (povezani i nepovezani s DBS-om) su bili najčešća nuspojava. Psihijatrijske nuspojave (povezane i nepovezane s DBS-om) su bile druge najčešće (18% svih nuspojava) i zahvaćale su gotovo 40% bolesnika. Problemi s govorom kod oboljelih od distonije javili su se nakon više od 29 mjeseci nakon operacije i većinom su bili blagi te su se javljali kasno u danu kada su bolesnici već bili iscrpljeni. Nesiguran hod javio se kod jednog bolesnika oboljelog od distonije 16 mjeseci nakon operacije te je razriješen kada se krvni tlak normalizirao ukidanjem ramiprila.

Nadalje, još jedna studija (33) je analizirala utjecaj DBS-a na distoniju s nastupom u djetinjstvu kod bolesnika kojima je DBS implantiran prije 18. godine. Osmero bolesnika je bilo DYT1 pozitivno, jedan DYT11 pozitivan, jedan DYT12 pozitivan i jedan DYT16 pozitivan. Prije operacije prosječni BFMDRS-M svih bolesnika je iznosio 67,7 a nakon operacije 50,1. Prosječno poboljšanje BFMDRS-M je iznosilo 15,5, a prosječni period praćenja je bio dvije godine. U skupinama bolesnika sa nasljednom, stečenom i idiopatskom distonijom prosječno poboljšanje u BFMRDS-M je bilo 30,1%, 10,7% i 26,2%. Najveće poboljšanje zabilježeno je kod DYT-1 bolesnika i to do 50%. Zabilježena je ukupno 61 reverzibilna i ireverzibilna nuspojava kod 31 bolesnika (70,5%). Među neočekivanim nuspojavama najčešći razlog za zamjenu ili

eksplantaciju DBS sustava su bile infekcije i problemi sa cijeljenjem rane (IPG zamijenjen kod dva, a uklonjen kod četiri bolesnika).

Još jedna studija (27) potvrdila je dobar učinak DBS-a na distoniju. Četiri bolesnika su bila DYT-1 pozitivna, a prosječno vrijeme praćenja je bilo 47 mjeseci (u rasponu od 12 do 84 mjeseca). Prosječni BFMDRS-M i BFMDRS-D su se smanjili sa 44,88 i 11,54 prije operacije na 26,45 i 8,26 na kontroli 60 mjeseci nakon operacije. Veće poboljšanje na obje skale je zamijećeno u skupini bolesnika oboljelih od izolirane distonije s nepoznatim genetskim uzrokom i nasljeđenom distonijom nego kod bolesnika oboljelih od stečene distonije. Međutim, zabilježen je blagi porast bodova na BFMDRS-M skali između 60. i 84. mjeseca praćenja što upućuje na sekundarno pogoršanje unatoč reprogramiranju kod četiri bolesnika oboljelih od izolirane distonije nepoznatog genetičkog uzroka. Kod petero bolesnika zamijećeno je održano dugoročno poboljšanje i nakon prestanka stimulacije međutim detaljniji podaci nisu bili sadržani u radu. Zabilježene su dvije infekcije na mjestu IPG implantacije i jedan slučaj intrakranijalnog krvarenja u bazalne ganglije. Kod dva slučaja infekcije jedan uređaj je zamijenjen dok je drugi bolesnik zbog perzistentne infekcije podvrgnut bilateralnoj palidotomiji gama nožem. Kod bolesnika sa intrakranijalnim krvarenjem DBS sustav je usađen godinu dana kasnije.

Jedna studija (34) je opisala neuropsihološke i neuropsihijatrijske profile u populaciji bolesnika oboljelih od distonije koji su podvrgnuti preoperativnoj procjeni za DBS te su opisali postoperativne ishode tri bolesnika. Prevalencija psihijatrijskih bolesti kod skupine bolesnika oboljelih od primarne i sekundarne distonije je iznosila 36,36% i 40%. Rezultati testiranja nakon operacije nisu pokazali promijenjeno ili pogoršano intelektualno i kognitivno funkcioniranje u odnosu na prije operacije. U ovoj skupini bolesnika deficiti kognitivnog funkcioniranja su bili česti sa prevalencijom od 80,95%

bolesnika sa barem jednom vrstom kognitivnog deficita. DBS nije uzrokovao pojavu psihijatrijskih nuspojava.

Jedna studija (35) potvrđuje dobar učinak DBS-STN na izoliranu distoniju. Bolesnici su kontrolirani 12, 18, 24 i 36 mjeseci nakon operacije. Četiri bolesnika je bilo DYT1 pozitivno. BFMDRS-M se u prosjeku poboljšao za 60,8%, 68,5%, 76,1% i 70,4% nakon 12, 18, 24 i 36 mjeseci. TWSTRS-T se u prosjeku poboljšao za 61,8%, 66,5%, 72,6% i 66,6% nakon 12, 18, 24 i 36 mjeseci. SF-36v2 se u prosjeku poboljšao sa 45.1 prije operacije na 57.4, 72,1, 66,8, 65,8 nakon 12, 18, 24 i 36 mjeseci. Primijećen je trend većeg poboljšanja BFMDRS kod mlađe dobi na operaciji na kontroli 36 mjeseci nakon operacije. Od 13 bolesnika dva, uključujući jednog nereaktora, su nastavila primati injekcije botulinum toksina i nakon operacije. Jedan bolesnik je imao manju traumu kože na mjestu iznad neurostimulatora, razvio je infekciju i 15 mjeseci nakon operacije mu je uklonjen DBS sustav. Većina nuspojava povezanih sa stimulacijom javila se unutar 12 mjeseci i iste su razriješene sa reprogramiranjem elektroda. Kognitivno testiranje učinjeno 12 mjeseci nakon operacije nije pokazalo pogoršanje. Tri godine nakon operacije bolesnici koji boluju od izolirane distonije (većina sa prominentnom cervikalnom distonijom) su imali održan napredak. Nadalje, dobar učinak DBS-STN na distoniju je održan i prosječno 10 godina nakon operacije (36). Ukupni prosječni BFMDRS-M i BFMDRS-D su se poboljšali za 90,8% i 86,5% nakon pet godina i 91,4% i 88,5% na zadnjoj kontroli. SF-36 je pokazao značajno poboljšanje kod svih osam kategorija koje je bilo stabilno i pet godina nakon stimulacije. Kod dva bolesnika (14%) je zabilježena prolazna depresija, kod jednog (7%) dizartrija koja je ispravljena promjenom amplitude stimulacije, kod dva (14%) krivo postavljene elektrode, kod jednog (7%) infekcija kože povezana sa kirurškim rezom u vlasištu koja je u konačnici rezultirala zamjenom implantanata, jedan (7%) je imao težu infekciju vlasišta koja je

zahtijevala ekstrakciju desne elektrode, jedan (7%) je imao subkutanu efuziju na mjestu implantacije desnog generatora. Nisu zabilježene smrtonosne ili trajne nuspojave. Novina ove studije je primijećena kod dva bolesnika koja nisu razvile zamjetne znakove distonije nakon što im se pokvario generator te su ostali stabilni tijekom idućih devet godina bez zamjene generatora.

Studije koje analiziraju nemotoričke učinke DBS-a na distoniju su puno rjeđe od onih koje analiziraju motoričke učinke.

Prema podacima jedne studije (37) DBS-GPi ili DBS-STN nije povezan sa promjenama u domenama kognicije kao što su IQ, pamćenje ili govor i većina domena kognicije ostaju intaktne kod bolesnika sa DYT1 i idiopatskom distonijom. Čak štoviše, u nekoliko analiziranih studija zabilježeno je poboljšanje u određenim aspektima kognitivne funkcije nakon GPi-DBS. Također, DYT1 genetski status nije utjecao na ishod GPi-DBS. Nadalje, jedna studija (38) je potvrdila dobar učinak DBS-a na distoniju tijekom prosječno 10,5 godina. 23 bolesnika su bila DYT1 pozitivna i jedan je bio DYT6 pozitivan. 36 bolesnika je implantiran GPi, a 1 STN. Poboljšanje u SF-36 je iznosilo u prosjeku 58%, The Physical Health Composite score se poboljšao u prosjeku 69% dok se Mental Health Composite score poboljšao u prosjeku 42%. Kod 18 bolesnika kojima je DBS bio implantiran duže od 10 godina zabilježeno je prosječno poboljšanje SF-36 scora od 68% dok je kod 19 bolesnika kojima je DBS bio implantiran između pet i 10 godina zabilježeno prosječno poboljšanje SF-36 scora od 51%. Kod 18 bolesnika mlađih od 35 godina (u vrijeme operacije) prosječno poboljšanje SF-36 scora je iznosilo 81% dok je kod 19 bolesnika starijih od 35 godina zabilježeno prosječno poboljšanje od 40% u SF-36. 28 bolesnika (76%) je prijavilo dva ili manje simptoma stimulacijom izazvanog parkinsonizma dok 11 bolesnika (30%) nije prijavilo niti jedan. Najčešće prijavljeni simptomi su bili pogoršanje ravnoteže (32% bolesnika) i hipofonija

(30%). 3 bolesnika (jedan DYT6 pozitivan, jedan DYT1 pozitivan i jedan koji boluje od sekundarne distonije) su prijavili povećan zbroj za parkinsonizam što odgovara kriterijima probira za moguću Parkinsonovu bolest. Od 37 bolesnika koji su sudjelovali u studiji 29 ih je napravilo T-MoCA-u i Ecog-39 putem telefonskog intervjua. 28 ih je imalo implantiran GPi i jedan STN te su praćeni u prosjeku 10,1 godinu. Prosječni T-MoCA je iznosio 20,1, a tri bolesnika (10,3%) kojima je u prosjeku DBS bio implantiran 10,9 godina bili su su pokazivali narušene kognitivne funkcije. Prosječni rezultat Ecog-39 testa iznosio je 1,25, a tri bolesnika (10,3%) kojima je u prosjeku DBS bio implantiran 10,01 godinu su pokazali narušene kognitivne funkcije. Bolesnici koji su postigli lošije rezultate na oba testa su razičiti. Bolesnici koji su u vrijeme implantacije DBS-a bili mlađi imaju značajno veće poboljšanje kvalitete života. Nastavno, jedno istraživanje (39) je potvrdilo kako nema značajnog pogoršanja u globalnoj kogniciji (testovima pozornosti, vizualne percepcije, mentalne aritmetike, verbalne inteligencije i u širokom rasponu testova verbalnih i neverbalnih sposobnosti pamćenja) kod bolesnika sa primarnom cervikalnom distonijom godinu dana nakon DBS-GPi.

Uz to, jedno istraživanje (40) je analiziralo dobitak na težini kod bolesnika oboljelih od segmentalne ili generalizirane distonije nakon DBS-GPi ili Vim. Svi bolesnici su imali poboljšanje nakon DBS-a te je prosječni BFMDRS-M smanjen sa 37 prije operacije na 12 nakon 72 mjeseca praćenja (u rasponu od 65,5 do 75 mjeseci). Svi bolesnici su značajno dobili na težini tijekom praćenja. Prosječna tjelesna težina prije operacije je iznosila 64,6 kg, a povećala se na 70,9 (za 11,5%) nakon 72 mjeseca praćenja. U skladu s time, prosječni BMI prije operacije je iznosio 22,5 te se povećao na 24,9 nakon 72 mjeseca praćenja. Povećanje BMI nakon 72 mjeseca je bilo u korelaciji sa poboljšanjem BFMDRS-M. Kod bolesnika sa niskim BMI prije operacije dobivanje na

težini moglo bi se opisati se kao poželjna normalizacija tjelesne težine međutim kod nekih bolesnika može biti smatran nepoželjnom nuspojavom.

Jedna studija (41) je zaključila kako DBS-GPi najvjerojatnije ima povoljan učinak na smanjenje boli bez većih učinaka na raspoloženje, anksioznost i kogniciju.

## 8. Dugoročni učinci DBS na kombiniranu distoniju

Jedna serija slučajeva opisuje (42) dobar učinak DBS-GPi na DYT16 distoniju. BFMDRS – M i BFMDRS – D su poboljšani za 42% i 50% kod bolesnika jedan i 49% i 57% kod bolesnika dva. Vrijeme završetka i stabilnost hoda su se poboljšali kod oba bolesnika. Nisu zabilježene nuspojave.

U drugoj studiji (10) opisan je izvrstan i dugoročno održan učinak DBS-GPi kod bolesnika sa XDP na distoniju, ali i na parkinsonizam. Prosječno vrijeme praćenja bilo je 45,7 mjeseci (u rasponu od 29 do 72 mjeseca). Prosječno poboljšanje BFMDRS-M je bilo 63,5%. Kod dva od tri bolesnika zabilježeno je i poboljšanje parkinsonizma, ali slabije nego distonije. Prosječno poboljšanje UPDRS je bilo 39,5%. Nisu zabilježene ozbiljne nuspojave niti trajne postoperativne komplikacije. Dva bolesnika su imala nemogućnosti kretanja. Nastavno, jedna studija rađena na većem broju ispitanika (15) potvrđuje izvrstan učinak DBS-GPi na XDP. Prosječni BFMDRS-M se poboljšao sa 58,1 na 27,2 nakon prosječno 33,9 mjeseca. Prosječni UPDRS-III se poboljšao sa 38,9 na 21,7 nakon prosječno 33,6 mjeseci. Prosječni UPDRS-II se poboljšao sa 20,4 na 12,8 nakon prosječno 27,7 mjeseci. Prosječni Schwab England Disability Scale se poboljšao sa 61,3 na 74,4 nakon prosječno 27,1 mjeseci. Prosječni VAS se poboljšao sa 5,2 na 2,3 nakon prosječno 26 mjeseci. Također, četiri domene na SF-36 povezane sa kvalitetom života su se značajno poboljšale nakon operacije te je zabilježeno da je globalno kognitivno funkcioniranje ostalo nepromijenjeno nakon DBS-GPi. Jedan



bolesnik (6,3%) je razvio parkinsonizam nakon DBS-a. Nuspojave vezane uz operativni postupak su zabilježene kod šestero bolesnika (37,5%): dva asimptomatska intracerebralna krvarenja, tri hematoma na mjestu pulsno generatora i sve nuspojave su razriješene bez sekvela.

Jedna serija slučajeva (43) opisuje dobar učinak DBS-GPi na MD koji je zamjetniji kod SGCE pozitivnih bolesnika. Kod oba bolesnika je u potpunosti otklonjen mioklonus unutar jedne godine od operacije te je učinak održan i do tri godine poslije kod bolesnika koji je bio SGCE pozitivan i šest mjeseci kod drugog bolesnika. Bolesnik koji je bio SGCE negativan je razvio kružne kretnje u lijevom ramenu tijekom programiranja koje su okarakterizirane kao tikovi jer su bile stereotipne, moguće ih je bilo suzbiti (podešavanjem širine vala na stimulatoru) i povezane su sa prethodnim nagonom i napetosti. Uz to, jedna serija slučajeva (44) opisuje izvrstan učinak DBS-GPi na MD. Kod prvog bolesnika na kontroli 60 mjeseci nakon operacije zamijećeno je značajno poboljšanje. Bolesnik je potpuno bez simptoma tijekom protekle godine. Početni UMRS i BFMDRS iznosili su 53 i 37, a nakon 60 mjeseci nula i nula što je poboljšanje od 100%. Kod drugog bolesnika je na kontroli 30 mjeseci nakon operacije također zamijećeno znantno poboljšanje. Početni UMRS i BFMDRS iznosili su 45 i 17, a nakon 30 mjeseci 13 i tri što je poboljšanje od 71,1% i 82,4%. Treći bolesnik je bio najteže onеспособljen svojom bolešću. Na kontroli 18 mjeseci nakon operacije zamijećeno je znantno poboljšanje. Početni UMRS i BFMDRS iznosili su 136 i 75, a nakon 18 mjeseci 43 i 16 što je poboljšanje od 68,4% i 78,7%. Bolesnik je bio u mogućnosti hodati sa štakama i povratio je sposobnost da se hrani i pere. Doze trihexyphenidyla su smanjene za 50%. Međutim, neočekivano bolesnik je počinio samoubojstvo 20 mjeseci nakon implantacije DBS-a. Nije zabilježeno pogoršanje depresivnih simptoma tijekom praćenja. Nadalje, izvrstan učinak DBS-Vim primijećen je u studiji (45) sa dva SGCE

pozitivna i tri negativna bolesnika oboljela od MD. Bolesnici su praćeni u prosjeku 50 mjeseci (u rasponu od 24 do 86 mjeseci). UMRS je poboljšán za prosječno 92,7%, BFMDRS-M za 71,4%, a BFMDRS-D za 75,8%. Kod jednog bolesnika sa inicijalno implantiranim bilateralnim Vim-om je došlo do pogoršanja distonije unatoč dobroj kontroli mioklonusa nakon 30 mjeseci te mu je bilateralno implantiran GPI-DBS 43 mjeseca nakon prve operacije. Na posljednjoj kontroli (nakon 80 mjeseci) zabilježeno je poboljšanje BFMDRS-M od 83,3%, BFMDRS-D od 75% i UMRS od 97,2%. Jednom bolesniku je pukla desna elektroda koja je zamijenjena. Druge nuspojave nisu bile zabilježene. Nadalje, i jedna meta analiza (46) je potvrdila izvrstan učinak DBS-a na MDS bez obzira na SGCE mutaciju. Prosječno vrijeme praćenja svih pacijenata je bilo 39,1 mjesec (u rasponu od jednog do 156 mjeseci). Prosječno poboljšanje BFMDRS-M, BFMDRS-D i UMRS je bilo 71,1%, 77,1% i 87,6% nakon 36 mjeseci praćenja. Na zadnjoj kontroli 79,6% bolesnika je imalo poboljšanje BFMDRS-M veće od 50% u odnosu na prije operacije. 94,1% bolesnika je imalo poboljšanje veće od 50% u UMRS. Većina dijelova SF-36 upitnika je pokazala poboljšanje, a ono je bilo najviše izraženo u općoj percepciji zdravlja, socijalnog funkcioniranja i ograničene uloge zbog fizičkih i emocionalnih problema. Od nuspojava u pet od 31 studije je zabilježeno četiri infekcije, tri nuspojave povezane sa DBS sustavom, jedno krvarenje, a sve nuspojave su razriješene bez sekvela. Zabilježen je trend boljih ishoda kod mlađe dobi i kraćeg trajanja bolesti u vrijeme operacije. Nije bilo značajnih razlika između GPi i Vim-DBS kod ishoda distonije i mioklonusa, ali kod bolesnika sa DBS-GPi je zabilježeno manje nuspojava. Kao što je prethodno navedeno, jedna studija (47) je potvrdila izvrstan učinak DBS-GPi na MD. Bolesnici su bili praćeni prosječno 8,7 godina. Prosječno poboljšanje BFMDRS-M, BFMDRS-D i UMRS je bilo 71,4%, 88,3% i 94,1%. Prosječno poboljšanje mAIMS je bilo 71,1%. Na temelju MMSE i svakodnevnog funkcioniranja

svi bolesnici su imali normalnu kognitivnu funkciju bez disfunkcije u frontalnom režnju. Samo jedan bolesnik je prijavio depresivne i anksiozne simptome. Nakon operacije bolesnici su prema SF-36 imali dobru kvalitetu života koja je bila usporediva sa onom Francuske populacije njihove dobi. The Mental Component Summary score je bio u prosjeku 79,7, a Physical Component Summary score 79,2. Bolesnici su prijavili razne pozitivne životne prekretnice nakon operacije pa su tako dva bolesnika prestala konzumirati alkohol, jedan bolesnik je prestao pušiti, jedan bolesnik se oženio, jedna bolesnica je rodila, četiri bolesnika su položila vozački ispit, četiri bolesnika su završila visoko obrazovanje i tri bolesnika su našla stabilan posao. Šestero bolesnika je nakon operacije smanjilo doze ili u potpunosti prestalo uzimati oralne lijekove za motoričke simptome MD dok je jedan bolesnik počeo primati injekcije botulinum toksina zbog rezidualne distonije. Zabilježene su dvije infekcije povezane sa DBS sustavom, ali bez sekvela. Kod tri bolesnika, sa poviješću depresije, je zabilježena prolazna depresija bez pokušaja samoubojstva od čega je jedan bolesnik zahtijevao hospitalizaciju. Jedna bolesnica je imala postporođajnu depresiju koja je uspješno liječena antidepresivima. U nastavku, jedna serija slučaja (48) opisuje izvrstan dugoročni učinak DBS-GPi kod dva SGCE pozitivne bolesnice sa jednakom mutacijom i teškim i onesposobljujućim MD. U obje bolesnice mioklonus i distonija su gotovo u potpunosti otklonjeni putem DBS-GPi. Nisu zabilježeni rezidualni funkcionalni poremećaji prema BFMDRS-D, druge nuspojave vezane uz stimulaciju, pogoršanje kognicije ili psihijatrijski poremećaji tijekom 10 godina praćenja.

Nasuprot tome, jedan prikaz slučaja (49) opisuje manjak učinka DBS-STN na DYT12 distoniju kod bolesnice s atipičnom kliničkom slikom distonija parkinsonizma naglog nastupa sa potvrđenom mutacijom u ATP1A3 genu. Kod bolesnice je bila izražena distonija donjih udova kao inicijalna manifestacija bolesti što je rijetkost dok je nagli

nastup bulbarnih simptoma bilo zadnja manifestacija. Zabilježeno je blago poboljšanje govora, ali su se javili poremećaji hoda zbog pogoršanja distonije. Nije zabilježeno poboljšanje prema BFMDRS skali prije i poslije operacije (nepromijenjeno na 57.5), iako bolesnica navodi kako se osjeća bolje.

## 9. Rasprava

Dostupna literatura upućuje na to da dob nastupa distonije, zahvaćene regije tijela i prevalencija distoničkih kretnji ili držanja utječu na ishod DBS-a, ali genetski status je također važan čimbenik u navedenoj jednadžbi (50).

Iz skupine izoliranih distonija čini se da bolesnici sa DYT1 distonijom imaju najbolji odgovor (14,21,23) dok DYT6 distonija odgovara približno jednako dobro na DBS (15,21,22,25,26) čak i kod bolesnika sa kontrakturama (25). Uz to, izvrstan dugoročni učinak DBS-a opisuje se i kod Meige sindroma (7,16,17,18,19) kod bolesnika sa DYT25 (20) i DYT24 distonijom (6) i tardivne distonije (8,9,27). Iz skupine kombiniranih distonija čini se da DYT16 (42), DYT3 (10) i DYT11 (43,44,45,46,47,48) imaju dobar dugoročni odgovor na DBS dok kod DYT12 (49) isti izostaje.

Važno je napomenuti kako psihijatrijska oboljenja imaju znatnu prevalenciju u skupini bolesnika oboljelih od distonije, ali još važnije, znatno pogoršavaju njihovu kvalitetu života stoga je iznimno važno osim motoričkih ubuduće procjenjivati i nemotoričke dugoročne ishode DBS-a. U pojedinim studijama, osim povoljnih motoričkih ishoda, koji su ujedno i više istraženi, zamijećeni su i povoljni nemotorički ishodi DBS-a pa je tako zabilježen izostanak pogoršanja, a u nekim slučajevima čak i poboljšanje kognitivne funkcije. (39, 34, 35) Isto je zamijećeno i kod bolesnika sa poviješću težih psihijatrijskih oboljenja (30). Zamijećeno je da je bolji ishod DBS-a povezan sa mlađom dobi u vrijeme operacije, ranijom primjenom DBS-a, kraćim trajanjem bolesti, starijom

dobi nastupa bolesti, naglašenim fazičkim kretnjama, manjim brojem zahvaćenih regija i većom onesposobljenošću u vrijeme operacije.

Međutim, teško je definirati utjecaj genetskog statusa na ishode DBS-a jer je većina genetski uvjetovanih distonija rijetka i stoga je otežano napraviti veliku studiju sa homogenom skupinom bolesnika i dati definitivni odgovor na ovo pitanje, ali i posljedično učiniti testiranje istih dostupnim. Nadalje, osim manjka velikih studija problem sa postojećima je taj što trenutno ne postoje definitivni kriteriji za dijagnostiku distonije što dodatno otežava izbor bolesnika za provođenje istih. Zbog navedenog, trenutni zaključci su izvedeni na temelju prikaza, serija slučajeva i drugih studija rađenih većinom na malom broju ispitanika stoga određivanje genetskog statusa ima potencijal u objektivnom određivanju dijagnoze i time i ishoda DBS-a.

## 10. Zaključak

Prema svemu iznesenom, čini se da izolirana distonija bolje odgovara na DBS od kombinirane. Također, čini se da genetski tip distonije utječe na ishod DBS-a što znači da genetsko testiranje ima važnost u objektivnom potvrđivanju dijagnoze, a samim time i predikciji ishoda DBS-a dok može pružiti nove uvide u patogenezu i razvitak novih ciljnih mjesta DBS-a. Međutim, neovisno o tome neophodno je oformiti univerzalne dijagnostičke kriterije kako bi se riješio problem pravovremene dijagnostike i rane primjene DBS-a koje dokazano ima bolji ishod. Nadalje, potreban je i dogovor oko načina mjerenja motoričkih i nemotoričkih ishoda kako bi se isti zatim mogli pouzdano uspoređivati između studija. Zaključno, neophodne su sistematske i multicentrične studije sa homogenim skupinama ispitanika kako bi se definitivno razlučio utjecaj genetike na ishode DBS-a.

## 11. Sažetak

**Uvod:** Distonija je poremećaj pokreta karakteriziran neprekidnim ili isprekidanim kontrakcijama mišića koje uzrokuju abnormalne, često ponavljajuće kretnje, držanje ili oboje. Distoniju nije lako prepoznati, pogotovo kada su simptomi blagi ili izolirani, te je bolest često pogrešno dijagnosticirana. Iako je liječenje orijentirano na patogenezu poželjno ono je za sada samo simptomatsko zbog manjka razumijevanja točnih mehanizama koji uzrokuju bolest. Svrha ovog rada je identificirati dugoročne učinke DBS-a na distoniju i analizirati utječe li genetska podloga na iste. **Rasprava:** Iz skupine izoliranih distonija čini se da bolesnici sa DYT1 distonijom imaju najbolji odgovor dok DYT6 distonija odgovara približno jednako dobro na DBS čak i kod bolesnika sa kontrakturama. Uz to, izvrstan dugoročni učinak DBS-a opisuje se i kod Meige sindroma kod bolesnika sa DYT25 i DYT24 distonijom i tardivne distonije. Iz skupine kombiniranih distonija čini se da DYT16, DYT3 i DYT11 imaju dobar dugoročni odgovor na DBS dok kod DYT12 isti izostaje. Također, čini se da genetski tip distonije utječe na ishod DBS-a što znači da genetsko testiranje ima važnost u objektivnom potvrđivanju dijagnoze, a samim time i predikciji ishoda DBS-a dok može pružiti nove uvide u patogenezu i razvitak novih ciljnih mjesta DBS-a. Važno je napomenuti kako psihijatrijska oboljenja imaju znatnu prevalenciju u skupini bolesnika oboljelih od distonije, ali još važnije, znatno pogoršavaju njihovu kvalitetu života stoga je iznimno važno osim motoričkih ubuduće procjenjivati i nemotoričke dugoročne ishode DBS-a. **Zaključak:** Neophodne su sistematske i multicentrične studije sa homogenim skupinama ispitanika kako bi se definitivno razlučio utjecaj genetike na ishode DBS-a. **Ključne riječi:** distonija; duboka stimulacija mozga; genetika

## 12. Summary

**Introduction:** Dystonia is a movement disorder characterised by continuous or interrupted muscle contractions causing abnormal, often repeating movements, posture or both. Dystonia is not easy to recognize especially when the symptoms are mild or isolated so the disease is often misdiagnosed. Although pathogenesis-oriented treatment is desirable for now it is only symptomatic due to lack of knowledge of the exact pathogenetic mechanism. The purpose of this review is to identify long-term outcomes of DBS for dystonia and analyze whether genetic etiology has any influence on the outcomes. **Discussion:** From the isolated dystonia group it seems that patients with DYT1 dystonia respond best to DBS while DYT6 patients respond less robust even in patients with contractures. Excellent long-term outcomes are also described in patients with Meige syndrome, DYT25, DYT24 and tardive dystonia. From the combined dystonia group it seems that patients with DYT16, DYT3 and DYT11 have good long-term outcomes while DBS seems to have no influence in DYT12 patients. Furthermore, it seems that genetic status influences the DBS outcome which means that genetic testing has value in objectively confirming the diagnosis and predicting DBS outcomes while providing insight into dystonia pathogenesis and developing new leads for DBS targets. Moreover, it is important to mention that psychiatric diseases have a significant prevalence among dystonia patients, but more importantly, a significant impact on the patients' quality of life. Therefore it is of grave importance to also assess non-motor outcomes of DBS in the future. **Conclusion:** Systematic and multicentric studies with homogenous patient groups are needed to definitely discern the influence of genetics on DBS.

**Key words:** deep brain stimulation; dystonia; genetics

### 13. Literatura

1. Albanese A, Giovanni MD, Lalli S. Dystonia: diagnosis and management. *Eur J Neurol* 2018;26:5-17.
2. Balint B, Mencacci NE, Valente EM, Pisani A, Rothwell J, Jankovic J, et al. Dystonia. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:37.
3. Prudente CN, Hess EJ, Jinnah HA. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? *Neuroscience* 2014;260:23–35.
4. Shanker V, Bressman SB. Diagnosis and management of dystonia. *Continuum* 2016;22:1227-45.
5. Zorzi G, Carecchio M, Zibordi F, Garavaglia B, Nardocci N. Diagnosis and treatment of pediatric onset isolated dystonia. *Eur J Pediatr Neurol* 2018;22:238-44.
6. Lasky L, Bliss L, Sidiropoulos C. Successful pallidal deep brain stimulation treatment in a case of generalized dystonia due to a novel ANO3 mutation. *Case Rep Neurol Med* [Internet]. 2019; 3154653. [cited 2020 June 1]. Available from:  
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31871801/?from\\_single\\_result=Successful+Pallidal+Deep+Brain+Stimulation+Treatment+in+a+Case+of+Generalized+Dystonia+due+to+a+Novel+ANO3+Mutation&expanded\\_search\\_query=Successful+Pallidal+Deep+Brain+Stimulation+Treatment+in+a+Case+of+Generalized+Dystonia+due+to+a+Novel+ANO3+Mutation](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31871801/?from_single_result=Successful+Pallidal+Deep+Brain+Stimulation+Treatment+in+a+Case+of+Generalized+Dystonia+due+to+a+Novel+ANO3+Mutation&expanded_search_query=Successful+Pallidal+Deep+Brain+Stimulation+Treatment+in+a+Case+of+Generalized+Dystonia+due+to+a+Novel+ANO3+Mutation)
7. Aires A, Gomes T, Linhares P, Cunha F, Rosas MJ, Vaz R. The impact of deep brain stimulation on health related quality of life and disease-specific disability in Meige syndrome (MS). *Clin Neurol Neurosurg* 2018;171:53-57.



8. Meng DW, Liu HG, Yang AC, Zhang K, Zhang JG. Long-term effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation in tardive dystonia. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:1257-8.
9. Deng ZD, Li DY, Zhang CC, Pan YX, Zhang J, Jin H, et al. Long-term follow-up of bilateral subthalamic deep brain stimulation for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;41:58-65.
10. Kilbane C, Witt J, Galifianakis NB, Glass GA, Volz M, Heath S, et al. Long-term outcomes of bilateral pallidal deep brain stimulation for X-linked dystonia and parkinsonism. *Stereotact Funct Neurosurg* 2018;96:320-6.
11. Brüggemann N, Domingo A, Rasche D, Moll CKE, Rosales RL, Jamora RDG, et al. Association of pallidal neurostimulation and outcome predictors with X-linked dystonia parkinsonism. *JAMA Neurol* 2019;76:211-6.
12. Wu YS, Ni LH, Fan RM, Yao MY. Meta-regression analysis of the long-term effects of pallidal and subthalamic deep brain stimulation for the treatment of isolated dystonia. *World Neurosurg* 2019;129:409-16.
13. Hu W, Stead M. Deep brain stimulation for dystonia. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2014; 3. [cited 2020 June 1]. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444300/?from\\_single\\_result=Hu+W%2C+Stead+M.+Deep+brain+stimulation+for+dystonia.+Transl+Neurodegener](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444300/?from_single_result=Hu+W%2C+Stead+M.+Deep+brain+stimulation+for+dystonia.+Transl+Neurodegener)
14. Krause P, Lauritsch K, Lipp A, Horn A, Weschke B, Kupsch A, et al. Long-term results of deep brain stimulation in a cohort of eight children with isolated dystonia. *J Neurol* 2016;263:2319-26.
15. Krause P, Brüggemann N, Völzmann S, Horn A, Kupsch A, Schneider GH, et al. Long-term effect on dystonia after pallidal deep brain stimulation

- (DBS) in three members of a family with a THAP1 mutation. *J Neurol* 2015;262:2739-44.
16. Tian H, Yu Y, Zhen X, Zhang L, Yuan Y, Zhang B, et al. Long-term efficacy of deep brain stimulation of bilateral globus pallidus internus in primary meige syndrome. *Stereotact Funct Neurosurg* 2019;97:356-61.
17. Wang X, Zhang C, Wang Y, Liu C, Zhao B, Zhang JG, et al. Deep brain stimulation for craniocervical dystonia (Meige syndrome): A report of four patients and a literature-based analysis of its treatment effects. *Neuromodulation* 2016;19:818-23.
18. Horisawa S, Ochiai T, Goto S, Nakajima T, Takeda N, Kawamata T, et al. Long-term outcome of pallidal stimulation for Meige syndrome. *J Neurosurg* 2018;130:84-9.
19. Wang X, Mao Z, Cui Z, Xu X, Pan L, Liang S, et al. Predictive factors for long-term clinical outcomes of deep brain stimulation in the treatment of primary Meige syndrome. *J Neurosurg* 2019; Forthcoming.
20. Ahn JH, Kim AR, Kim NKD, Park WY, Kim JS, Kim M, et al. The effect of globus pallidus interna deep brain stimulation on a dystonia patient with the GNAL mutation compared to patients with DYT1 and DYT6. *J Mov Disord* 2019;12:120-4.
21. Artusi CA, Dwivedi A, Romagnolo A, Bortolani S, Marsili L, Imbalzano G, et al. Differential response to pallidal deep brain stimulation among monogenic dystonias: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:426-33.

22. Krause P, Völzmann S, Ewert S, Kupsch A, Schneider GH, Kühn AA.  
Long-term effects of bilateral pallidal deep brain stimulation in dystonia: a follow-Up between 8 and 16 years. *J Neurol* 2020; Forthcoming.
23. Dupre DA, Nangunoori R, Koduri S, Angle C, Cantella D, Whiting D.  
Disease stabilization of DYT1-positive primary generalized dystonia with deep brain stimulation of the globus pallidus interna: a 15-year follow-up. *Oper Neurosurg* [Internet]. 2018;597. [cited 2020 June 1]. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586458/?from\\_single\\_result=23.+Dupre+DA%2C+Nangunoori+R%2C+Koduri+S%2C+Angle+C%2C+Cantella+D%2C+Whiting+D.+Disease+stabilization+of+DYT1-positive+primary+generalized+dystonia+with+deep+brain+stimulation+of+the+globus+pallidus+interna%3A+a+15-year+follow-up](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28586458/?from_single_result=23.+Dupre+DA%2C+Nangunoori+R%2C+Koduri+S%2C+Angle+C%2C+Cantella+D%2C+Whiting+D.+Disease+stabilization+of+DYT1-positive+primary+generalized+dystonia+with+deep+brain+stimulation+of+the+globus+pallidus+interna%3A+a+15-year+follow-up).
24. Vuletic V, Chudy D, Almahariq F, Dobricic V, Kostic V, Bogdanovic N.  
Excellent outcome of pallidal deep brain stimulation in DYT6 dystonia: a case report. *J Neurol Sci* 2016;366:18-19.
25. Danielsson A, Carecchio M, Cif L, Koy A, Lin JP, Solders G, et al. Pallidal deep brain stimulation in DYT6 dystonia: clinical outcome and predictive factors for motor improvement. *J Clin Med* [Internet]. 2019;8. [cited 2020 June 1]. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817799/?from\\_single\\_result=25.+Danielsson+A%2C+Carecchio+M%2C+Cif+L%2C+Koy+A%2C+Lin+JP%2C+Solders+G%2C+et+al.+Pallidal+deep+brain+stimulation+in+DYT6+dystonia%3A+clinical+outcome+and+predictive+factors+for+motor+improvement](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817799/?from_single_result=25.+Danielsson+A%2C+Carecchio+M%2C+Cif+L%2C+Koy+A%2C+Lin+JP%2C+Solders+G%2C+et+al.+Pallidal+deep+brain+stimulation+in+DYT6+dystonia%3A+clinical+outcome+and+predictive+factors+for+motor+improvement)

26. Brüggemann N, Kühn A, Schneider SA, Kamm C, Wolters A, Krause P, et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia. *Neurology* 2015;84:895-903.
27. Park HR, Lee JM, Ehm G, Yang HJ, Song IH, Lim YH, et al. Long-term clinical outcome of internal globus pallidus deep brain stimulation for dystonia. *PloS One* [Internet]. 2016;11. [cited 2020 June 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26745717/>
28. Ortiz RM, Scheperjans F, Pekkonen E. Deep brain stimulation for dystonia in Finland during 2007-2016. *BMC Neurol* [Internet]. 2019;137. [cited 2020 June 1]. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234792/?from\\_single\\_result=28.+Ortiz+RM%2C+Scheperjans+F%2C+Pekkonen+E.+Deep+brain+stimulation+for+dystonia+in+Finland+during+2007-2016.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234792/?from_single_result=28.+Ortiz+RM%2C+Scheperjans+F%2C+Pekkonen+E.+Deep+brain+stimulation+for+dystonia+in+Finland+during+2007-2016.)
29. Moro E, LeReun C, Krauss JK, Albanese A, Lin JP, Autiero W, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2017;24:552-60.
30. Meoni S, Zurowski M, Lozano AM, Hodaie M, Poon YY, Fallis M, et al. Long-term neuropsychiatric outcomes after pallidal stimulation in primary and secondary dystonia. *Neurology* 2015;85:433-40.
31. Koy A, Bockhorn N, Kühn AA, Schneider GH, Krause P, Lauritsch K, et al. Adverse events associated with deep brain stimulation in patients with childhood-onset dystonia. *Brain Stimul* 2019;12:1111-20.
32. Buhmann C, Huckhagel T, Engel K, Gulberti A, Hidding U, Poetter-Nerger M, et al. Adverse events in deep brain stimulation: a retrospective long-term analysis of neurological, psychiatric and other occurrences. *PloS One*

[Internet]. 2017;12. [cited 2020 June 1]. Available from:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28678830/?from\\_single\\_result=32.+Buhmann+C%2C+Huckhagel+T%2C+Engel+K%2C+Gulberti+A%2C+Hidding+U%2C+Poetter-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28678830/?from_single_result=32.+Buhmann+C%2C+Huckhagel+T%2C+Engel+K%2C+Gulberti+A%2C+Hidding+U%2C+Poetter-)

[Nerger+M%2C+et+al.+Adverse+events+in+deep+brain+stimulation%3A+a+retrospective+long-](#)

[term+analysis+of+neurological%2C+psychiatric+and+other+occurrences](#)

33. Koy A, Weinsheimer M, Pauls KAM, Kühn AA, Krause P, Huebl J, et al.

German registry of paediatric deep brain stimulation in patients with

childhood-onset dystonia (GEPESTIM). *Eur J Pediatr Neurol* 2017;21:136-46.

34. Zacharia SJ, Sokratous G, Samuel M, Costello A, Ashkan K, Shotbolt P.

Neuropsychological and neuropsychiatric concerns for deep brain

stimulation in dystonia: preoperative profiles in a deep brain stimulation

cohort and postoperative changes in three case series reports. *Cureus*

[Internet]. 2018;10. [cited 2020 June 1]. Available from:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648047/?from\\_single\\_result=Neuropsychological+and+neuropsychiatric+concerns+for+deep+brain+stimulation+in+dystonia%3A+preoperative+profiles+in+a+deep+brain+stimulation+cohort+and+postoperative+changes+in+three+case+series+reports](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648047/?from_single_result=Neuropsychological+and+neuropsychiatric+concerns+for+deep+brain+stimulation+in+dystonia%3A+preoperative+profiles+in+a+deep+brain+stimulation+cohort+and+postoperative+changes+in+three+case+series+reports)

[hological+and+neuropsychiatric+concerns+for+deep+brain+stimulation+in+dystonia%3A+preoperative+profiles+in+a+deep+brain+stimulation+cohort](#)

[+and+postoperative+changes+in+three+case+series+reports](#)

[+and+postoperative+changes+in+three+case+series+reports](#)

35. Ostrem JL, Luciano MS, Dodenhoff KA, Ziman N, Markun LC, Racine CA,

et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: a 3-

year follow-up study. *Neurology* 2017;88:25-35.

36. Deng Z, Pan Y, Zhang C, Zhang J, Qiu X, Zhan S, et al. Subthalamic deep brain stimulation in patients with primary dystonia: a ten-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;55:103-10.
37. Jahanshahi M, Torkamani M. The cognitive features of idiopathic and DYT1 dystonia. *Mov Disord* 2017;32:1348-55.
38. Hogg E, During E, Tan EE, Athreya K, Eskenazi J, Wertheimer J, et al. Sustained quality-of-life improvements over 10 years after deep brain stimulation for dystonia. *Mov Disord* 2018;33:1160-7.
39. Dinkelbach L, Mueller J, Poewe W, Delazer M, Elben S, Wolters A, et al. Cognitive outcome of pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia: one year follow up results of a prospective multicenter trial. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:976-80.
40. Wolf ME, Capelle HH, Lütjens G, Ebert AD, Hennerici MG, Krauss JK, et al. Body weight gain in patients with bilateral deep brain stimulation for dystonia. *J Neural Transm (Vienna)* 2016;123:261-7.
41. Eggink H, Szlufik S, Coenen MA, Egmond MEV, Moro E, Tijssen MAJ. Non-motor effects of deep brain stimulation in dystonia: a systematic review. 2018;55:26-44.
42. Casagrande SCB, Listik C, Coelho DB, Limongi JCP, Teixeira LA, Teixeira MJ, et al. Deep brain stimulation in patients with isolated generalized dystonia caused by PRKRA mutation. *Mov Disord Clin Pract* 2019;6:616-8.
43. Ramdhani RA, Frucht SJ, Behnegar A, Kopell BH. Improvement of isolated myoclonus phenotype in myoclonus dystonia after pallidal deep brain stimulation. *Tremor Other Hyperkinet Mov [Internet]*. 2016;369. [cited 2020 June 1]. Available from:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989574/?from\\_single\\_result=Ramdhani+RA%2C+Frucht+SJ%2C+Behnegar+A%2C+Kopell+BH.+Improvement+of+isolated+myoclonus+phenotype+in+myoclonus+dystonia+after+pallidal+deep+brain+stimulation.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989574/?from_single_result=Ramdhani+RA%2C+Frucht+SJ%2C+Behnegar+A%2C+Kopell+BH.+Improvement+of+isolated+myoclonus+phenotype+in+myoclonus+dystonia+after+pallidal+deep+brain+stimulation.)

44. Fernández-Pajarín G, Sesar A, Relova JL, Ares B, Jiménez-Martín I, Blanco-Arias P, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation in myoclonus-dystonia: our experience in three cases and their follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;158:2023-8.
45. Zhang YQ, Wang JW, Wang YP, Zhang XH, Li JP. Thalamus stimulation for myoclonus dystonia syndrome: five cases and long-term follow-up. *World Neurosurg* 2019;122:933-9.
46. Wang X, Yu X. Deep brain stimulation for myoclonus dystonia syndrome: a meta-analysis with individual patient data. *Neurosurg Rev* 2020; Forthcoming.
47. Kosutzka Z, Tisch S, Bonnet C, Ruiz M, Hainque E, Welter ML, et al. Long-term GPI-DBS improves motor features in myoclonus-dystonia and enhances social adjustment. *Mov Disord* 2019;34:87-94.
48. Roze E, Vidailhet M, Hubsch C, Navarro S, Grabli D. Pallidal stimulation for myoclonus-dystonia: ten years' outcome in two patients. *Mov Disord* 2015;30:871-2.
49. Weber J, Piroth T, Rijntjes M, Jung B, Reinacher PC, Weiller C, et al. Atypical presentation of rapid-onset dystonia-parkinsonism (DYT12) unresponsive to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord Clin Pract* 2018;5:427-9.

50. Jinnah HA, Alterman R, Klein C, Krauss JK, Moro E, Vidailhet M, et al.

Deep brain stimulation for dystonia: a novel perspective on the value of genetic testing. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124:417-30.



## 14. Životopis

Ena Šukunda je rođena 30. listopada 1994. godine u Rijeci. Osnovnu je školu završila u Osnovnoj školi Grivica, a opću gimnaziju u Prvoj sušačkoj hrvatskoj gimnaziji. 2013. godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci na kojem diplomira 2020. godine. Tijekom studija bila je članica studentske udruge CroMSIC, FOSS i predsjednica studentske udruge ZOSS u mandatu 2019./2020. godina. Kao član medicinskog tima volontirala je na European Universities Games 2016. te European Universities Championship 2017. godine. Sudjelovala je na 2 studentske razmjene: 2018. godine u Španjolskoj na odjelu Neurologije i 2019. godine u Švedskoj na odjelu Ortopedije. Prva autorica je članka objavljenog u časopisu Medicina fluminensis i nekoliko poster i oralnih prezentacija koje je izlagala na kongresima diljem regije.