

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Heinze)
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Die Tiefe Hirnstimulation – Stellenwert in der Parkinsontherapie und neue
Behandlungsindikationen**

Habilitationsschrift

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.
(doctor medicinae habilitatus)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von	Dr. med. Doreen Gruber
aus	Potsdam-Babelsberg
Magdeburg	15.06.2019

<u>Inhaltsverzeichnis</u>	I
Abkürzungen	III
Erklärung	IV
Danksagung	V
Auflistung der Publikationen	VI
1. Historisches Vorwort	1
2. Neurostimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom (P1, P2, P4, P7, P8, P12, P13)	3
2.1. Einleitung idiopathisches Parkinsonsyndrom (P1, P2, P7, P12)	3
2.2. Resultate erster Fallserien und unkontrollierter Studien der subthalamischen Neurostimulation bei Parkinson auf motorische und nicht-motorische Symptome sowie Lebensqualität	8
2.3. Systemassoziierte und interventionsbedingte Komplikationen (P4)	10
2.4. Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit der subthalamischen Neurostimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom im späten und frühen Erkrankungsstadium durch randomisiert-kontrollierte Studien (P8, P13)	12
2.5. Aktuelle Kontroverse bezüglich kognitiver Langzeiteffekte der subthalamischen Neurostimulation bei Parkinson (P2)	15
3. Neue klinische Aspekte der pallidalen Neurostimulation in erweiterten Indikationen aus dem Spektrum der Dystonien (P3, P5, P6, P9, P10, P11)	19
3.1. Einleitung Dystonien	19
3.2. Bisherige und neue Erfolge bei isolierten hereditären und idiopathischen Dystonien	20
3.2.1. Bisherige klinische Erfolge bei isolierten hereditären und idiopathischen generalisierten und segmentalen Dystonien	20
3.2.2. Neue klinische Aspekte der pallidalen Neurostimulation in erweiterter Indikation: isolierte idiopathische und hereditäre segmentale Dystonie: Meige-Syndrom (P9)	22
3.2.3. Neue klinische Aspekte der pallidalen Neurostimulation in erweiterter Indikation: isolierte idiopathische und hereditäre fokale Dystonie: Zervikale Dystonien (P5)	23
3.3. Erweiterung der Indikationsstellung für die Neurostimulation auf kombinierte hereditäre und idiopathische Dystonien (P6, P10)	26
3.3.1. Myoklonus-Dystonie-Syndrom (P10)	26
3.3.2. Chorea Huntington (P6)	30

3.4. Neuer Einsatz der Neurostimulation bei erworbener Dystonie - Tardive Dyskinesien/Dystonien (P3, P15)	34
4. Zusammenfassung und Ausblick	39
5. Abbildungsverzeichnis	42
6. Literaturverzeichnis	43
7. Belegexemplare der Publikationen (aus urheberrechtlichen Gründen nicht enthalten)	62

Abkürzungen

AIMS = Abnormal Involuntary Movement Scale

BAI = Beck Anxiety Inventory

BFMDRSd = Burk-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale disability score

BFMDRSm = Burk-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale motor score

BDI = Beck Depression Inventory

BMS = Blepharospasm Movement Scale

BMT = Best Medical Treatment

DA = Dopaminagonisten

GPe = Globus pallidus externus

GPi = Globus Pallidus internus

HD = Huntington Disease

MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale

MedOff = ohne dopaminerge Medikation

MedOn = unter dopaminerger Medikation

MCI = Mild cognitive impairment

MDRS = Mattis Dementia Rating Scale

MDS = Myoklonus-Dystonie-Syndrom

MRT = Magnetresonanztomographie

PD = Parkinson Disease

PDQ = Parkinson Disease Questionnaire

RCT = Randomized controlled trial

SF 36 = Short form mit 36 Items des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SN = Substantia nigra

StimOff = deaktivierte Neurostimulation

StimOn = aktivierte Neurostimulation

STN = Nucleus subthalamicus

THS = Tiefe Hirnstimulation

TDd = Tardive Dystonie

TDk = Tardive Dyskinesie

UHDRS = Unified Huntington Disease Rating Scale

UMRS = Unified Myoclonus Rating Scale

UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale

VIM = Nucleus ventralis intermedius thalami

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät zur Habilitation eingereichte Habilitationsschrift mit dem Titel „Die Tiefe Hirnstimulation – Stellenwert in der Parkinsontherapie und neue Behandlungsindikationen“ in der Klinik für Neurologie mit Unterstützung der in der Danksagung berücksichtigten Personen ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Habilitationsschrift sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe die Habilitationsschrift bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule/Universität zur Habilitation eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität das Recht, weitere Kopien meiner Habilitationsschrift herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 15.06.2019

Dr. med. Doreen Gruber

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Hans-Jochen Heinze danke ich ausdrücklich dafür, dass er mir als externe Gastwissenschaftlerin die Habilitation an der Universität Magdeburg ermöglichte, so dass ich meinen bisherigen wissenschaftlichen Weg fortsetzen und erfolgreich abschließen konnte.

Herrn Professor Dr. med. Andreas Kupsch danke ich für seine Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und für seine kontinuierliche fachliche Beratung bei den von mir durchgeführten klinischen Forschungsprojekten.

In besonderer Weise bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Georg Ebersbach, der den Abschluss meines Habilitationsvorhabens durch flexible und großzügige Rahmenbedingungen in der klinischen Routine ganz wesentlich unterstützte und mich auch kontinuierlich ermutigte, wissenschaftlich weiterzuarbeiten.

Herrn Professor Dr. med. Matthias Endres danke ich dafür, dass ich auch nach meinem Wechsel in ein nicht-universitäres Arbeitsumfeld meinen Status als Gastwissenschaftlerin an der Charité Universitätsmedizin Berlin behalten konnte, so dass es mir möglich war, mein dort bereits begonnenes Habilitationsvorhaben fortzusetzen.

Mein besonderer Dank gilt ferner allen Kolleginnen und Kollegen, die durch ihre Kooperationsbereitschaft meine Beteiligung an multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studien ermöglichten sowie mit ihren fachlichen und wissenschaftlichen Diskussionsbeiträgen bzw. Anregungen die Manuskripterstellung wesentlich unterstützt haben. Eine vollständige Listung würde den Rahmen dieser Danksagung übersteigen. Stellvertretend möchte ich hier in alphabetischer Reihenfolge die folgenden Namen nennen: PD Dr. med. Florian Conolly, Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Dr. med. Kirsten Haas, Prof. Dr. med. Andrea Kühn, Prof. Dr. med. Jörg Müller, Prof. Dr. med. Poewe, Dr. med. René Reese, Dr. med. Christoph van Riesen, Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler, Dr. med. Thomas Schönecker, PD Dr. med. M. Schüpbach, Prof. Dr. med. Martin Südmeyer, Dr. med. Thomas Trottenberg und Prof. Dr. med. Jens Volkmann.

Chronologische Auflistung der zusammengefassten Publikationen

* = contributing equally

- P1** Haas K, Stangl S, Steigerwald F, Matthies C, **Gruber D**, Kühn AA, Krauss JK, Sixel-Döring F, von Eckardstein K, Deuschl D, Classen J, Winkler D, Voges J, Galazky I, Oertel I, Ceballos-Baumann AO, Lange M†, Gharabaghi A, Weiss DT, Volkmann J*, Heuschmann PU*. *Development of evidence-based Quality Indicators for Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease and first year experience of implementation of a nation-wide registry*. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019 Mar; 60:3-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.01.016.
- P2** **Gruber D**, Calmbach L, Kühn AA, Krause P, Kopp UA, Schneider GH, Kupsch A. *Longterm outcome of cognition, affective state and quality of life following subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease*. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, Mar;126(3):309-318. doi: 10.1007/s00702-019-01972-7.
- P3** **Gruber D**, Südmeyer M, Deuschl G, Falk D, Krauss JK, Mueller J, Müller JU, Poewe W, Schneider GH, Schrader C, Vesper J, Volkmann J, Winter C, Kupsch A*, Schnitzler A*; DBS study group for dystonia. *Neurostimulation in tardive dystonia/dyskinesia: A delayed start, sham stimulation-controlled randomized trial*. *Brain Stimul*. 2018 Nov - Dec;11(6):1368-1377. doi: 10.1016/j.brs.2018.08.006. Epub 2018 Sep 11.
- P4** van Riesen C, Tsironis G, **Gruber D**, Klostermann F, Krause P, Schneider GH, Kupsch A. *Disease-specific longevity of impulse generators in deep brain stimulation and review of the literature*. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016 Jun;123(6):621-30. doi: 10.1007/s00702-016-1562-1. Epub 2016 May 19.
- P5** Schönecker T, **Gruber D**, Kivi A, Müller B, Lobsien E, Schneider GH, Kühn AA, Hoffmann KT, Kupsch AR. *Postoperative MRI localisation of electrodes and clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in cervical dystonia*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Aug;86(8):833-9. doi: 10.1136/jnnp-2014-308159. Epub 2014 Sep 24.
- P6** **Gruber D**, Kuhn AA, Schoenecker T, Kopp UA, Kivi A, Huebl J, Lobsien E, Mueller B, Schneider GH, Kupsch A. *Quadruple deep brain stimulation in Huntington's disease, targeting pallidum and subthalamic nucleus: case report and review of the literature*. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Oct;121(10):1303-12. doi: 10.1007/s00702-014-1201-7. Epub 2014 Apr 4. Review.
- P7** Fuhrer H*, Kupsch A*, Hälbig TD, Kopp UA, Scherer P, **Gruber D**. *Levodopa inhibits habit-learning in Parkinson's disease*. *J Neural Transm (Vienna)*. 2014 Feb;121(2):147-51.
- P8** Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, Hälbig TD, Hesekamp H, Navarro SM, Meier N, Falk D, Mehdorn M, Paschen S, Maarouf M, Barbe MT, Fink GR, Kupsch A, **Gruber D**, Schneider GH, Seigneuret E, Kistner A, Chaynes P, Ory-Magne F,

- Brefel Courbon C, Vesper J, Schnitzler A, Wojtecki L, Houeto JL, Bataille B, Maltête D, Damier P, Raoul S, Sixel-Doering F, Hellwig D, Gharabaghi A, Krüger R, Pinsker MO, Amtage F, Régis JM, Witjas T, Thobois S, Mertens P, Kloss M, Hartmann A, Oertel WH, Post B, Speelman H, Agid Y, Schade-Brittinger C, Deuschl G; EARLYSTIM Study Group. *Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications*. N Engl J Med. 2013 Feb 14;368(7):610-22. doi: 10.1056/NEJMoa1205158.
- P 9** Reese R*, **Gruber D***, Schoenecker T, Bänzner H, Blahak C, Capelle H, Falk D, Herzog J, Pinsker M, Schneider GH, Schrader C, Deuschl G, Mehdorn H, Kupsch A, Volkmann J, Krauss J. *Long-Term Clinical Outcome in Meige Syndrome Treated with Internal Pallidum Deep Brain Stimulation*. Mov Disord. 2011 Mar;26(4):691-8.
- P 10** **Gruber D**, Kühn AA, Schoenecker T, Kivi A, Trottenberg T, Hoffmann KT, Gharabaghi A, Kopp UA, Schneider GH, Klein C, Asmus F, Kupsch A. *Pallidal and thalamic deep brain stimulation in myoclonus-dystonia*. Mov Disord. 2010 Aug 15;25(11):1733-43.
- P 11** **Gruber D**, Trottenberg T, Kivi A, Schoenecker T, Kopp UA, Hoffmann KT, Schneider GH, Kühn AA, Kupsch A. *Long-term effects of pallidal deep brain stimulation in tardive dystonia*. Neurology. 2009 Jul 7;73(1):53-8
- P 12** Doepp F, Plotkin M, Siegel L, Kivi A, **Gruber D**, Lobsien E, Kupsch A, Schreiber SJ. *Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor*. Mov Disord. 2008 Feb 15;23(3):405-10.
- P 13** Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, Daniels C, Deutschländer A, Dillmann U, Eisner W, **Gruber D**, Hamel W, Herzog J, Hilker R, Klebe S, Kloss M, Koy J, Krause M, Kupsch A, Lorenz D, Lorenzl S, Mehdorn HM, Moringlane JR, Oertel W, Pinsker MO, Reichmann H, Reuss A, Schneider GH, Schnitzler A, Steude U, Sturm V, Timmermann L, Tronnier V, Trottenberg T, Wojtecki L, Wolf E, Poewe W, Voges J; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med. 2006 Aug 31;355(9):896-908.

1. Historisches Vorwort

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) ist im Gegensatz zur stereotaktischen Ablation von Kerngebieten ein reversibles neuromodulatives Verfahren. Sie wurde ursprünglich eher zur Therapie von psychiatrischen Erkrankungen und chronischem Schmerz und weniger zur Behandlung von Bewegungsstörungen eingeführt.

Vor der Entdeckung der Effekte elektrischer Impulse und Entwicklung von implantierbaren THS-Systemen war die funktionelle neurochirurgische Operation (z. B. transorbitale Lobotomie nach Freemann mit einem an einen Eispickel erinnernden Instrument) insbesondere zur Therapie psychischer Erkrankungen (Depressionen, Schizophrenie, Psychosen) von ca. 1930 bis 1970 sehr weit verbreitet (ca. 40000 - 50000 „psychochirurgische“ Eingriffe). Sie führte z. T. zu schweren Defektsyndromen wie z. B. Apathie, kognitiven Defiziten und Persönlichkeitsveränderungen, weshalb in den 70er Jahren durch eine öffentliche Debatte die funktionellen Operationen zunächst scharf kritisiert und nachfolgend stark eingeschränkt wurden (Kringelbach and Aziz 2009).

Bereits in den frühen 60er Jahren wurden während der korrekten Platzierung der koagulierenden Elektrode zur läsionellen Therapie von Bewegungsstörungen die Effekte elektrischer Impulse auf tiefliegende Gehirnareale entdeckt. Doch erst 25 Jahre später sollte die THS auf diesem Gebiet systematischer eingesetzt werden. Die Wirksamkeit der THS auf Bewegungsstörungen wurde zunächst in anekdotenhaften, einzelnen Fallberichten und später in randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien belegt (Schwalb and Hamani 2008).

Der spanische Neurowissenschaftler José M. Delgado (* 1915, † 2011) beschrieb zuerst, basierend auf seinen wissenschaftlichen Erkenntnissen aus der Tierforschung, die Techniken zur Implantation von Elektroden in das menschliche Gehirn (Delgado et al. 1952). Zu dieser Zeit implantierte er bei 25 Patienten Elektroden zur Therapie von Schizophrenien und Epilepsien und diskutierte kritisch unter Berücksichtigung ethischer Aspekte die enormen medizinischen Möglichkeiten und auch die Gefahren in seinem Buch „Physical Control of the Mind: Toward a Psychocivilized Society“ (Delgado, 1969).

Die Implantation von subkortikalen Elektroden zur Therapie von hyperkinetischen Bewegungsstörungen erfolgte erstmals durch Natalia Petrovna Bekhtereva (* 1924, † 2008) vom Institut für experimentelle Medizin und Akademie für medizinische Wissenschaften Leningrad in den frühen 60er Jahren mit z. T. exzellenten Ergebnissen. Der Artikel wurde 1963 ausschließlich in russischer Sprache veröffentlicht und erlangte keinen großen Bekanntheitsgrad (Bekhtereva et al. 1963).

In dieser Entwicklungsphase nutzte der norwegische Neurophysiologe und Psychiater Carl Wilhelm Sem-Jacobsen (* 1912, † 1991) implantierte subkortikale Stimulationselektroden u. a. zur

Identifizierung des besten Zielpunktes für läsionelle Verfahren bei Parkinsonpatienten (Sem-Jacobsen 1965, 1966).

Der amerikanische Neurochirurg Irving S. Cooper (* 1922, † 1985) beschrieb bereits 1956 die Effektivität der Pallidotomie zur Therapie von fortgeschrittenen Parkinsonsyndromen und hyperkinetischen Bewegungsstörungen wie Dystonie, Chorea und Athetose (Cooper 1956). Er setzte später trotz Kritik der wissenschaftlichen Gesellschaft die zerebelläre Kortexstimulation zur Behandlung der Spastik und therapieresistenter epileptischer Anfälle scheinbar erfolgreich ein (Cooper and Upton 1978; Rosenow et al. 2002). Durch Anregung der Food and Drug Administration wurden doppelblinde Studien hinsichtlich der Wirksamkeit der zerebellären Stimulation durchgeführt, die alle negativ verblieben. Für Cooper und sein Forschungsfeld war dies zunächst ein Rückschritt, doch wurde der enorme Vorteil von prospektiven, doppelblinden, randomisierten klinischen Studien zur Überprüfung der THS-Effekte deutlich (Schwalb and Hamani 2008).

Durch Einführung von L-Dopa in den 60er Jahren kam es zu einer deutlichen Reduktion neurochirurgischer Behandlungen für Parkinsonpatienten, so dass ablativ Verfahren zunächst auf die Behandlung von Tremor und die THS auf die Therapie von chronischem Schmerz und psychiatrischen Erkrankungen beschränkt blieben. Obwohl der positive Effekt der Stimulation ersichtlich war, wurden ablativ Verfahren zur Therapie des Tremors zunächst fortgesetzt. Bilaterale Läsionen zur Therapie des Tremors waren aufgrund von Nebenwirkungen wie Dysarthrie und Ataxie problematisch, so dass viele Neurochirurgen zweizeitig operierten (Benabid et al. 2009).

Erst in den späten 80er Jahren setzte sich mit Alim Luis Benabid (* 1942) die Neurostimulation des Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) zur Therapie von Tremorsyndromen durch (Sironi 2011). Die Verträglichkeit und Effektivität der VIM-THS wurde erstmals in Kombination mit einer gegenseitigen Thalamotomie zur Therapie eines Parkinsontremors veröffentlicht (Benabid et al. 1987).

Seither steigt die jährliche Anzahl der Implantationen von THS-Systemen unter Erweiterung des Indikationsspektrums im Bereich der Bewegungsstörungen, Epilepsien und psychiatrischer Erkrankungen. Auf der Basis von randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten (z. B. Scheinstimulation) Studien werden heute wissenschaftlich gesicherte Empfehlungen mit der Einstufung in Klasse I-IV-Evidenz für die THS-Therapie abgeleitet.

Mittlerweile gibt es drei Anbieter für THS-Systeme auf dem Markt, die neue Elektrodentechnik und wiederaufladbare Impulsgeber zur Verfügung stellen (Abbott, Chicago Illinois, USA; Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA; Medtronic, Dublin, Irland).

Die THS wurde seit den 90er Jahren für die Therapie der Parkinsonerkrankung, des Tremors und später der Dystonie zugelassen. Zielpunkte der 1. Wahl sind der Nucleus subthalamicus (STN) bei

idiopathischer Parkinsonerkrankung (PD), das Globus pallidus, pars interna (GPi) bei Dystonie und Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) bei essentiellen Tremor.

Die nachfolgenden Publikationen leisten einen Beitrag zum Verständnis der motorischen und nicht-motorischen Effekte der THS im Vergleich zu medikamentösen Therapien in der mittlerweile etablierten Indikation des idiopathischen Parkinsonsyndroms, aber auch in neueren Indikationen wie der nichterworbenen (isolierte und kombinierte Formen) und erworbenen Dystonien (z. B. neuroleptikainduziert) und anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Huntington.

2. Neurostimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom

2.1. Einleitung idiopathisches Parkinsonsyndrom (Zusammenfassung P1, P2, P7, P12)

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist eine neurodegenerative Erkrankung multifaktorieller Ätiologie, genetisch und umweltbedingt, der ein Untergang dopaminerg, nigro-striataler Neurone zu Grunde liegt. Durch den striatalen Dopaminmangel kommt es zur Ausprägung der motorischen Kardinalsymptome Bradykinese, Ruhetremor, Rigor und posturale Instabilität, die durch eine dopaminerge Substitutionstherapie reduziert werden können.

Neben den motorischen Funktionsstörungen existieren mit zunehmender Krankheitsdauer nicht-motorische Symptome wie Depression und kognitive Einschränkungen, insbesondere exekutive Dysfunktionen, Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen sowie visuell-räumliche Defizite (Dubois and Pillon 1997). Nach 20 Jahren Krankheitsdauer leiden ca. 80 % der Parkinsonpatienten an einer Demenz (Hely et al. 2008). Weitere nicht-motorische Symptome umfassen autonome Störungen wie z. B. neurogene Blasenstörungen, sexuelle Funktionseinschränkungen, orthostatische Dysregulation, Schlafstörungen und Halluzinationen.

Histologisch findet man post mortem eine vom Krankheitsstadium abhängige Verbreitung von Alpha-Synuklein-Aggregaten nicht nur im nigro-striatalen System, sondern auch im Bulbus olfaktorius, im autonomen Nervensystem, im unteren Hirnstamm, im limbischen System und meso- und neokortikalen Gebieten, die assoziiert sind mit den nicht-motorischen Symptomen wie Hyposmie, autonomen Funktionsstörungen (z. B. orthostatische Dysregulation, Obstipation), Schlafstörungen (z. B. REM-Schlafverhaltensstörungen), Depression und Demenz (Braak et al. 2003).

Die überwiegend klinisch gestellte Diagnose eines idiopathischen Parkinsonsyndroms kann im frühen Erkrankungsstadium mitunter schwierig vom essentiellen Tremor differenziert werden, da ein kombinierter Ruhe- und Haltetremor bei ca. 40 % der Parkinsonpatienten auftritt (Deuschl et al.

2000). Durch bildgebende Verfahren wie die DatScan-Untersuchung mit Darstellung der präsynaptischen Dopamintransporterdichte (Benamer et al. 2000) und durch eine Ultraschall-Untersuchung des Mittelhirns mit Darstellung einer erhöhten Hyperechogenität der Substantia nigra (SN) kann die Diagnose paraklinisch eingegrenzt werden, da ca. 90 % aller Parkinsonpatienten eine erhöhte Hyperechogenität der SN zeigen (Becker et al. 1995). Der Mittelhirn-ultraschall ist in der klinischen Routine sehr gut verfügbar, kaum belastend für den Patienten und wesentlich ökonomischer im Vergleich zur der recht zeitaufwendigen nuklearmedizinischen Untersuchung DatScan mit intravenös zu verabreichenden radioaktiven Tracern.

Inwieweit die diagnostische Differenzierung zwischen einem essentiellen Tremor gegen ein idiopathisches Parkinsonsyndrom mit Hilfe der Sonographie alleine möglich ist, wurde in einer Studie (**P12**) mit 74 Patienten, davon 49 klinisch diagnostizierte Parkinsonpatienten und 25 Patienten mit essentiellem Tremor, untersucht, welche bereits im Rahmen der klinischen Diagnostik eine Dopamintransporter-Szintigraphie (DatScan) erhalten hatten, die nicht länger als 6 Monate zurücklag. Die Sensitivität und Spezifität des Ultraschall-Befundes für die Erkennung eines idiopathischen Parkinsonsyndroms unter Berücksichtigung der DatScan-Resultate lag bei 86 % und 93%. Der positive und negative prädiktive Wert war 95 % und 82 %. Bei klinischer Diagnosestellung lag die Sensitivität bei 78 % und die Spezifität bei 92 % für den Mittelhirn-ultraschall und 91 % und 100 % für die DAT-Scan-Untersuchung (**P12**).

Das Ausmaß (= Fläche) der erhöhten Hyperechogenität korrelierte nicht mit dem Grad der Reduktion der präsynaptischen Dopamintransporterdichte im DatScan bei Parkinsonpatienten (**P12**), wie auch später von der gleichen Arbeitsgruppe bestätigt wurde (Lobsien et al. 2012); beide paraklinischen Untersuchungen sind somit als unabhängige Krankheitsparameter zu betrachten.

Somit lässt sich aus den gewonnenen Resultaten (**P12**) schlussfolgern, dass mittels eines sehr gut verfügbaren und wenig belastenden Diagnostikwerkzeugs, dem Mittelhirn-ultraschall, eine zuverlässige Differenzierung zwischen essentiellem Tremor und idiopathischem Parkinsonsyndrom möglich ist.

Durch den Einsatz der L-Dopa-Therapie und anderer dopaminerger Substanzen können motorische Symptome wie Bradykinese, Rigor und Tremor sowie partiell auch nicht-motorische (z. B. Depression) Symptome für 4 - 10 Jahre bei zufriedenstellender Lebensqualität kontrolliert werden, wobei der Tremor gelegentlich weniger L-Dopa-responsiv ist. Nach dieser sogenannten „Honeymoonphase“ können motorische Wirkfluktuationen mit intermittierender Akinese und Dyskinesien und nicht-motorische Schwankungen (z. B. Off-assoziierte Angst) auftreten. Es kann aber auch unter der dopaminergen Substitutionstherapie zu sogenannten hyperdopaminergen Symptomen wie

Impulskontrollstörungen und Halluzinationen kommen, die ebenfalls zur Einschränkung der Lebensqualität führen können (Martinez-Martin et al. 2011) und die in den letzten Jahren auch mehr in den klinischen und wissenschaftlichen Fokus gerückt sind. Der Einfluss dopaminerger Substanzen (L-Dopa und Dopaminagonisten) auf die kognitive Funktion kann unterschiedlich sein. Das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen ist bei Parkinsonpatienten, die unter kognitiven Defiziten leiden können, von besonderer Bedeutung. So kann es unter einer kombinierten nicht-dopaminergen und dopaminergen Therapie zu Einschränkungen im nicht-deklarativem Lernen kommen (Jahanshahi et al. 2010).

Auch unter einer Monotherapie mit Dopaminagonisten konnten Defizite in nicht-deklarativen Lernprozessen nachgewiesen werden (Frank et al. 2004). In der aktuellen Studie (**P7**) konnte gezeigt werden, dass es unter dem alleinigen Einfluss von L-Dopa, welches als die wirksamste und zugleich verträglichste Substanz gilt, zu einer Einschränkung von „Habit-Learning“ bei nicht-dementen Parkinsonpatienten im mittleren und fortgeschrittenen Stadium unter L-Dopa im Vergleich zum medikamentösen Off-Zustand kommt. Im Off-Zustand zeigten die Parkinsonpatienten ein unbeeinflusstes, erfolgreiches „Habit-Learning“ und waren vergleichbar mit gesunden, altersgleichen Kontrollprobanden, so dass hier ein negativer L-Dopa-Effekt angenommen werden muss (**Abb. 1A, P7**). Deklaratives Lernen blieb unter L-Dopa unbeeinflusst, während sich das Arbeitsgedächtnis besserte (**Abb. 1B, P7**).

Die unterschiedliche Modulation kognitiver Funktionen durch die L-Dopa-Substitution könnte durch die im Striatum von dorsal nach ventral unterschiedlich voranschreitende Neurodegeneration begründet sein, so dass es bei guter motorischer Symptomkontrolle (assoziiert mit dem Untergang der dorsalen striatalen Neurone) zu einer dopaminergen „Überstimulation“ ventraler striataler Neurone, die an kognitiven Prozessen beteiligt sind, kommen kann (Cools et al. 2001; Gotham et al. 1988).

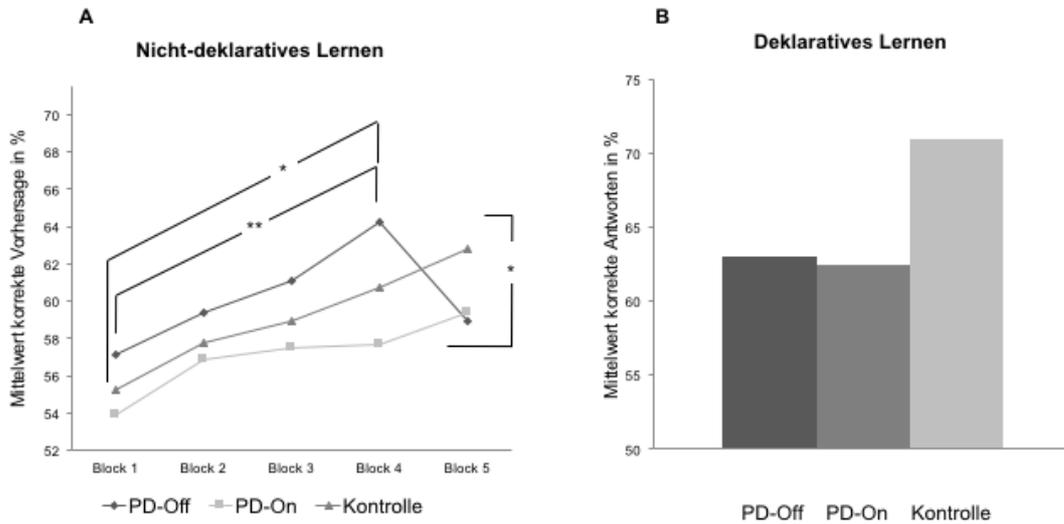
Zusammenfassend ist anhand der Daten die Einschränkung in dem kognitiven Teilbereich „Habit-Learning“ eher medikamentös induziert und nicht dem natürlichen Verlauf der Parkinsonerkrankung zuzuordnen (**P7**).

Bei oral-medikamentös nicht ausreichend therapierbaren Wirkfluktuationen kommen Folgetherapien mittels Pumpensystemen zur kontinuierlichen dopaminergen Stimulation (kontinuierliche subkutane Apomorphingabe, intrajejunale L-Dopa-Gelinfusionstherapie) und die THS infrage. Die Entscheidung für eine THS ist patientenindividuell und unterliegt bestimmten Selektionskriterien auf der Basis der aktuellen Studienlage.

Teilweise übereinstimmend mit den Erkenntnissen aus der ablativen Stereotaxie kommen die zwei Zielpunkte VIM und posteroventraler Anteil des GPi für eine THS-Therapie des idiopathischen

Parkinsonsyndroms infrage. Der aktuell am häufigsten gewählte STN wurde an einem Parkinson-Primatenmodell erforscht (Benazzouz et al. 1993). Die THS ist technisch aufwendig und erfordert eine hohe Expertise der operativen Zentren. Hierfür gibt es derzeit noch keine gesetzlichen Vorgaben zur Qualitätssicherung in Deutschland, wie sie zum Beispiel für die Schlaganfallbehandlung existieren. Die Entwicklung von evidenzbasierten Qualitätsindikatoren **(P1)** für die THS in der klinischen Routine erfolgte durch ein multidisziplinäres Expertenkomitee zwischen 2014 und 2016. Auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche, einer Bewertung der veröffentlichten wissenschaftlichen Ergebnisse und einer konsensbasierten Selektion von verschiedenen Qualitätsindikatoren bezüglich struktureller Voraussetzungen sowie prä-, peri- und postoperativer Abläufe in den implantierenden Zentren wurde eine Pilotstudie zur Machbarkeit in der klinischen Routine an drei Zentren (Universitätsklinik Würzburg; zwei Parkinson-Fachkliniken: Beelitz-Heilstätten und Kassel) durchgeführt. Hiernach wurden 28 Qualitätsindikatoren zur Sicherung der Qualität der THS bei Parkinsonpatienten, die verschiedene Dimensionen (Struktur, Prozess, Outcome) in verschiedenen Phasen (präoperativ, intraoperativ, postoperativ) erfassen, positiv definiert **(P1)**. Nach dieser Pilotphase werden nun zukünftig die Informationen über Struktur-, Prozess- und Outcome-Indikatoren der meist rekrutierenden und implantierenden Zentren in eine Datenbank eingegeben. Hiermit soll perspektivisch eine Vergleichbarkeit der Zentren und eine Definition von Mindestvoraussetzungen für die Anwendung des Verfahrens der THS erreicht werden, um die Qualität der THS in Deutschland zu sichern **(P1)**.

Abbildung 1 A-B: Nicht-deklaratives und deklaratives Lernen (Wettervorhersage-Test) bei Parkinsonpatienten im medikamentösen On- und Off-Zustand im Vergleich zu gesunden Probanden (Auszug aus P7).



A: Suffizientes nicht-deklaratives Lernen erfolgt von Block 1 zu Block 4 bei Parkinsonpatienten im medikamentösen Off-Zustand (PD-Off) und von Block 4 zu Block 5 bei den gesunden Kontrollprobanden und nicht bei Parkinsonpatienten im medikamentösen On-Zustand (PD-On). Eine signifikante Differenz der korrekten Vorhersagen in Block 4 konnte zwischen PD-Off und PD-On gezeigt werden; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Am Ende der Lernversuche (Block 4 versus Block 5) zeigen PD-Off-Patienten einen Abfall der Lernkurve, was in 5/20 Patienten beobachtet werden konnte und am ehesten auf Ermüdung zurückzuführen ist.

B: Im deklarativen Gedächtnistest lernen die PD-Off-Patienten, verglichen mit den gesunden Probanden, signifikant weniger. PD-Off und PD-On unterscheiden sich jedoch nicht, * $p < 0,05$.

2.2. Resultate erster Fallserien und unkontrollierter Studien der subthalamischen Neurostimulation bei Parkinson auf motorische und nicht-motorische Symptome sowie Lebensqualität

Nach dem vorübergehenden Rückgang der Anwendung und Erforschung der THS zur Behandlung des Parkinsonsyndroms aufgrund der Erfolge der dopaminergen Ersatztherapie war es die Arbeitsgruppe aus Grenoble um A. L. Benabid, die 1987 den ersten Fallbericht über die erfolgreiche Behandlung eines Parkinsontremors mit thalamischer Neurostimulation (VIM) ohne Einfluss auf Bradykinese und Rigor veröffentlichte (Benabid et al. 1987).

Interessanterweise wurde statt des Versuchs einer pallidalen Neurostimulation die posteroventrale Pallidotomie ungefähr zur gleichen Zeit zur Therapie des gesamten Spektrums der motorischen Parkinsonsymptome wieder reaktiviert (Laitinen et al. 1992a, b). Zeitgleich mit der Publikation von Laitinen et al. erfolgte erstmals die Implantation von bilateralen pallidalen Elektroden zur Therapie von Bradykinese und Dyskinesien mit sehr guten Resultaten, die in einer Fallserie mit drei Parkinsonpatienten 1994 veröffentlicht wurde (Siegfried and Lippitz 1994).

Der Nucleus subthalamicus (STN) wurde aufgrund schwerer Nebenwirkungen wie Hemiballismus zur stereotaktischen Therapie des Parkinsonsyndroms zunächst gemieden (Schwalb and Hamani 2008). Der erste erfolgreiche Fallbericht über eine unilaterale STN-THS bei Parkinson wurde von der Grenobler Arbeitsgruppe um P. Pollak und A. L. Benabid 1993 veröffentlicht (Pollak et al. 1993). Es erfolgte eine Publikation über eine bilaterale Implantation von STN-Elektroden bei drei Parkinsonpatienten mit einer Verbesserung des motorischen Subscores der Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS III) von 42 – 84 % unter einer durchschnittlichen L-Dopa-Reduktion von ca. 50 % (Limousin et al. 1995).

Eine Vielzahl von unkontrollierten Studien mit kleinerer Fallzahl (Klasse IV-Evidenz) zur Überprüfung der Sicherheit und Effektivität der subthalamischen Neurostimulation konnten eine ca. 55%ige Reduktion der motorischen Off-Symptome (Bradykinese, Rigor, Tremor), gemessen mittels UPDRS III, und eine Verringerung der L-Dopa-Äquivalenztagesdosis im Vergleich zum präoperativen Status nachweisen. Ferner konnte gezeigt werden, dass die Dyskinesien im Vergleich zum präoperativen Status um 69 % gesenkt werden, Überblick in (Kleiner-Fisman et al. 2006; Hamani et al. 2005).

Nicht-kontrollierte Langzeitstudien über 5 Jahre zeigen ebenfalls eine stimulationsinduzierte Reduktion der motorischen Off-Symptome im UPDRS III von ca. 35 – 55 % (Wider et al. 2008; Simonin et al. 2009; Schupbach et al. 2005; Romito et al. 2009; Piboolnurak et al. 2007; Krack et al. 2003; Gervais-Bernard et al. 2009), nach 8 - 10 Jahren von 25 – 42 % (Fasano et al. 2010; Zibetti et al. 2011; Castrioto et al. 2011) im Vergleich zu präoperativen Scores im medikamentösen Off-Zustand. Auch die Abnahme der Dyskinesien (UPDRS IV, Items 32 - 35) bleibt stabil bei ca. 67 – 80 % nach

5 Jahren Neurostimulation (Wider et al. 2008; Simonin et al. 2009; Schupbach et al. 2005; Romito et al. 2009; Piboolnurak et al. 2007; Krack et al. 2003; Gervais-Bernard et al. 2009) sowie 65 – 70 % nach 8 - 10 Jahren (Castrियोto et al. 2011; Zibetti et al. 2011).

Der L-Dopa-Reduktionseffekt ist langfristig auch nach 5 Jahren STN-THS um ca. 30 % (Moro et al. 2010), 55 % (Gervais-Bernard et al. 2009) und 63 % (Krack et al. 2003) sowie nach 8 Jahren um 60 % (Fasano et al. 2010) bzw. 10 Jahren um 36 % (Castrियोto et al. 2011) nachweisbar.

Axiale Symptome wie Gang und posturale Instabilität (UPDRS item 30 und 29) können (Hamani et al. 2005) innerhalb des ersten postoperativen Jahres durch die STN-THS ohne dopaminerge Medikation (StimOn/MedOff) nahezu in gleichem Ausmaß (Gang um 64 %, posturale Instabilität um 69 %) wie durch die präoperative Gabe von L-Dopa (Gang um 68 %, posturale Instabilität um 61 %) deutlich reduziert werden. Durch die Kombination von subthalamischer Neurostimulation mit L-Dopa zeigt sich im Vergleich zum präoperativen Off-Zustand eine Gesamtverbesserung des Gangbildes von 80 % und der posturalen Stabilität von 78 % (Krack et al. 2003; Ostergaard et al. 2002).

Nach dem zweiten postoperativen Jahr nimmt der positive Stimulationseffekt im Vergleich zum präoperativen Off-Zustand stetig ab (Hamani et al. 2005), so dass nach 5 Jahren im StimOn/MedOff noch 40 % Verbesserung im Gang und 39 % in der posturalen Stabilität erreicht werden. Durch die zusätzliche L-Dopa-Gabe (StimOn/MedOn) zeigt sich gegenüber StimOff/MedOff insgesamt eine Reduktion der Gangstörung um 60 % und der posturalen Instabilität von 42 % auch noch 5 Jahre postoperativ (Krack et al. 2003).

Bei den neuropsychiatrischen THS-Effekten ist zwischen akuten und chronischen affektiven Veränderungen zu differenzieren. Innerhalb der ersten 6 Monate postoperativ können transient Phasen der Euphorie, Manie, Verstärkung bzw. Reduktion von Ängsten und Depression, Apathie und kognitive Einschränkungen (z. B. postoperatives Delir) auftreten, die z. T. auf läsionelle, stimulationsinduzierte und/oder medikamentöse Effekte zurückzuführen sind (Abbes et al. 2018; Castrियोto et al. 2011; Funkiewiez et al. 2003).

Eine Meta-Analyse der größtenteils unkontrollierten Studien von 1999 bis 2014 zeigt sehr heterogene Einflüsse, jedoch insgesamt einen positiven Effekt der subthalamischen und pallidalen THS auf die Depression. So zeigt sich eine leichte Verbesserung unter subthalamischer THS und eine moderate Reduktion depressiver Symptome unter GPi-THS, wobei sich die Zielpunkte hier nicht signifikant unterscheiden (Combs et al. 2015). In longitudinalen Kohortenstudien über 10 Jahre unter STN-THS konnten eine Stabilität der Angstsymptome und eine leichte Zunahme der Depression, die möglicherweise mit der Erkrankungsprogression zusammenhängt, beobachtet werden (Abbes et al. 2018).

Eine der schwerwiegendsten Komplikationen ist der postoperative Suizid. In einer Meta-Analyse der frühen unkontrollierten Studien von 1996 - 2005 war die Prävalenz für einen Suizidversuch 0,3 –

0,7 %, die Suizidrate 0,16 – 0,32 %. Hiervon waren ca. 81 % der Patienten im STN, 12,5 % im GPi, 3 % jeweils im VIM und in der anterioren Kapsel implantiert. Die häufigste Indikation für die THS war das idiopathische Parkinsonsyndrom. Eine mögliche Ursache ist das postoperative Vorliegen einer Depression, die hier mit 2 – 4 % gefunden wurde. Eine Rolle kann hier auch die postoperative dopaminerge Medikamentenreduktion spielen (Appleby et al. 2007; Thobois et al. 2010).

Impulskontrollstörungen sind eine häufige Komplikation der dopaminergen Substitutionstherapie, insbesondere der Dopaminagonistherapie (DA) bei Parkinsonpatienten. Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz aller Patienten liegt bei 46 % (51,5 % mit DA versus 12,4 % ohne DA) und die 5-Jahres-Prävalenz bei 33 %. Risikofaktoren sind männliches Geschlecht und Alter unter 60 Lebensjahren (Corvol et al. 2018).

Prospektive unkontrollierte Studien zeigen mit Ausnahme des gesteigerten Essverhaltens (Amami et al. 2015; Eusebio et al. 2013; Lhomme et al. 2012; Abbes et al. 2018), der Hypersexualität und Punding = komplexes, nicht zielorientiertes Verhalten (Abbes et al. 2018) eine Abnahme der Impulskontrollstörungen (nächtliche Überaktivität, gesteigerte Kreativität, Hobbyismus, Risikoverhalten, gesteigertes Kaufverhalten, pathologisches Spielen, dopaminerge Abhängigkeit, gesteigerte Motivation) unter der STN-THS im Vergleich zum präoperativen Zustand.

Die Verbesserung der Lebensqualität bei PD-Patienten scheint, wie schon in den frühen Fallserien gezeigt (Troster et al. 2003), mit der Reduktion von motorischen Off-Phasen und der Abnahme von Depression und Angst (Daniels et al. 2011) verbunden zu sein. Es gibt Hinweise, dass ein höheres Alter (> 70 Jahre vs. < 70 Jahre) (Dafsari et al. 2018) und milde kognitive Einschränkungen (Witt et al. 2011) den positiven Einfluss der THS auf die postoperative Lebensqualität abschwächen können, unabhängig von der Verbesserung motorischer Funktionen.

2.3. Systemassoziierte und interventionsbedingte Komplikationen (inklusive P4)

Grundsätzlich können systemassoziierte und interventionsbedingte Komplikationen danach unterschieden werden, ob sie unmittelbar perioperativ, eher kurzfristig oder langfristig postoperativ auftreten.

Die perioperative Mortalität der stereotaktischen Intervention unabhängig vom Zielpunkt (GPi, STN, VIM) liegt innerhalb der ersten 30 Tage bei 0,4 %. Todesursachen waren Lungenarterienembolie, Pneumonie, Leberversagen und ein komplizierter Verlauf einer Multiplen Sklerose. Die permanente Morbidität lag bei 1 %, wovon die häufigste Komplikation die intrakranielle Blutung darstellte (2,2 %) (Voges et al. 2007).

Vier Meta-Analysen zeigten ähnliche Resultate, eine Mortalitätsrate von 0,5 % (Hamani et al. 2005) und 0,14 % je Trajektorie (Kimmelman et al. 2011). Die intrakranielle Blutungshäufigkeit lag etwas höher zwischen 2,8 – 5 %, das Infektionsrisiko zwischen 0,29 - 3,4 %, und persistierende Defizite traten bei 0,7 - 1,1 % der THS-behandelten Patienten auf (Hamani et al. 2005; Kimmelman et al. 2011; Kleiner-Fisman et al. 2007; Zrinzo et al. 2012).

Die durchschnittliche Infektionsrate lag im frühen postoperativen Verlauf bei 2,1 % (Voges et al. 2007). Hardwareassoziierte Infektionen wurden in einem aktuellen Review, unabhängig vom Zielpunkt und zugrundeliegender Erkrankung sowie Implantationsdauer, mit einer Häufigkeit 5,12 % gefunden (Jitkriksadukul et al. 2017).

Mechanische Defekte des THS-Systems wie Elektrodendislokation, Kabelbruch oder Impulsgeberdefekte traten bei 1,6 %, 1,5 % und 1 % der Patienten auf. Interessanterweise war die hardwareassoziierte Komplikationsrate bei Parkinsonpatienten geringer im Vergleich zu Dystonie-, Epilepsie- und Tourette-Patienten, siehe Review (Jitkriksadukul et al. 2017).

Hardwareassoziierte Langzeit-Komplikationen (> 3 Monate) wie Infektionen wurden nach durchschnittlich 5 Jahren (max. 10,5 Jahre) in 2,2 % - 15 % (Doshi 2011; Abode-Iyamah et al. 2018; Lyons et al. 2004; Oh et al. 2002; Vergani et al. 2010) gefunden. Ein erhöhtes Infektionsrisiko im Langzeitverlauf stellt der häufige Impulsgeberwechsel dar (Pepper et al. 2013; Thrane et al. 2014).

In der Studie (**P4**) konnte erstmals gezeigt werden, dass monozentrisch untersucht an 464 Impulsgebern (implantiert zwischen 1996 - 2011), die Batterielaufzeit bei Parkinsonpatienten (STN-THS, n = 257) und Patienten mit essentiellm Tremor (VIM-THS, n = 50) im Vergleich zu Dystoniepatienten (GPi-THS, n = 130) deutlich länger (52 vs. 72 vs. 37 Monate) und mit einem niedrigeren Energieverbrauch assoziiert ist. Ferner stellte sich heraus, dass sich bei den Parkinsonpatienten der tremordominante Typ vom akinetisch-rigiden und vom Äquivalenz-Typ durch eine kürzere Batterielaufzeit (39 vs. 54 vs. 59 Monate) abgrenzen lässt (**P4**). Zwischen den Dystonie-Subtypen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (**P4**), obwohl eine numerisch längere Batterielaufzeit bei tardiven Dystoniepatienten beobachtet wurde (Blahak et al. 2011).

Die Stimulationsparameter Frequenz, Amplitude und Impulsbreite sowie die freigesetzte Energie (Total electrical energy delivered = TEED) korreliert negativ mit der Batterielaufzeit. Die Anpassung der Stimulationsparameter und multiple Kontaktaktivierungen waren häufiger unter GPi-THS bei Dystonie- und Parkinsonpatienten vs. STN-THS bei Parkinsonpatienten (**P4**), möglicherweise aufgrund des größeren GPi-Volumens und der mit Latenz einsetzenden Reduktion dystoner Symptome bzw. der Nähe des STNs zu Mittelhirnstrukturen und damit assoziierten Nebenwirkungen, die die Höhe der freigesetzten Energie begrenzt (Follett et al. 2010; Matias et al. 2015; Odekerken et al. 2013; Rawal et al. 2014).

Technische Defekte der THS-Systeme traten in 2,5 % - 26 % (Doshi 2011; Lyons et al. 2004; Vergani et al. 2010) der Fälle im Langzeitverlauf von bis zu 10 Jahren auf. Rotierende (Twiddler's Syndrome) oder freibewegliche Impulsgeneratoren (belly dancer Syndrom) sind eher selten (Lobsien et al. 2010; Sobstyl et al. 2017).

Die gewonnenen Ergebnisse (**P4**) liefern einen wichtigen Beitrag zur weiteren technischen Entwicklung von THS-Systemen bezüglich der Notwendigkeit langlebiger Batteriesysteme durch z. B. bedarfsabhängige Neurostimulation und durch wiederaufladbare Impulsgeber, die bereits in der klinischen Routine seit einigen Jahren ihren Einsatz finden.

2.4. Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit der subthalamischen Neurostimulation bei idiopathischem Parkinsonsyndrom im späten und frühen Erkrankungsstadium durch randomisiert-kontrollierte Studien (Zusammenfassung P8, P13)

Erstmals konnte 2006 (**P13**) durch die German Parkinson Study Group in einer prospektiven gepaarten, randomisierten Studie mit 156 Parkinsonpatienten im *fortgeschrittenen* Stadium mit L-Dopa-Langzeitsyndrom eine höhere Effektivität der STN-THS im Vergleich zur optimierten medikamentösen Therapie (best medical treatment = BMT) nachgewiesen werden. Eine Verblindung war aufgrund der neurochirurgischen Intervention nicht möglich, da Scheinoperationen aus ethischen Gesichtspunkten nicht vertretbar sind. Diese Klasse II Evidenz-Studie hat im Vergleich zu vorangegangenen Studien (Krack et al. 2003; Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study 2001; Weaver et al. 2005; Schupbach et al. 2005; Rodriguez-Oroz et al. 2005) neben der Reduktion der motorischen Symptome im medikamentösen Off-Zustand (UPDRS III, 40 % STN-THS vs. 2 % BMT) die Verbesserung der Lebensqualität der Parkinsonpatienten, gemessen mittels Parkinson Disease Questionnaire (PDQ 39), als primären Endpunkt gewählt und zeigt hier erstmals eine Überlegenheit der STN-THS im Vergleich zum BMT allein. Parkinsonpatienten, die mittels STN-THS behandelt wurden, zeigten im Vergleich zu optimiert medikamentös-therapierten (BMT) Patienten nach 6 Monaten eine Verbesserung der Lebensqualität von 24 - 38 % in den Bereichen Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens, subjektives Wohlbefinden, Stigmatisierung und körperliche Einschränkungen. Ferner wurden die Dyskinesien im medikamentösen On-Zustand um ca. 50 % durch die Neurostimulation reduziert (**P13**).

Später konnten drei weitere kontrollierte Studien eine Überlegenheit der subthalamischen Neurostimulation und BMT im Vergleich zum BMT allein hinsichtlich des primären Endpunkts Lebensqualität (Williams et al. 2010) und der Zeit im ON-Zustand (Weaver et al. 2009; Okun et al.

2012) nach einen Zeitraum von 3 Monaten (Okun et al. 2012), 6 Monaten (Weaver et al. 2009) sowie einem Jahr (Williams et al. 2010) bestätigen.

Ferner konnten die L-Dopa-Äquivalenz-Tagesdosen bei den implantierten Parkinsonpatienten im späteren Krankheitsverlauf signifikant unter STN-THS um 53 % (593 von 1117mg/d), gemessen nach 6 Monaten (**P13**), reduziert werden und waren damit vergleichbar mit den Resultaten der späteren randomisiert kontrollierten Studien (randomized controlled trial = RCT) um 38 % (492 von 1311mg/d) (Okun et al. 2012), bzw. um 34 % (Williams et al. 2010).

In die randomisiert-kontrollierte EarlyStim-Studie (**P8**) wurden erstmals weniger weit fortgeschrittene Parkinsonpatienten unter 60 Lebensjahren mit einer Krankheitsdauer von 7,3 – 7,7 (**P8**) vs. 11,2 - 13,8 Jahren (**P13**) und (Okun et al. 2012; Weaver et al. 2009; Williams et al. 2010) eingeschlossen. Die Patienten unterschieden sich ferner in der maximalen Krankheitschwere = Hoehn und Yahr Stadium III sowie in der maximalen Dauer motorischer Fluktuationen. Hier (**P8**) konnte erstmals gezeigt werden, dass in einem relativ frühen Krankheitsstadium, in dem die oral-medikamentösen Therapiemöglichkeiten noch nicht vollständig ausgeschöpft sind, durch die zusätzliche STN-THS die Lebensqualität von Parkinsonpatienten nach 2 Jahren signifikant um ca. 30 % verbessert werden konnte. Die motorischen Einschränkungen UPDRS III im medikamentösen Off-Zustand (um ca. 50 % STN-THS vs. - 12 % BMT) und die Dyskinesien (UPDRS IV, um ca. 60 % STN-THS vs. - 2 % BMT) waren ebenfalls in der STN-THS-Gruppe im Vergleich zu BMT signifikant reduziert (**P8**). Die L-Dopa-Tagesdosis war nach einem vergleichsweise (**P13**) und (Okun et al. 2012; Weaver et al. 2009; Williams et al. 2010) längeren Beobachtungszeitraum von 2 Jahren STN-THS im Vergleich zur BMT allein um 38 % (363 von 935mg/d) reduziert (**P8**).

Daraufhin (**P8**) wurden die S3-Leitlinien (Empfehlung 48) zur Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms angepasst, so dass eine THS bereits innerhalb der ersten 3 Jahre nach Auftreten von Fluktuationen und Dyskinesien, also wesentlich früher im Krankheitsverlauf, den Patienten (< 60 Lebensjahre) angeboten werden kann.

Hinsichtlich der affektiven Symptome wie Depression und Angst konnte im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf unter STN-THS + BMT versus BMT allein nach 6 Monaten Beobachtungszeitraum in der prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie eine Stabilität depressiver Symptome (**P13**) und eine Reduktion der Angst, gemessen mittels Beck Depression Inventory (BDI) und Montgomery Asberg Depression Rating Scale MADRS (**P13**) sowie Beck Anxiety Inventory (BAI) (Witt et al. 2008) gezeigt werden. Hingegen präsentierten die jüngeren Parkinsonpatienten (**P8**) nach 2 Jahren STN-THS + BMT versus BMT eine Abnahme der Depression um 16 – 18 % (BDI und MADRS). Der Nachweis (**P8, 13**) eines stabilen und gering verbesserten Affektes sowie der Reduktion der antidepressiven Medikation konnten durch weitere RCTs gestützt werden (Lhomme et al. 2012; Okun et al. 2012; Weaver et al. 2009; Troster et al. 2017).

In der erweiterten Auswertung der EarlyStim-Studie (**P8**) waren nächtliche Überaktivität, gesteigerte Kreativität, Hobbyismus, gesteigerte Motivation unter STN-THS und BMT versus BMT allein signifikant reduziert (Lhommee et al. 2018).

Kognitive Funktionen blieben sowohl in der älteren Patientenpopulation im späteren Erkrankungsverlauf (**P13**) als auch in der jüngeren Studienpopulation (**P8**) unter STN-THS+ BMT vs. BMT unverändert.

Die Suizidrate von 1,2 % (**P13**) und von 1,6 % (**P8**) war höher als in den vergleichbaren RCTs, die keine Suizide berichteten (Okun et al. 2012; Weaver et al. 2009; Williams et al. 2010), unterschied sich jedoch innerhalb der Studienpopulation nicht zwischen den Gruppen (THS vs. BMT). In einer größeren Multicenterstudie mit 5311 THS-behandelten Parkinsonpatienten wurden hingegen eine Suizidrate von 0,45 % und eine Suizidversuchsrate von 0,9 % beobachtet, wobei innerhalb des ersten postoperativen Jahres die Rate am höchsten, verglichen mit den nachfolgenden Jahren, und auch im Vergleich zur Normalbevölkerung war. Suizide und Suizidversuche korrelierten mit einer postoperativen Depression (Voon et al. 2008).

Die Suizidrate lag damit in beiden RCTs (**P8, P13**) auch im Vergleich zu den Meta-Analysen und Multicenterstudien höher, was mit den unterschiedlichen Patientenpopulationen und ihrem Risikoverhalten zusammenhängen könnte.

Verglichen mit den Meta-Analysen (Zrinzo et al. 2012; Kleiner-Fisman et al. 2006; Kimmelman et al. 2011; Hamani et al. 2005) bzw. publizierten perioperativen Komplikationsraten aus nicht kontrollierten Studien mit 0,4% (Voges et al. 2007) lag die interventionsbedingte Mortalität mit 2,5 % (2/78) bedingt durch intrakranielle Blutung und Pneumonie (**P13**) bzw. 0,8 % durch intrakranielle Blutung (Weaver et al. 2009) etwas höher. Die Angaben aus zwei weiteren RCTs mit 0,5 % (Williams et al. 2010) und 0 % (**P8**) (Okun et al. 2012) lag im Rahmen. Die unterschiedliche Häufigkeit intrakranieller Blutungen in den kontrollierten Studien könnte ebenfalls mit der jeweiligen Studienpopulation und ihren Komorbiditäten zusammenhängen, da das Blutungsrisiko abhängig vom Alter und von Begleiterkrankungen wie der arterielle Hypertonus zu sein scheint (Zrinzo et al. 2012; Voges et al. 2007). In 2 Studien traten keine interventionsbedingten intrakraniellen Blutungen (Okun et al. 2012) auf, wobei die EarlyStim-Studie deutliche jüngere Patienten einschloss (**P8**).

Die Infektionsrate in den kontrollierten Studien lag bei den durchschnittlich 60-jährigen mit 12-jähriger Erkrankungsdauer zwischen 2,5 % - 9,9 % (**P13**), (Okun et al. 2012; Weaver et al. 2009; Williams et al. 2010) und in der EarlyStim-Studie bei 0 % (**P8**), möglicherweise ebenfalls begründet durch die jüngere Patientenpopulation. Die Rate der mechanischen Komplikationen

(Elektrodendislokation, Kabeldefekte) in den kontrollierten Studien lag zwischen 0 % - 6,6 % (**P8**, **P13**), (Okun et al. 2012; Weaver et al. 2009; Williams et al. 2010).

2.5. Aktuelle Kontroverse bezüglich kognitiver Langzeiteffekte der subthalamischen Neurostimulation bei Parkinson (P2)

Die Auswirkungen der Neurostimulation bei Parkinsonpatienten auf kognitive und emotionale Prozesse sind komplex und Bestandteil aktueller Forschung (Mehanna et al. 2017; Massano and Garrett 2012).

Zu kurzfristigen kognitiven Beeinträchtigungen kann es unmittelbar postoperativ kommen. Laut einer Meta-Analyse entwickeln 13,7 % (Hamani et al. 2005) bis 15,6 % der Parkinsonpatienten ein Delir (Kleiner-Fisman et al. 2006). Positive Prädiktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs können Alter, Erkrankungsdauer und ein bereits im Erkrankungsverlauf aufgetretenes Delir sein (Carlson et al. 2014).

Bezüglich der längerfristigen Beeinflussung kognitiver Funktionen und Beschleunigung der Entwicklung einer Demenz durch die STN-THS, auch im Vergleich zur GPi-Stimulation, liegen widersprüchliche Ergebnisse vor (Witt et al. 2008; Alegret et al. 2001; Daniels et al. 2010; Smeding et al. 2006; Weaver et al. 2012; Combs et al. 2015; Odekerken et al. 2015; Pillon et al. 2000; York et al. 2008; Zangaglia et al. 2009; Zangaglia et al. 2012; Jahanshahi et al. 2000; Yamamoto et al. 2017; Odekerken et al. 2016; Rothlind et al. 2015; Troster et al. 2017).

Zusammenfassend scheint sich eine begrenzte Verschlechterung der verbalen Wortflüssigkeit und der kognitiven Inhibition nach STN-THS laut einer Meta-Analyse zu bestätigen (Martinez-Martinez et al. 2017). Eine weitere aktuelle Meta-Analyse der randomisiert kontrollierten Studien fand nach STN-THS im Vergleich zur GPi-THS eine Verschlechterung von Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Prozessgeschwindigkeit, verbaler Wortflüssigkeit, Lernen und Gedächtnis (Wang et al. 2016a; Combs et al. 2015).

Bei der Interpretation der Langzeitergebnisse kognitiver Prozesse ist allerdings der natürliche Verlauf der Parkinsonerkrankung zu berücksichtigen, da nach ca. 5 Jahren ca. 17 % (Pedersen et al. 2017) und nach 20 Jahren ca. 80 % (Hely et al. 2008) der Patienten ohne THS eine Demenz aufweisen. Das Vorliegen einer Demenz stellt aktuell noch eine Kontraindikation für eine THS dar (Bronstein et al. 2011).

Die Frage, inwieweit die subthalamische Neurostimulation langfristig kognitive Einschränkungen hervorruft, ob ein präoperatives vorbestehendes mildes kognitives Defizit verstärkt wird oder

inwieweit es Vorhersagefaktoren für die Entwicklung einer Demenz bei STN-THS-behandelten Patienten gibt, konnte bisher nicht geklärt werden und ist Gegenstand aktueller Forschung. In einer monozentrischen „real life“ Studie (**P2**) mit konsekutiv eingeschlossenen Parkinsonpatienten, die zwischen 1997 und 2006 implantiert wurden ($n = 104$), wovon von 79 Patienten vollständige präoperative Daten vorhanden waren, konnten die Langzeiteffekte der STN-THS nach $6,3 \pm 2,2$ Jahren (Spanne 3,6 - 10,5 Jahre) auf Kognition, Affekt und Lebensqualität und mögliche Prädiktoren bei 37/79 erreichbaren Patienten untersucht werden. Die hohe Verlustrate von 53 % war begründet durch Kontaktverlust, Ablehnung einer erneuten Testung und durch den Tod des Patienten. Die Verlustrate ist relativ niedrig im Vergleich zu anderen Studien mit 76 % nach 5 - 7 Jahren (Kim et al. 2014) und 87 % nach 5 Jahren STN-THS (Merola et al. 2014).

In diesem Patientenkollektiv (**Abb. 2A, P2**) zeigten 75,7 % milde kognitive Einschränkungen (MCI) nach $11,3 \pm 4,1$ Jahren Erkrankungsdauer und 24,4 % normwertige kognitive Funktionen (**P2**). Die präoperative Häufigkeit eines MCI scheint in diesem Patientenkollektiv relativ hoch zu sein verglichen mit nicht-operativ versorgten Parkinsonpatienten mit 25 – 30 % nach 6,8 Jahren und 43 % nach 6 Jahren Erkrankungsdauer (Aarsland et al. 2010; Pigott et al. 2015). Zentrumsabhängig findet man in den Studien mit STN-THS-behandelten Parkinsonpatienten präoperativ milde kognitive Defizite zwischen 23 % nach 14,2 (Merola et al. 2014) und 63 % nach 10,6 Jahren (Kim et al. 2014), was wahrscheinlich durch die unterschiedliche Patientenselektionskriterien der einzelnen Zentren bedingt sein könnte.

Nach postoperativ $6,3 \pm 2,2$ Jahren unter kontinuierlicher STN-THS zeigen 18,9 % der Patienten keine Einschränkungen in den kognitiven Funktionen, 40,5 % ein mildes kognitives Defizit und 40,5 % weisen eine Demenz nach den Level 1-Kriterien der Movement Disorders Society (Emre et al. 2007) nach einer Erkrankungsdauer von $17,1 \pm 5,1$ Jahren auf (**Abb. 2A, P2**). Die Häufigkeit einer Demenzentwicklung von 40,5 % nach 17 Krankheitsjahren ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus epidemiologischen Studien, die eine Demenzhäufigkeit von 48 % nach 15 Erkrankungsjahren (Aarsland et al. 2001) und bis zu 83 % nach 20 Krankheitsjahren (Hely et al. 2008) untersuchen konnten.

46,4 % der präoperativ als MCI eingestuften Patienten entwickelten im Kontrast zu nur 22,2 % der Patienten mit unauffälliger Kognition eine Demenz. Es konnte ein Trend zur Entwicklung einer Demenz in Abhängigkeit eines präoperativ existierenden MCIs unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Bildungsstand bestätigt werden (**P2**). Andere Studien konnten das MCI als Vorhersagefaktor für die Entwicklung einer Demenz bestätigen, sowohl bei Patienten mit STN-THS (Kim et al. 2014; Merola et al. 2014) als auch ohne Neurostimulation (Anang et al. 2014; Anang et al. 2017) im natürlichen Krankheitsverlauf.

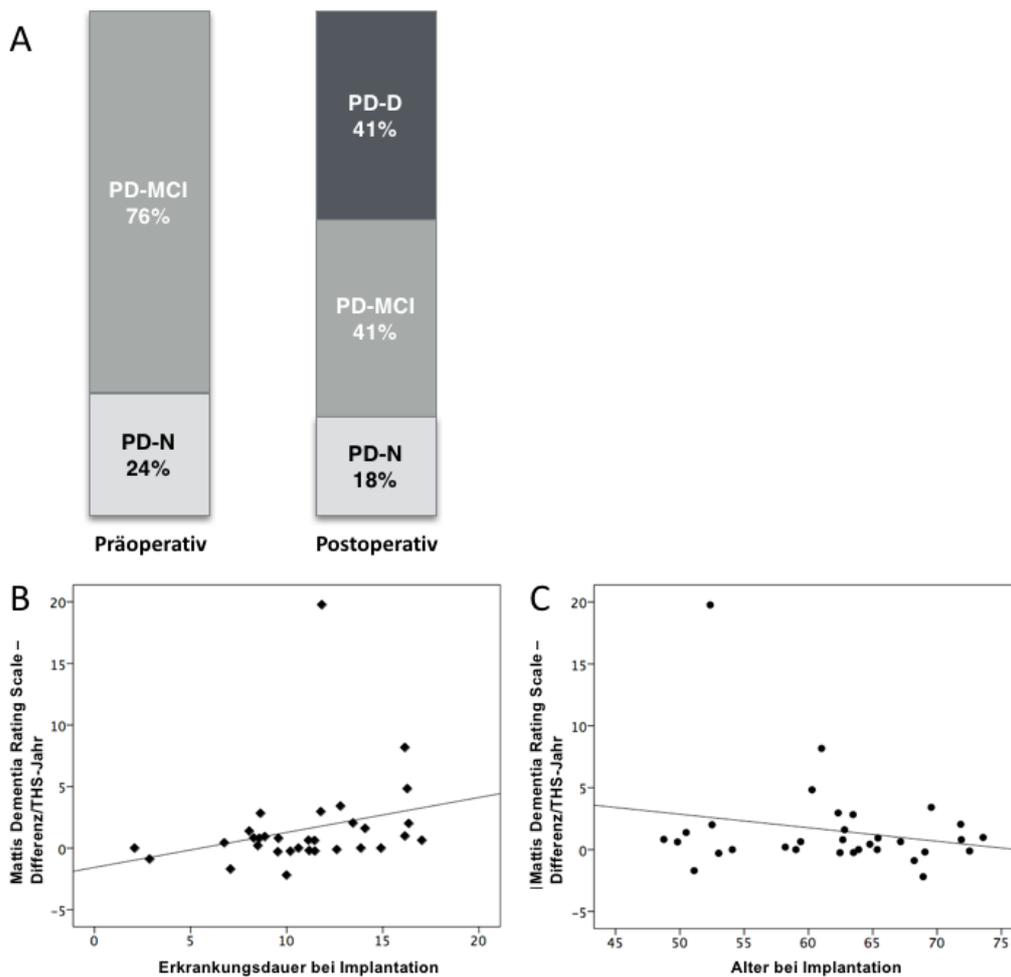
Interessanterweise korrelierte die Erkrankungsdauer und nicht das Alter der STN-THS-behandelten Patienten mit dem kognitiven Abbau pro THS-Jahr (**Abb. 2B-C**, gemessen mittels MDRS = 1,6/140 Punkte/THS-Jahre) und mit der Entwicklung einer Demenz (**P2**). Epidemiologische Studien zum natürlichen Verlauf der Parkinsonerkrankung identifizierten verschiedene Vorhersagefaktoren wie MCI, Alter, Erkrankungsdauer, männliches Geschlecht, Halluzinationen, REM-Schlafverhaltensstörung, axiale motorische Symptome (posturale Instabilität und Gangstörung) und die Fähigkeit, Farben zu unterscheiden, für die Entwicklung einer Demenz (Aarsland et al. 2003; Aarsland et al. 2001; Aarsland and Kurz 2010; Anang et al. 2014; Anang et al. 2017; Cereda et al. 2016; Domellof et al. 2015; Hely et al. 2008; Marder et al. 1995). Ferner konnten Studien mit STN-THS-behandelten Patienten ähnliche Prädiktoren wie Alter, Halluzinationen, exekutive Dysfunktionen und geringe L-Dopa-Response identifizieren (Aybek et al. 2007; Kim et al. 2014; Smeding et al. 2011). Diese Prädiktoren, inklusive Alter, waren in der aktuellen monozentrischen Studie bis auf eine präoperative kognitive Einschränkung (MCI) nicht nachweisbar (**P2**).

Die Lebensqualität der STN-THS-behandelten Patienten nimmt postoperativ ab und korreliert mit der reduzierten kognitiven Leistung, der Zunahme depressiver Symptome und axialen motorischen Symptomen (**P2**), was den Einfluss von nicht-motorischen und motorischen Einschränkungen auf die Lebensqualität unterstreicht (Martinez-Martin 2011; Perez-Lloret et al. 2017; Rahman et al. 2008; Schrag et al. 2000).

Interessanterweise ist die Mortalität von 27 % (maximal 38 % inklusive der nichtuntersuchten Patienten) in dieser Studienpopulation (**P2**) zum Teil niedriger - verglichen mit epidemiologischen Studien mit 38 % und 66 % nach 10 - 15 Erkrankungsjahren, was durch die Selektionskriterien für die THS-Patienten begründet sein kann.

Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe kann hier kein direkter Einfluss der STN-THS auf den Erkrankungsverlauf in Hinsicht auf die Entwicklung einer Demenz nachgewiesen werden, jedoch sind die Daten vergleichbar mit den Resultaten aus epidemiologischen Studien an Parkinsonpatienten ohne Neurostimulation (**P2**).

Abbildung 2 A-C: Klassifikation der kognitiven Funktionen von Parkinsonpatienten prä- versus postoperativ nach Level 1-Kriterien der Movement Disorders Society und Korrelation der kognitiven Veränderungen mit Erkrankungsdauer und Alter (aus P2)



A: Prozentualer Anteil der Patienten mit idiopathischer Parkinsonerkrankung (PD) ohne kognitive Einschränkungen = PD-N, mit milden kognitiven Defiziten = PD-MCI und mit Demenz = PD-D nach den Level 1-Kriterien der Movement Disorders Society (Emre et al. 2007; Litvan et al. 2012) prä- und postoperativ.

B: Signifikante Korrelation zwischen der Abnahme der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) pro THS-Jahr und der Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der stereotaktischen Operation (nach Spearman, $r = 0,42$, $p = 0,017$), die Rhomben repräsentieren jeden einzelnen Patienten-Score der MDRS. Ein Patient zeigt eine rapide Verschlechterung nach 19 Jahren Krankheitsverlauf, die vereinbar ist mit dem natürlichen Krankheitsverlauf, wie von Hely et al. berichtet: 83 % der PD-Patienten weisen nach 20 Jahren eine Demenz auf (Hely et al. 2008).

C: Keine signifikante Korrelation zwischen der Abnahme der Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) pro THS-Jahr und des Alters zum Zeitpunkt der stereotaktischen Operation (nach Spearman, $r = -0,09$, $p = 0,62$), die Punkte repräsentieren jeden einzelnen Patienten-Score der MDRS.

3. Neue klinische Aspekte der pallidalen Neurostimulation in erweiterten Indikationen aus dem Spektrum der Dystonien (P3, P5, P6, P9, P10, P11)

3.1. Einleitung Dystonien

Die Dystonie ist eine Bewegungsstörung, die durch anhaltende oder intermittierende Muskelkontraktionen charakterisiert ist. Daraus resultieren abnormale/ungewöhnliche, oft repetitive, drehende Bewegungen, Haltungen oder beides. Dystone Bewegungsstörungen haben häufig ein typisches Muster und können mit einem Tremor und einem Overflow an Muskelaktivität assoziiert sein und werden oft durch Willküraktivitäten initiiert bzw. verstärkt (Albanese et al. 2013).

Die Einteilung der Dystonien erfolgte anhand von zwei unterschiedlichen Achsen i) klinische Charakteristika und ii) Ätiologie der Dystonien. Die klinischen Charakteristika umfassen 1) Manifestationsalter, 2) Verteilung der dystonen Symptome (fokal, segmental, generalisiert), 3) zeitliches Auftreten der Symptome, 4) zusätzliche Symptome, z. B. isolierte vs. kombinierte (z. B. Myoklonus) Dystonieformen oder 5) zusätzliche neurologische Manifestationen (z. B. kognitive Einschränkungen).

Die Ätiologie vieler Dystonien ist bisher nicht geklärt. Man unterscheidet im Wesentlichen die Dystonien, die aufgrund struktureller Veränderungen (erworben) entstehen von denen, die einem Vererbungsmuster (angeboren) unterliegen. Davon lässt sich noch die 3. Gruppe der Dystonien unbekannter Genese (idiopathisch) abgrenzen. Dies trifft für viele fokale Dystonien, die im Erwachsenenalter sporadisch oder familiär gehäuft auftreten, zu.

Die kernspintomographische zerebrale Bildgebung, laborchemische und genetische Untersuchungen unterstützen die differentialdiagnostische Einordnung der Dystonien (Albanese et al. 2013).

Für die fokalen und zum Teil auch segmentalen Dystonien, weniger für die generalisierten Dystonien, ist die lokale Injektion von Botulinumtoxin in die hyperaktiven Muskelgruppen effektiv und die Therapie der ersten Wahl (Wissel et al. 2001; Truong et al. 2005; Truong et al. 2008; Truong et al. 2010).

Die oralmedikamentösen Therapiemöglichkeiten der generalisierten Dystonien sind häufig begrenzt. Im Falle einer L-Dopa-responsiven Dystonie zeigt sich eine gute Symptomkontrolle über viele Jahre unter geringen L-Dopa-Tagesdosen. Für die nicht L-Dopa-responsiven Dystonien stehen im Wesentlichen Anticholinergika (Trihexyphenidyl), Antiepileptika (z. B. Zonisamid), und Antidopaminergika (Tetrabenazin) zur Verfügung (Albanese et al. 2006; Hainque et al. 2016). Die tiefe Hirnstimulation ist für einige Dystonien eine vielversprechende Therapieoption in Abhängigkeit ihrer Ätiologie. Die präoperative differentialdiagnostische Einschätzung ist notwendig, um eine realistische Wirksamkeits-Prognose der operativen Therapie für die Patienten zu formulieren.

Hauptziel­punkt zur Therapie der Dystonie ist der GPi, weniger der STN und seltener Ncl. ventralis orales posterior et anterior und VIM (Reese and Volkmann 2017).

3.2. Bisherige und neue Erfolge bei isolierten hereditären und idiopathischen Dystonien

3.2.1. Bisherige klinische Erfolge bei isolierten hereditären und idiopathischen *generalisierten und segmentalen* Dystonien

Nachdem die bilaterale Pallidotomie zur Therapie der generalisierten Dystonien im Kindesalter in den 90er Jahren wiederentdeckt wurde (Iacono et al. 1996), war es die Arbeitsgruppe von Coubes, die erstmals acht Patienten im Kindesalter, einen Patienten ohne Nachweis einer DYT 1-Mutation (Coubes et al. 1999) und sieben Patienten mit einer erblich bedingten (DYT 1) generalisierten Dystonie (Coubes et al. 2000) veröffentlichten.

Sie zeigten nach bilateraler pallidaler Neurostimulation eine deutliche Abnahme der Dystonie, gemessen mittels Burke-Fahn-Marsden-Dystonia-Rating Scale (BFMDRS), mit großer Alltagsrelevanz, wie Erlangung der Gehfähigkeit ohne Hilfe. Eine weitere frühe Fallserie von 53 Patienten zeigte bei DYT 1-Mutation-bedingten generalisierten Dystonien eine Verbesserung von ca. 70 % im motorischen Score der BFMDRS und von ca. 63 % im funktionellen Score der BFMDRS, bei Dystonien unklarer Ätiologie jeweils 74 % und 49 % und bei erworbenen Dystonien jeweils 31 % und 7 % (Cif et al. 2003).

Eine Vielzahl von unkontrollierten Studien bestätigten die enormen Erfolge der pallidalen Neurostimulation auf generalisierte Dystonien des Kindes- und Erwachsenenalters (Yianni et al. 2003; Vidailhet et al. 2005; Kumar et al. 1999; Krauss et al. 2004; Krauss et al. 2003; Zorzi et al. 2005).

Die Evaluation der Lebensqualität erfolgte in der Mehrzahl der Studien (Jahanshahi 2017; Girach et al. 2018; Eggink et al. 2018) mit der kurzen Ausgabe des Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit insgesamt 36 Items (SF-36). Insgesamt zeigt sich nach pallidaler (Volkmann et al. 2012; Putzke et al. 2003; Pretto et al. 2008; Mueller et al. 2008; Andrews et al. 2010) und subthalamischer (Kleiner-Fisman et al. 2007; Ostrem et al. 2011; Ostrem et al. 2017) Neurostimulation eine signifikante Besserung der Lebensqualität. Der positive Effekt der Lebensqualitätszunahme ist bisher bis zu 10 Jahre unter pallidaler Neurostimulation nachweisbar (Hogg et al. 2018). Milde und moderate depressive Symptome, eine häufige Komorbidität bei Dystoniepatienten (Jahanshahi 2005), können sich unter pallidaler Neurostimulation bessern (Kiss et al. 2007; Krauss et al. 2003; Skogseid et al. 2012; Valdeoriola et al. 2010).

Es konnten in den Fallserien mit fokalen, segmentalen und generalisierten Dystoniepatienten (n = 2 - 24) postoperativ unter aktivierter pallidaler Neurostimulation (Eggink et al. 2018; Jahanshahi 2017) geringe Verbesserungen (Halbig et al. 2005; Pillon et al. 2006; Morrison et al. 2000) als auch Verschlechterungen (Dinkelbach et al. 2015; Kiss et al. 2007) in den Teilbereichen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und Gedächtnis bei ansonsten stabilem kognitiven Status (Jahanshahi et al. 2014; Krauss et al. 2003; Owen et al. 2015) festgestellt werden.

Es gibt derzeit Daten aus 2 randomisiert-kontrollierten Studien zur Wirksamkeit der pallidalen Neurostimulation bei generalisierten und segmentalen Dystonien (Kupsch et al. 2006; Vidailhet et al. 2005).

Vidailhet und Kollegen untersuchten 22 Patienten mit pallidaler Neurostimulation nach 3, 6 und 12 Monaten. Zum Zeitpunkt 3 Monate postoperativ erfolgte eine geblindete Auswertung einer videobasierten Dokumentation im Stimations-Off nach 10 Stunden versus On-Status. In den folgenden Nachuntersuchungen 3, 6 und 12 Monate unter kontinuierlicher pallidaler Neurostimulation besserten sich die dystonen Symptome im BFMDRS motorischer Subscore 47 %, 51 % und 55 % (Vidailhet et al. 2005). Ebenfalls kam es zu einer signifikanten Reduktion der Einschränkungen in den Alltagsverrichtungen, gemessen mit dem BFMDRS-disability subscore, zu 34 %, 42 % und 44 % zum Zeitpunkt 3, 6 und 12 Monate postoperativ.

Eine multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie in Deutschland, die 40 Patienten postoperativ entweder in die Gruppe mit aktivierter pallidaler Neurostimulation für 3 Monate oder in die Gruppe mit Scheinstimulation einschloss, konnte eine ähnliche Besserung der Dystonie von ca. 39 % unter aktivierter THS im Vergleich zur Scheinstimulation zeigen (Kupsch et al. 2006). Die Reduktion der dystonen Symptome nahm bis zum Zeitpunkt 6 Monate unter aktiver Neurostimulation auf > 50 % zu (Kupsch et al. 2006). Im Langzeitverlauf zeigten 32/40 Patienten in der Extensionsphase eine persistierende Abnahme der Dystonie von ca. 58 % in der BFMDRS nach 5 Jahren pallidaler Neurostimulation im Vergleich zum präoperativen Status (Volkman et al. 2012; Kupsch et al. 2006).

Auch in den randomisiert kontrollierten Studien nach 6 und 12 Monaten Neurostimulation konnte eine signifikante Erhöhung in Teilbereichen der Lebensqualität bei Dystoniepatienten bei stabilem affektiven und kognitiven Status festgestellt werden (Kupsch et al. 2006; Vidailhet et al. 2005).

3.2.2. Neue klinische Aspekte der pallidalen Neurostimulation in erweiterter Indikation: isolierte idiopathische und hereditäre *segmentale* Dystonie: Meige-Syndrom (P9)

In Einzelfallberichten und kleineren Fallserien konnte bereits bei Patienten mit einer rein segmentalen Dystonie (Kombination aus Blepharospasmus, orofazialer und zervikaler Dystonie = Meige Syndrom) eine Abnahme der dystonen Symptome von ca. 50 – 80 % innerhalb der ersten 6 - 18 Monate nach Implantation von pallidalen Elektroden gezeigt werden (Vercueil et al. 2001; Bereznoi et al. 2002; Capelle et al. 2003; Wang et al. 2016b; Ostrem et al. 2007; Muta et al. 2001; Lyons et al. 2010; Houser and Waltz 2005; Blomstedt et al. 2008). Positive Effekte der pallidalen Neurostimulation auf die Dystonie waren nach 36 Monaten anhand einer Besserung von bis zu 61 % im BFMDRSm in einer Fallsammlung von Patienten mit unterschiedlichen kranio-zervikalen Dystonien ersichtlich (Sensi et al. 2009).

Eine Langezeitwirksamkeit der GPI-THS auf das Meige-Syndrom konnte erstmals in einer größeren multizentrischen Fallserie (P9) von 12 Patienten nach bis zu 6,5 Jahren (= 78 Monate, Mittelwert $38,8 \pm 21,7$ Monate) postoperativ anhand einer Besserung von 53 % im BFMDRSm, 38 % im Blepharospasm Movement Scale (BMS) und 49 % im Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) nachgewiesen werden.

Die unmittelbare postoperative Verbesserung der 12 Meige-Patienten nach ca. 6 Monaten Neurostimulation betrug 45 % im BFMDRS-Motorscore, 28 % im BMS sowie 44 % im AIMS und lag etwas unterhalb der berichteten Abnahme der Dystonie der Einzelfallberichte (Muta et al. 2001; Ostrem et al. 2007; Vercueil et al. 2001) von ca. 50 – 70 %, was durch den verblindeten Rater in der aktuellen Fallserie erklärt werden könnte (P9). Die Langzeitwirkung der GPI-THS unterschied sich in den einzelnen Kopfregionen geringfügig. So wurden die dystonen Symptome beim Sprechen und Schlucken mit 64 % unter pallidaler Neurostimulation am positivsten beeinflusst, gefolgt von der Mundregion mit 56 % und Augenregion mit 47 %. Das individuelle Ansprechen der Dystonie (Minimum ca. 35 %, Maximum ca. 90 % BFMDRSm) auf die GPI-THS war innerhalb der untersuchten Patientenkohorte bei vergleichbarem Phenotyp heterogen. Die probabilistische Berechnung der aktivierten Kontakte der Elektroden lag innerhalb des anvisierten Zielpunktes posteroventraler GPI oder an der ventralen Grenze des GPI (P9). Vor dem Hintergrund einer wahrscheinlich überlappenden Somatotopie im GPI für die einzelnen Körperregionen (Vayssiere et al. 2004) ist ein heterogener Effekt erklärbar durch eine leichte Differenz in der Elektrodenposition.

In unserer Kohorte von 12 Patienten kam es in einem Fall zu einer Infektion einer Elektrode 2 Jahre postoperativ, die explantiert und 6 Monate später wieder implantiert wurde. Intrakranielle Blutungen traten nicht auf, womit die frühe postoperative Komplikationsrate vergleichbar niedrig war (Voges et al. 2007). Diese Fallserie konnte erstmals im Langzeitverlauf bei einer höheren Anzahl

von Patienten zeigen, dass die pallidale Neurostimulation eine sichere und effektive Therapie bei Patienten mit einem Meige-Syndrom darstellt **(P9)**.

Die Ergebnisse konnten in einer rezenten Fallsammlung von 16 Patienten mit Meige-Syndrom und einer von ca. 60 % nach pallidaler Neurostimulation im Langzeitverlauf bis zu 12,5 Jahren (= 150 Monate, Mittelwert $66,6 \pm 40,7$ Monate) nach der Operation bestätigt werden (Horisawa et al. 2018).

3.2.3. Neue klinische Aspekte der pallidalen Neurostimulation in erweiterter Indikation: isolierte idiopathische oder hereditäre fokale Dystonie: Zervikale Dystonien (P5)

Vergleichbar mit den Effekten der pallidalen Neurostimulation auf generalisierte und segmentale Dystonien gibt es eine gute klinische Evidenz für die GPi-THS in der Behandlung der fokalen zervikalen Dystonie. Die Prävalenz der zervikalen Dystonie liegt bei 28 - 136 Fällen/1.000000, was die zervikale Dystonie zu einer der häufigsten fokalen Dystonien macht (Defazio et al. 2013).

Bereits eine erste Fallserie (Krauss et al. 1999) zeigte nach ca. einem Jahr pallidaler Neurostimulation eine durchschnittliche motorische Verbesserung der Dystonie von ca. 50 % in der Toronto Western Spasmodic Tortcollis Rating Scale (TWSTSR-motor subscale), eine Schmerzreduktion von ca. 33 % (TWSTSR-pain subscale) und eine Verbesserung der Alltagsaktivitäten um 62 % (TWSTRS-functional disability subscore). Auch eine subthalamische Neurostimulation scheint einen guten Effekt auf zervikale dystone Symptome mit Besserung von bis zu 70 % (TWSTRS-motor subscore), (Chou et al. 2005; Ostrem et al. 2011) zu haben. Eine Vergleichsstudie zeigt ähnliche Ergebnisse unter pallidaler und subthalamischer Neurostimulation bei Patienten mit zervikaler Dystonie, wobei der GPi als Zielpunkt der 1. Wahl in der klinischen Routine und in den Studien gewählt wird (Reese and Volkmann 2017; Schjerling et al. 2013).

Langzeitverläufe unkontrollierter Studien zeigen ähnliche Erfolge in der Reduktion der dystonen Symptome nach 2 und 5 Jahren, in vereinzelt Fällen bis nach 10 Jahren (Walsh et al. 2013; Skogseid et al. 2012) pallidaler Neurostimulation. Ferner konnte eine weitere Verbesserung der Dystonie von ca. 10 % nach dem ersten postoperativen Jahr erzielt werden, was durch eine finale Adjustierung der Stimulationsparameter und Langzeiteffekte zu erklären ist (Walsh et al. 2013).

Auch eine randomisierte kontrollierte Studie (Volkmann et al. 2014), in der 32 Patienten mit zervikaler Dystonie nach 3 Monaten unter aktivierter pallidaler Neurostimulation versus 30 Patienten unter „Scheinstimulation“ untersucht wurden, konnte eine Überlegenheit der GPi-THS auf die dystonen Symptome von 26 % versus 6 % (TWSTRS-motor subscore), auf die Alltagsaktivität von 41 % versus 11 % (TWSTRS-disability subscore) und auf tremulöse Symptome (Bain tremor scale) von 61 % versus 16 % sowie auf die Lebensqualität mittels Craniocervical Dystonia Questionnaire-24, 28 %

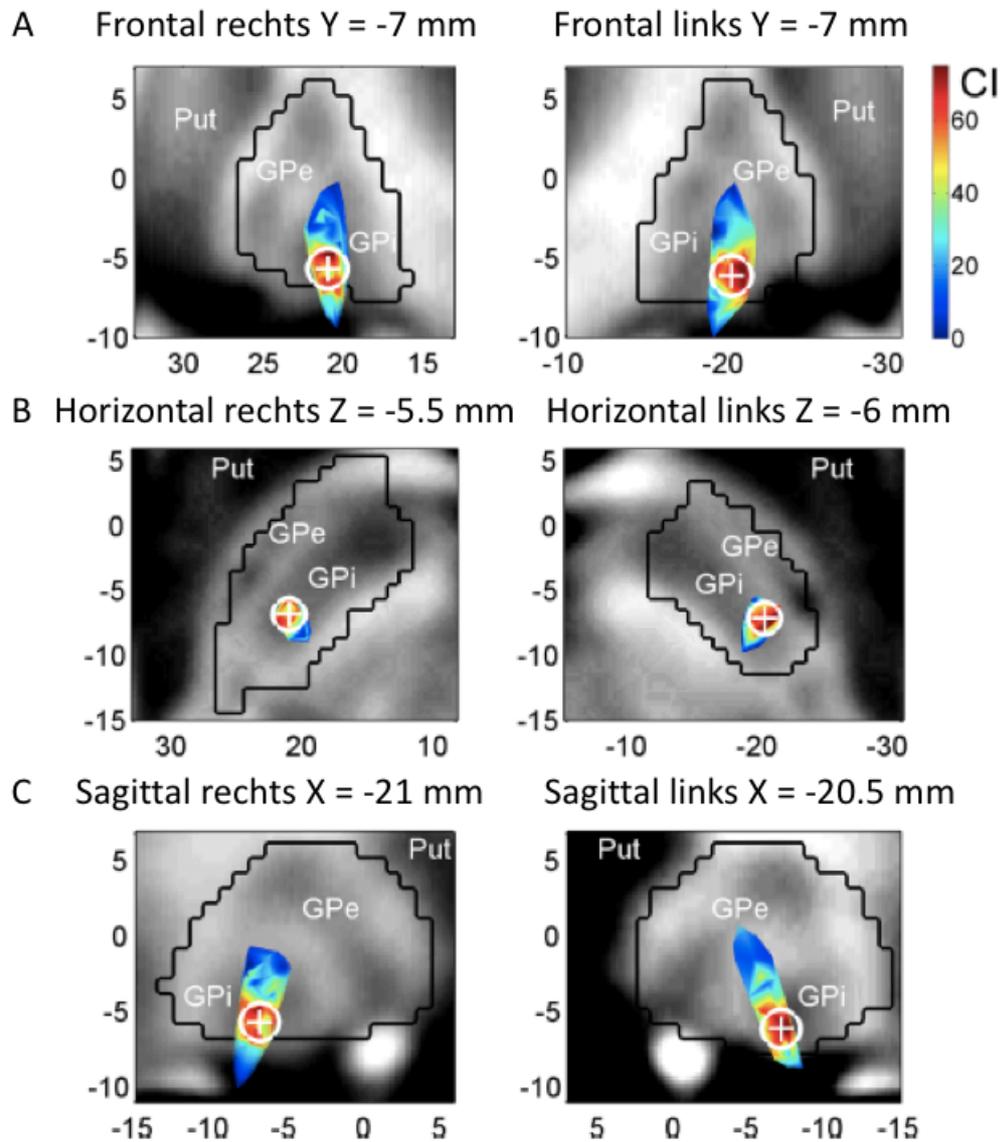
Reduktion zeigen. Depressive Symptome verringerten sich um 20 % bei unveränderten kognitiven Funktionen prä- versus postoperativ.

Die Abnahme der zervikalen Dystonie nach pallidaler Neurostimulation variiert ähnlich wie beim Meige-Syndrom (**P9**) von Patient zu Patient (Hung et al. 2007), was die Bedeutung möglicher Vorhersagefaktoren für den Erfolg einer solchen Operation unterstreicht. Die postoperative Adjustierung der Stimulationsparameter ist essentiell für die Wirksamkeit der Therapie. Wichtige Voraussetzung für den Erfolg ist die anatomische Lokalisation der Elektroden im Zielgebiet, auch unter der Annahme einer möglichen Somatotopie für Arme, Beine und Rumpf (Vayssiere et al. 2004). Intraoperativ können akute Effekte der THS auf die dystonen Symptome nicht getestet werden, da die Patienten meistens aufgrund der unwillkürlichen Bewegungen des Kopfes in Intubationsnarkose operiert werden und sich die klinische Wirkung häufig erst mit Latenz zeigt (Walsh et al. 2013).

Es wird angenommen, dass der beste Effekt auf die Dystonien bei Positionierung der Elektrode in den posteroventralen Anteil des GPi erreicht werden kann; inwieweit dies für die Behandlung der zervikalen Dystonie zutrifft, ist bisher nicht vollständig geklärt. Untersucht man jeden einzelnen Kontakt (**P5**) hinsichtlich seiner akuten (nach 24 Stunden konstanter Parametereinstellung) und chronischen Wirksamkeit (1 Jahr postoperativ nach optimierter Parametereinstellung) auf die Dystonie mittels TWSTRS (mild: < 30 %; moderat: ≥ 30 und < 60 %; stark: ≥ 60 % Verbesserung), entsteht unter der Zuordnung der Lokalisation der jeweiligen Kontakte in der Magnetresonanztomographie (MRT) eine anatomische Landkarte der klinischen Effekte im GPi (**P5**). Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion dystoner Symptome umso geringer ist, je weiter der aktivierte Kontakt vom Zentrum der besten akuten klinischen Effekte (≥ 60 %) entfernt ist. Bei einer Distanz von 1 mm zwischen aktiviertem Kontakt und Zentrum des besten klinischen Effektes zeigte sich eine Verbesserung von 60 % in der TWSTRS, bei einer Distanz von 2 mm nur noch 35 %, wobei das Muster einem exponentiellen Abfall gleicht. Das Zentrum des besten klinischen Effektes auf die zervikale Dystonie liegt 2 – 3 mm oberhalb der ventralen Grenze im lateralen Anteil des GPi (**Abb. 3, P5**). Diese Subregion des GPi wird auch durch andere Arbeitsgruppen als Zielpunkt verwendet und favorisiert (Loher et al. 2008; Vayssiere et al. 2004).

Die Kenntnis über den effektivsten Zielpunkt der Elektroden ist die Grundlage für einen Erfolg der Behandlung der Dystonie mittels THS und könnte zeit- und kostenaufwendige extensive Parameteradjustierungen ersparen (**P5**).

Abbildung 3 A-C: Darstellung des gruppierten anatomischen Zentrums mit deutlicher klinischer Verbesserung der Dystonie (**aus P5**)



Geometrisches Zentrum (weißes Kreuz) und mittlere Ausbreitung (weißer Kreis) der gruppierten Kontakte mit deutlicher Verbesserung der Dystonie (CI = Clinical Improvement) nach 24-stündiger pallidaler Neurostimulation in frontaler Ebene (**A**), horizontaler Ebene (**B**) und sagittaler Ebene (**C**) durch das geometrische Zentrum. Anatomische Grenzen des Globus pallidus wurden nach dem probabilistischen subcortikalen Harvard-Oxford-Strukturatlas eingezeichnet.

3.3. Erweiterung der Indikationsstellung für die Neurostimulation auf kombinierte hereditäre und idiopathische Dystonien (P10, P6)

3.3.1. Myoklonus-Dystonie-Syndrom (P10)

Das Myoklonus-Dystonie-Syndrom (MDS) ist charakterisiert durch kurze, häufig aktionsinduzierte Zuckungen der Nackenmuskulatur, der oberen und unteren Extremität, kombiniert mit einer zervikalen und extremitätenbetonten Dystonie. Dem MDS liegt eine Mutation im Epsilon-Sarkoglykan-Gen (DYT 11) in ca. 40 % der Fälle vor (Kinugawa et al. 2009).

Erste Fallberichte zur THS bei MDS zeigen einen positiven Effekt auf den Myoklonus durch eine thalamische (Trottenberg et al. 2001a; Magarinos-Ascone et al. 2005; Kuncel et al. 2008) und auf die dystonen und myokloniformen Symptome durch eine bilaterale pallidale Neurostimulation (Jog and Kumar 2009; Cif et al. 2004) sowie durch eine unilaterale GPI-VIM-Neurostimulation (Oropilla et al. 2009).

Das optimale Zielgebiet zur Behandlung des MDS war bisher nicht eindeutig definiert. Im Rahmen eines individuellen Heilversuchs an insgesamt 10 MDS-Patienten erfolgte die Implantation von bilateralen GPI- und VIM-Elektroden zur sogenannten „4-fach-Neurostimulation“ bei 8/10 Patienten (**P10, Abb. 4**). Nach 6 Monaten zeigten 9/10 Patienten (davon 8 mit kombinierter thalamisch-pallidaler Neurostimulation) eine Abnahme der Myoklonien von 61 % (UMRS), der Dystonie von 27 % (BFMDRS_m) sowie 36 % (TSUI-Score für zervikale Dystonie) und eine Verbesserung der Alltagsfähigkeiten von 45 % (BFMDRS_d), die bis zu im Mittel 62,3 ± 39,0 Monate (Range 15-128 Monate) postoperativ nachweisbar waren. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung profitierten noch 4/8 Patienten von einer dauerhaften kombinierten GPI-VIM-THS.

Die unterschiedlichen Zielregion GPI versus VIM unterschieden sich hinsichtlich der Kontrolle der Myoklonien nicht, so dass sowohl eine isolierte pallidale als auch thalamische THS eine suffiziente Therapieoption für die Myoklonien und die tremulöse Komponente der zervikalen Dystonie darstellt (**P10, Abb. 5**). Hingegen zeigt sich unter der isolierten VIM-THS im Kontrast zur isolierten GPI-Stimulation keine Verbesserung der Alltagsaktivitäten im BFMDRS_d, was durch das vermehrte Auftreten stimulationsinduzierter Dysarthrie und eine geringere Abnahme der Dystonie bedingt sein könnte. Schwerwiegende Ereignisse traten trotz erhöhtem operativen Risiko bei 4 implantierten Elektroden mit schätzungsweise 2 % versus 2 Elektroden mit 1% (Voges et al. 2007) nicht auf (**P10**).

In einer ersten größeren Fallserie (**P10**) von 10 MDS-Patienten konnte erstmals gezeigt werden, dass sowohl isolierte bilaterale pallidale oder thalamische als auch eine kombinierte GPI-VIM-Neurostimulation sichere und effektive Behandlungsoptionen in der Therapie des MDS sind.

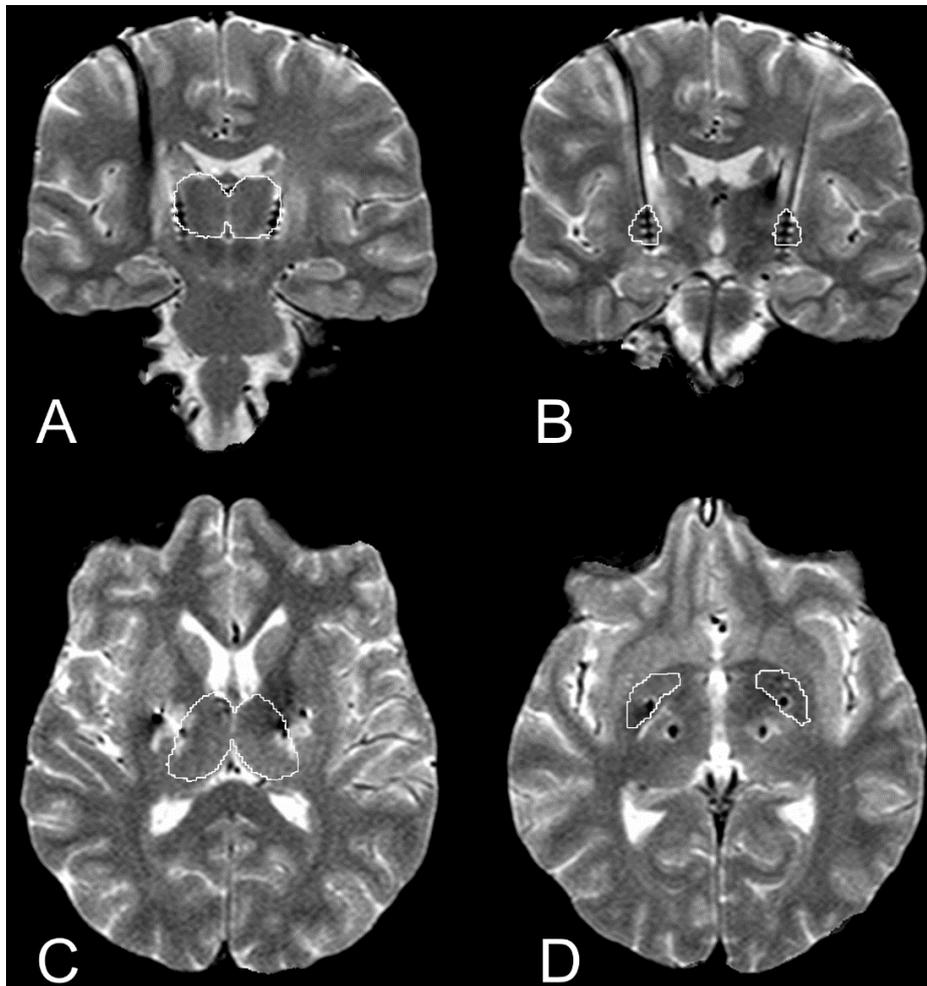
Auf der Basis dieser Ergebnisse kann eine pallidale Neurostimulation für Patienten mit MDS favorisiert werden, da unter GPI-THS weniger stimulationsinduzierte Nebenwirkungen wie Dysarthrie bei suffizienter Kontrolle von Myoklonien und Dystonien auftreten. Die Implantation von 4 Elektroden zur pallidalen und thalamischen THS kann in einzelnen Fällen, bei insuffizienter Kontrolle des Myoklonus, von Vorteil sein.

Ähnliche Ergebnisse in Hinblick auf die Verbesserung der motorischen Symptome wurden in späteren Einzelfallberichten bei Erwachsenen (Fernandez-Pajarin et al. 2016; Rocha et al. 2016; Roze et al. 2015; Kosutzka et al. 2018) und einem Jugendlichen (Kuhn et al. 2014) sowie in einer kleineren Fallserie von 5 Patienten mit genetisch bestätigter DYT 11 berichtet, in der eine Reduktion des Myoklonus von 87% in der Unified Myoklonus Rating Scale (UMRS) und eine stärkere Abnahme der Dystonie von 85% (BFMDRSm) zum Zeitpunkt 6 und 9 Monate durch eine isolierte GPI-THS erreicht werden konnte (Azoulay-Zyss et al. 2011). Die unterschiedliche hohe Beeinflussung der Dystonie (27 % versus 85 %), gemessen mit der BFMDRSm in den beiden Fallserien (**P10**), (Azoulay-Zyss et al. 2011) könnte an dem unterschiedlichen Phänotyp mit stärkerer Extremitätenbeteiligung der Patienten in der Arbeit von Azoulay-Zyss und Kollegen (Azoulay-Zyss et al. 2011) gelegen haben, da der präoperative Wert sich deutlich voneinander unterschied (16.8/108 in **P10** versus 30.0/108).

Der affektive und kognitive Status bei MDS-Patienten unter isolierter sowie kombinierter pallidaler und/oder thalamischer Neurostimulation wurde erstmals in der Fallserie (**P10**) untersucht und war stabil, die Lebensqualität zeigte sich verbessert. Spätere einzelne Fälle, die Kognition, Affekt und Lebensqualität untersuchten (Kosutzka et al. 2018; Rocha et al. 2016), unterstützen die Resultate der ersten größeren Fallserie (**P10**).

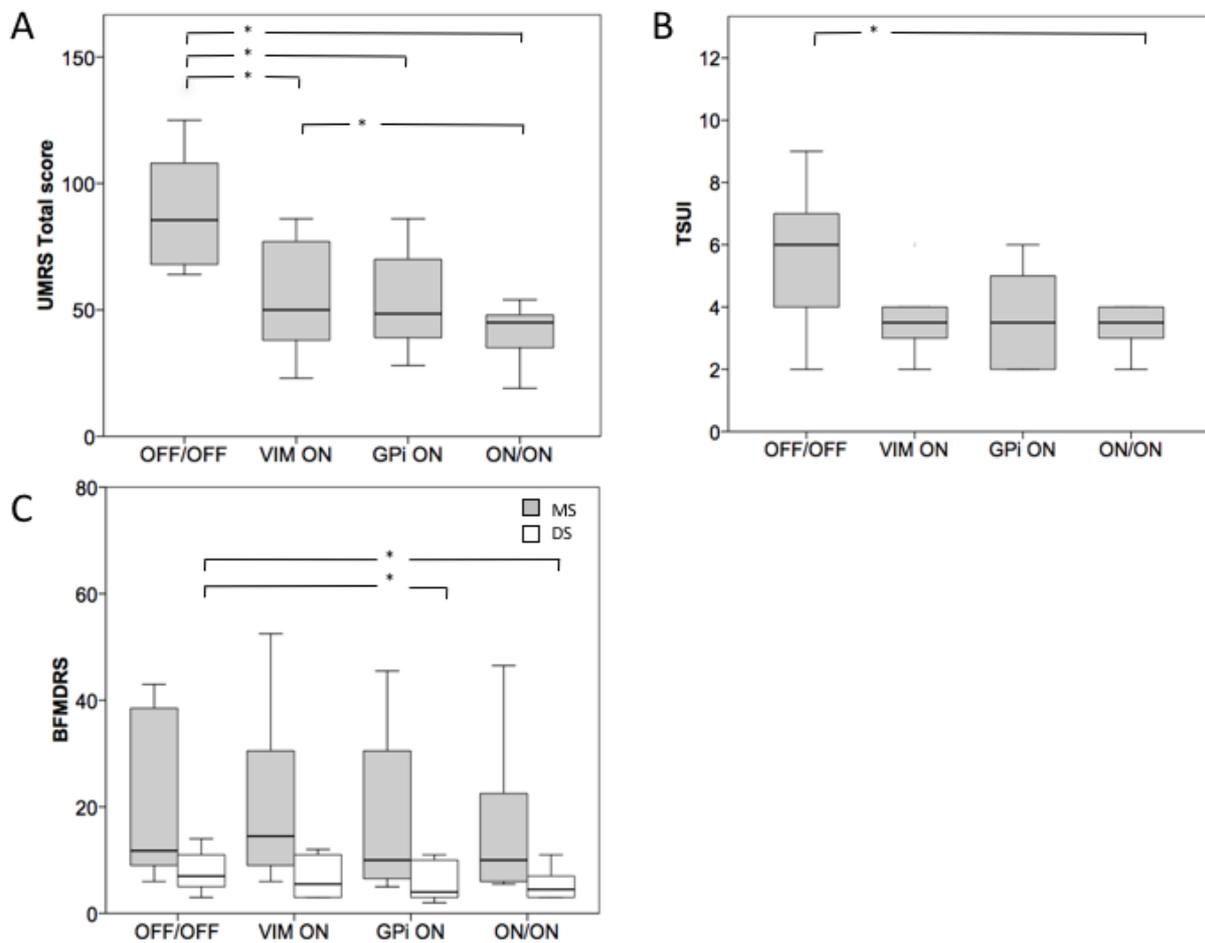
Weitere vergleichbare Fallserien oder randomisiert kontrollierte Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der THS bei MDS existieren bisher nicht.

Abbildung 4 A-D: Kernspintomographische Darstellung von Elektroden im GPi und VIM bds., MDS-Patient 3 (aus P10)



Elektrodenlokalisierung in koronarer (A und B) und horizontaler Ebene (C und D). Die weißen Linien repräsentieren die Kerngrenzen des Pallidums (B und D) und des Thalamus (A und C) nach dem probabilistischen Harvard-Oxford-Struktur-Atlas (Smith et al. 2004)

Abbildung 5 A-C: Postoperative Veränderungen der motorischen Funktionen unter separater und kombinierter aktivierter Neurostimulation versus deaktivierter Neurostimulation (**aus P10**)



A-C: Postoperative Veränderungen der motorischen Funktionen inklusive der Signifikanzniveaus in allen 4 Konditionen untersucht mittels A: Unified Myoclonus Rating Scale (UMRS), B: TSUI-Score und C: Burke-Fahn-Marsden-Dystonia-Rating Scale (BFMDRS): Motor subscore (MS) und Disability Score (DS). Statistische Analyse erfolgte mittels Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben; * = $p \leq 0,05$.

Abkürzungen: GPi = Globus pallidus internus, VIM = Nucleus ventralis intermedius thalami, OFF/OFF = GPi- und VIM-Tiefe Hirnstimulation (THS) deaktiviert, VIM-ON = VIM-THS separat aktiviert, GPI-ON = GPI-THS separat aktiviert, ON/ON = GPi- und VIM-THS aktiviert

3.3.2. Chorea Huntington (P6)

Die Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte, neurodegenerative Erkrankung aufgrund einer Mutation auf dem kürzeren Arm von Chromosom 4 mit Verlängerung des Basentriplets CAG (> 36). Die Prävalenz der Chorea Huntington (HD = Huntington Disease) liegt in Westeuropa bei durchschnittlich 3,6/100000 (Rawlins et al. 2016). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine choreatisch-dystone und bradykinetisch-rigide Bewegungsstörung, psychiatrische Symptome wie Depression, ggf. mit Suizidalität, und kognitive Einschränkungen. Die oral medikamentöse Therapie ist limitiert und häufig insuffizient (Adam and Jankovic 2008).

Die häufig im Vordergrund stehenden choreatisch-dystonen Symptome können durch eine bilaterale pallidale Neurostimulation zwischen 45 – 76 % (gemessen mit der Unified Huntington Disease Rating Scale = UHDRS oder Abnormal Involuntary Movement Scale = AIMS) signifikant reduziert werden, wie einzelne Fallberichte zeigen (Biolsi et al. 2008; Cislighi et al. 2013; Fasano et al. 2008; Fawcett et al. 2005; Hebb et al. 2006; Huys et al. 2013; Kang et al. 2011; Moro et al. 2004; Spielberger et al. 2012). Einige HD-Patienten präsentieren jedoch im Verlauf eine Zunahme der bradykinetisch-rigiden Symptome, die zum Teil abhängig von der Neurostimulation sind oder durch die Progression der Erkrankung (Cislighi et al. 2013; Fasano et al. 2008; Kang et al. 2011; Moro et al. 2004; Spielberger et al. 2012) auftreten können.

Aufgrund der sehr guten Wirksamkeit der STN-THS (**P8, P13**) und der GPI-THS (Kupsch et al. 2006) auf hypokinetische und hyperkinetische Bewegungsstörungen erfolgte im Rahmen eines individuellen Heilversuchs die Implantation von bilateralen STN- und GPI-Elektroden (**Abb. 6**) zur THS bei einem 41-jährigen HD-Patienten (49 CAG-Repeats) mit schweren Hyperkinesen und einer Gangstörung mit Stürzen und Verletzungen (**P6**).

Der Nucleus subthalamicus wurde zusätzlich gewählt aufgrund: i) des geringen oder negativen Effekts der GPI-THS bei HD-Patienten (Cislighi et al. 2013; Fasano et al. 2008; Kang et al. 2011; Moro et al. 2004; Spielberger et al. 2012); ii) der partiellen L-Dopa-Responsivität bradykinetischer Symptome bei HD-Patienten (Bonelli et al. 2002; Racette and Perlmutter 1998; Reuter et al. 2000); iii) der Beteiligung des STN an dem indirekten und direkten Projektionsweg in den Basalganglien, die beide bei HD-Patienten betroffen sind (DeLong and Wichmann 2007) und iv) des positiven Einflusses STN-THS auf dystone Symptome (Sun et al. 2007).

Unter der kombinierten GPI-STN-THS zeigte sich eine deutliche Reduktion der motorischen Symptome (im AIMS und UHDRS) von 52 % und 55 %, 45 % und 60 %, 35 % und 45 % sowie 55 % und 66 % zu den Zeitpunkten 1, 2, 3 und 4 Jahre postoperativ.

Bei isolierter GPI-THS mit der Standardfrequenz von 130 Hz kam es zu einer deutlichen Abnahme der Chorea, jedoch, wie in den o. g. Fällen (Cislighi et al. 2013; Fasano et al. 2008; Kang et al. 2011; Moro

et al. 2004; Spielberger et al. 2012) berichtet, zu einer Zunahme der Bradykinese. Unter der Reduktion der Frequenz auf 40 Hz war dieser bradykinetische Effekt rückläufig, allerdings waren darunter die choreatischen Symptome nicht suffizient kontrolliert (**P6**).

Unter der isolierten STN-THS konnten hingegen zwei verschiedene Wirkungen beobachtet werden. Bei Aktivierung der proximalen STN-Kontakte, die nahe der efferenten pallido-thalamischen Fasertrakte lokalisiert waren, zeigte sich eine gute Kontrolle der Chorea ohne Zunahme der Bradykinese. Dieser antidyskinetische Effekt, der auch bei Parkinsonpatienten unter STN-THS beobachtet werden konnte (Herzog et al. 2007), hielt allerdings weniger als ein Jahr an, so dass eine additive GPI-THS mit 40 Hz erfolgte. Bei Aktivierung der distalen STN-Kontakte, welche direkt im STN lokalisiert waren, kam es zu einem dramatischen antibradykinetischen Effekt und Zunahme der Chorea (**P6, Abb. 6**).

Insgesamt zeigte sich im Vergleich zum präoperativen Status eine Verbesserung der Depression, der Angst und der Lebensqualität bis zu 4 Jahre postoperativ. Psychiatrische Nebenwirkungen, wie sie gelegentlich bei PD-Patienten zu beobachten sind, traten während der Testungen und postoperativ nicht auf (Follett et al. 2010; Volkmann et al. 2010). Die kognitiven Funktionen blieben innerhalb der ersten 2 Jahre stabil und zeigten eine leichtgerade Verschlechterung, die mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung vereinbar ist.

Zusammengefasst zeigt dieser Fall erstmals, dass sowohl eine pallidale als auch subthalamische Neurostimulation die Chorea bei HD-Patienten positiv beeinflussen kann, wobei der GPI-Effekt stärker auf die Hyperkinesen ist, jedoch auch zu einer Zunahme der Bradykinese führt. Eine isolierte STN-THS ist nicht ausreichend für eine längerfristige Therapie der Chorea, inwieweit sie in dem weiteren Verlauf der Erkrankung bei Zunahme der Bradykinese eine stärkere Rolle spielt, bleibt abzuwarten (**P6**).

Zwei Fallserien mit HD-Patienten und GPI-THS konnten eine ähnliche Verbesserung von 40 – 60 % der motorischen Symptome bei stabilem kognitiven Status zwischen 6 und 36 Monaten postoperativ beobachten (Gonzalez et al. 2014; Zittel et al. 2018).

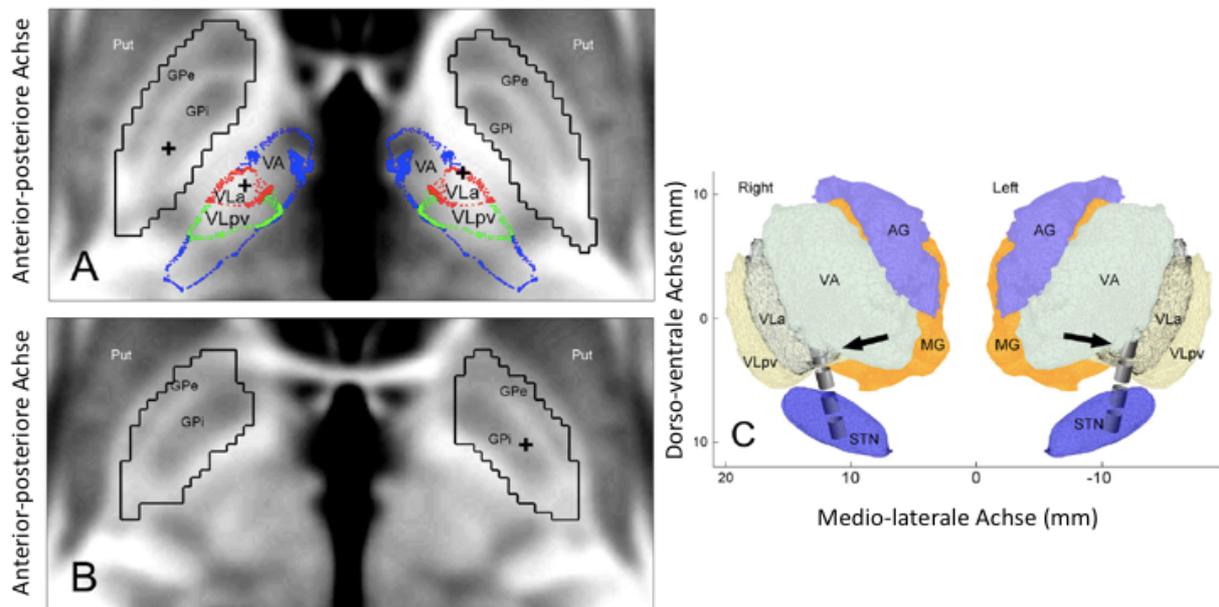
Nach einer Meta-Analyse (Wojtecki et al. 2016) von bis dahin 36 implantierten HD-Patienten (inklusive Fall aus **P6**) aus Fallberichten und kleinen Fallserien kann eine Reduktion der Chorea durch eine pallidale Stimulation von durchschnittlich ca. 56 % erwartet werden. Dystone Symptome, die in den Fällen und kleineren Serien nicht regulär berichtet werden, können unterschiedlich beeinflusst werden (Wojtecki et al. 2015).

Wenige Berichte gibt es zur Effektivität des alternativen Zielpunktes Globus pallidus externus (GPe) bei HD. Eine randomisiert-kontrollierte Studie (Klasse III-Evidenz) GPI versus GPe mit 6 Patienten (2 Patienten mit der juvenilen bradykinetischen Westphal-Variante, 4 Patienten mit Chorea) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Zielpunkten, die mittels distaler (innerhalb des

GPi liegend) und proximaler (innerhalb GPe) Aktivierung der Elektrodenkontakte erreicht wurden. Hypokinetisch-rigide Symptome bei der Westphal-Variante sprechen nicht an. Inwieweit bei der bradykinetischen Westphal-Variante eine subthalamische THS hilfreich sein könnte **(P6)**, muss diskutiert werden.

Eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit und Sicherheit der pallidalen Neurostimulation wird aktuell bei HD-Patienten durchgeführt (NCT02535884).

Abbildung 6 A-C: Darstellung der bilateralen pallidalen und subthalamischen Elektrodenkontakte (aus P6).



A und B: Darstellung der pallidalen Kontakte (+); C: Darstellung subthalamischer Kontakte. Abkürzungen: GPe = Globus pallidus, GPi = Globus pallidus internus, AG = anteriore Thalamuskern, MG = mediale Thalamuskern, Put = Putamen, STN = Nucleus subthalamicus, VA = Nucleus ventralis anterior, VLa = Nucleus ventro-lateralis anterior, VLpv = Nucleus ventro-lateralis posterior, ventraler Anteil (Nomenklatur nach Hirai und Jones, siehe auch (Macchi and Jones 1997)).

3.4. Neuer Einsatz der Neurostimulation bei erworbener Dystonie - Tardive Dyskinesien/Dystonien (P3, P11)

Tardive Dyskinesie (TDk) und Dystonie (TDd) sind arzneimittelinduzierte chronische Bewegungsstörungen, die durch die mindestens dreimonatige Einnahme (bzw. einem Monat bei Älteren) von Neuroleptika oder anderen dopamin-antagonistisch-wirkenden Arzneimitteln wie Antiemetika (Metoclopramid) und Antidepressiva verursacht werden (American-Psychiatric-Association 2013). Sie ist charakterisiert durch fokale, segmentale und generalisierte unwillkürliche Muskelaktivitäten, wobei vorrangig die orofaziale, zervikale Muskelgruppe und die obere Extremität betroffen sind. Sie können von chorea-athetotischen Bewegungen der Extremitäten und durch einen Ophistotonus begleitet werden. Tardive Dystonien und Dyskinesien können überlappen. Andere tardive Bewegungsstörungen sind tardiver Tremor, Myoklonus und Akathisie (Adityanjee et al. 1999). Die Prävalenz der TDk liegt zwischen 15 – 20 % (Gerlach and Casey 1988) und die der TDd zwischen 0,04 - 21 % der neuroleptisch behandelten Patienten. In 1 – 4 % treten beide Bewegungsstörungen TDk und TDd auf (Adityanjee et al. 1999). Obwohl es sich um erworbene Bewegungsstörungen handelt, wird eine genetische Prädisposition angenommen (Albanese et al. 2013).

Die Therapie der TDt/TDk umfasst, falls möglich, die schrittweise Reduktion des verantwortlichen Neuroleptikums sowie eine Umstellung auf atypische Neuroleptika, z. B. Clozapin (Bhidayasiri et al. 2013). Die effektivste medikamentöse Option ist die Gabe von Tetrabenazin. Allerdings entwickeln ca. 15 – 20 % der Patienten unter Tetrabenazin eine Depression und ein Parkinsonsyndrom mit Gangstörung. Andere wirksame Substanzen sind Gingko biloba, Levetiracetam und neu entwickeltes deuterisiertes Tetrabenazin (O'Brien et al. 2015). Hingegen zeigen Vitamin E, Kalziumkanalblocker und Anticholinergika keine Effekte auf TDk und TDd (Morigaki et al. 2016; Bhidayasiri et al. 2013).

Bevor die tiefe Hirnstimulation als Therapie für die TDk/TDd Ende der 90er Jahre eingesetzt wurde, konnte durch eine unilaterale (Lenders et al. 2005; Wang et al. 1997) und bilaterale Pallidotomie (Weetman et al. 1997) bei zwei Patienten mit einer Schizophrenie und einem Patienten mit einem chronischen Schmerzsyndrom und neuroleptikainduzierter Dystonie eine mittlere Reduktion der Symptome um 74 % (Wang et al. 1997; Weetman et al. 1997) erreicht werden, die nach 5 Jahren insgesamt eine Verbesserung von ca. 90 % (Lenders et al. 2005) zeigten.

2001 wurde der erste Fallbericht über eine 70-jährige Patientin mit einer tardiven segmentalen Dystonie und zeitgleicher bilateraler Implantation von Elektroden in den GPi und in den VIM (4-fach Stimulation) veröffentlicht. Unter Aktivierung der pallidalen Neurostimulation kam es unmittelbar zu einer Verbesserung der Symptome um ca. 75 % in der Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) und im BFMDRS. Die thalamische Neurostimulation hatte weder einen zusätzlichen Effekt noch einen alleinigen Einfluss auf die dystonen Symptome und blieb daher deaktiviert (Trottenberg et al. 2001b).

Einzelne Fallberichte über gute Erfolge der pallidalen Neurostimulation bei TD-Patienten folgten und bestätigten eine 47 – 86%ige Abnahme der dystonen/dyskinetischen Symptome bis zu einer postoperativen Beobachtungsdauer von 2,5 Jahren - siehe Fall-Übersicht in Tabelle 1 (Gruber and Kupsch 2018).

Eine erste größere Fallserie (**P11**) mit 9 Patienten mit tardiver Dystonie zeigte erstmalig im Langzeitverlauf bis ca. 6,6 Jahre postoperativ einen stabilen Effekt der pallidalen Neurostimulation und eine Reduktion der Dystonie von ca. 83 % im BFMDRSm, 79 % in der AIMS und ca. 68 % in der BFMDRSd. Die Kurzzeiteffekte der Fallserie nach 3 und 6 Monaten war vergleichbar mit den o. g. Einzelberichten (BFMDRSm ca. 56 % und 74 %, BFMDRSd ca. 63 % und 89 %, AIMS 52 % und 70 %).

Insbesondere konnte gezeigt werden, dass sich bei diesen Patienten (**P11**), die durch psychiatrische Komorbiditäten (Depression, Schizophrenie, Psychose und Angststörung) gekennzeichnet sind, die depressiven Symptome, gemessen mit der Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS), reduzierten. Die Resultate stehen im Kontrast zu einer weiteren Fallserie, die über eine milde Zunahme der Depression bei drei Patienten berichtete, ohne dass die Kriterien für eine schwere Depression erfüllt waren, und wovon nur ein Patient antidepressiv-medikamentös behandelt werden musste (Damier et al. 2007). Postoperative Suizide bei Patienten mit TDk/TDd sind bisher nicht berichtet worden. Derzeit gibt es allerdings 2 berichtete Suizide unter pallidaler Neurostimulation bei Patienten mit idiopathischen Dystonien.

Aufgrund der psychiatrischen Komorbidität von Dystonieklienten ist präoperativ eine umfassende psychiatrische Exploration sinnvoll. Patienten sollten nicht mit instabilen psychopathologischen Befunden oder in schweren depressiven Episoden operiert werden. Auch die postoperative engmaschige Behandlung kann schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vorbeugen (Eggink et al. 2018; Jahanshahi 2017).

Die Resultate bei TDd/TDk-Patienten (**P11**) sind kongruent mit den Ergebnissen einzelner Fallberichte, die über einen stabilen psychopathologischen Befund (Zhang et al. 2006; Nandi et al. 2002; Meoni et al. 2015; Meng et al. 2016; Boulogne et al. 2014), bzw. über eine Verbesserung der depressiven Symptome berichteten (Kosel et al. 2007).

Die mit dem SF36 erfasste Lebensqualität besserte sich insbesondere in der physischen Subskala (**P11**), wie auch später in einzelnen Fallberichten (Meoni et al. 2015; Kim et al. 2011) und von einer anderen Arbeitsgruppe bis zu 105 Monaten unter subthalamischer THS (Deng et al. 2017) gezeigt werden konnte.

Die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Gedächtnis und Sprache waren unter kontinuierlicher pallidaler Neurostimulation bis 6,6 Jahre postoperativ stabil (**P11**).

Die Resultate der Studie untermauerten die Wirksamkeit und Sicherheit einer kontinuierlichen pallidalen Neurostimulation im Langzeitverlauf bis 6,6 Jahre bei Patienten mit tardiver Dystonie und psychiatrischen Komorbiditäten (**P11**).

Über 100 Fallberichte zeigten nachfolgend bei Patienten mit fokalen, segmentalen und generalisierten Dystonien tardiver Genese ähnliche Ergebnisse nach pallidaler Neurostimulation. Durchschnittlich kam es zu einer 70%igen Besserung (Spannweite 28 – 98 %) der motorischen Symptome, gemessen mittels AIMS und BFMDRS_m (Gruber and Kupsch 2018; Macerollo and Deuschl 2018).

Wenige einzelne Fallberichte (Zhang et al. 2006; Sun et al. 2007) und eine größere Fallserie mit 10 Patienten (Deng et al. 2017) konnte eine Besserung der motorischen Symptome (BFMDRS) von 76 - 100 % unter subthalamischer Neurostimulation nach 3 - 6 Monaten postoperativ zeigen. Die Besserung war stabil bis zu 12 Jahren postoperativ nach STN-THS (Meng et al. 2016; Deng et al. 2017). Schwerwiegende Komplikationen traten nicht auf.

Die erste multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie (**P3**, Klasse I-Evidenzstudie; N=25), die 25 Tdk/TDd-Patienten und psychiatrischen Begleiterkrankungen mit aktivierter pallidaler Neurostimulation (N = 12) versus „Scheinstimulation“ (N = 13) 3 Monate postoperativ untersuchte, konnte zunächst keine signifikanten Unterschiede der Veränderung in der BFMDRS_m zwischen den Gruppen (primärer Endpunkt) zeigen. Die Evaluation der motorischen Symptome erfolgte über eine geblindete Videoauswertung durch 2 unabhängige Rater 3 Monate und 6 Monate postoperativ. Intraindividuell kam es jedoch zu einer Abnahme der motorischen Symptome von 22,8 % in der Neurostimulationsgruppe 3 Monate postoperativ im Vergleich zum präoperativen Status versus 12,0 % in der Scheinstimulationsgruppe (**Abb. 7**).

Nach 6 Monaten aktiver Neurostimulation zeigten alle Patienten (N = 23) eine Abnahme der motorischen Symptome von ca. 42 % in der BFMDRS_m und 38 % in der AIMS (**P3**).

Der wichtigste Limitierungsfaktor dieser Studie war eine niedrige Fallzahl, die den Vergleich zwischen den Gruppen einschränkte. Die anvisierte Fallzahl von 48 Patienten wurde aufgrund der eingeschränkten Rekrutierungsmöglichkeiten der Patienten mit Tdk/TDd nicht erreicht (**P3**). Solche Rekrutierungsprobleme sind auch bei anderen randomisiert-kontrollierten Studien und seltenen Erkrankungen aufgetreten (Pouclet-Courtemanche et al. 2016).

Die eben genannte ebenfalls rezente Klasse II-Evidenzstudie mit 19 Patienten mit tardiver Dyskinesie und pallidaler Neurostimulation, welche videobasiert 6 Monate postoperativ die Patienten mit ein- und ausgeschaltetem THS-System untersuchte, konnte eine etwas deutlichere Reduktion der motorischen Symptome von 40 % in der Extrapyrimal Symptoms Rating Scale (ESRS) feststellen.

Die nicht geblindete Nachuntersuchung nach 12 Monaten und nach 6 - 11 Jahren pallidaler Neurostimulation zeigte eine Abnahme der dyskinetisch/dystonen Symptome von 58 % in der ESRS und 50 % im AIMS sowie 60 % (ESRS) und 63 % (AIMS) im Langzeitverlauf (Pouclet-Courtemanche et al. 2016) und ist vergleichbar mit den Langzeitergebnissen der unkontrollierten Studie (**P11**).

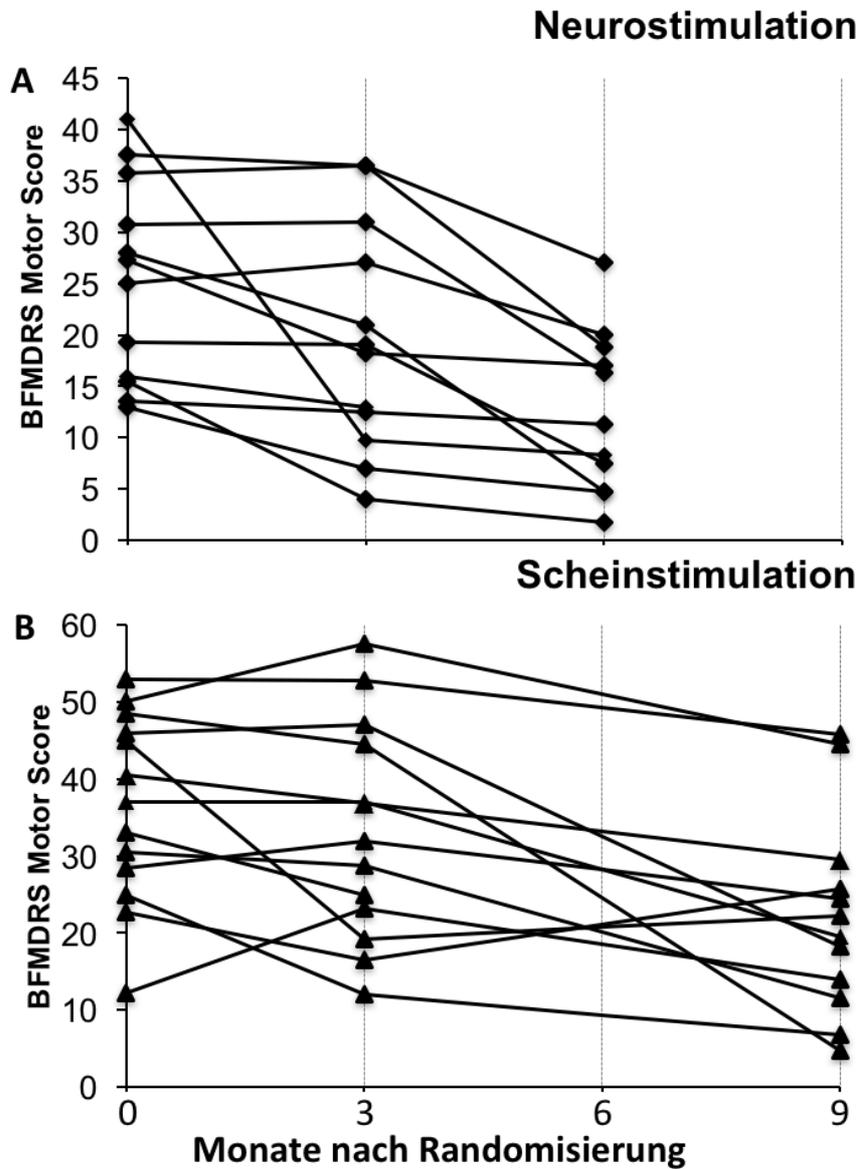
Alle Patienten des RCTs (**P3**) litten unter psychiatrischen Begleiterkrankungen, die zum Zeitpunkt der Operation stabil waren, wie Schizophrenie, Depression, paranoide Psychose, schizoaffektive, bipolare und akute psychotische Störungen, Panikstörung, Angsterkrankungen, Alkoholabhängigkeit, Trichtillomania und psychosomatische Störungen. Nach 3 Monaten mit aktiver Neurostimulation versus Scheinstimulation konnte keine Veränderung im affektiven Status festgestellt werden. Dagegen zeigten sich nach 6 Monaten Neurostimulation unterschiedliche Ergebnisse. In der Selbsteinschätzung der Patienten waren depressive und ängstliche Symptome (Hospital Anxiety and Depression Score) um 26 % signifikant geringer vorhanden, ähnlich den Resultaten von Pouclet-Courtemanche und Kollegen (Pouclet-Courtemanche et al. 2016). Hingegen wurde in der ärztlichen Beurteilung mittels Hamilton Depression Scale (HAM-D) und Subscore Negativsymptome der Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS) eine Zunahme der depressiven Symptome erfasst. Eine mögliche Ursache für die unterschiedliche Bewertung könnte der Wechsel des beurteilenden Arztes sein, der laut Studienprotokoll eigentlich verhindert werden sollte.

In der weiteren explorativen Datenanalyse konnte in der randomisiert kontrollierten Studie (**P3**) bestätigt werden, dass nach 6 Monaten aktivierter pallidaler Neurostimulation die kognitiven Leistungen unverändert blieben sowie die Lebensqualität und die Lebenszufriedenheit signifikant stiegen, wie auch in der größeren Fallserie (**P11**) und der Klasse II Evidenzstudie gezeigt werden konnte (Pouclet-Courtemanche et al. 2016).

Schwerwiegende perioperative Komplikationen innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ waren eine Verschlechterung der TDK unter einem gastrointestinalen Infekt und eine Wundheilungsstörung im Kabelverlauf in der Scheinstimulationsgruppe und ein perioperatives Delir in der Verumgruppe, die alle im weiteren Verlauf sistierten (**P3**).

Zusammenfassend zeigte die erste randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie (**P3**; Klasse I Evidenz) eine etwas geringere Abnahme der TDK/TDD nach 3 Monaten im Vergleich zu den Fallserien und der Klasse II Evidenzstudie, was durch die geringe Fallzahl zu begründen ist. Erstmals konnte gezeigt werden, dass bei dieser speziellen Patientengruppe mit psychiatrischen Begleiterkrankungen die kognitiven Leistungen und der affektive Status unbeeinflusst blieben.

Abbildung 7 A-B: Effekte der aktiven Neurostimulation versus Scheinstimulation auf die Schwere der Dystonie (aus P3)



A und B: Individuelle Verläufe des motorischen Subscores des Burke-Fahn-Marsden- Dystonia Rating Scores (BFMDRS) aller Patienten, die initial entweder für die aktive Neurostimulation (A) oder die Scheinstimulation (B) randomisiert wurden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Unter der oral medikamentösen Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms kommt es häufig im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu Lebensqualität einschränkenden Wirkfluktuationen. Die Anwendung der tiefen Hirnstimulation ist als ein großer Fortschritt in der Therapie des idiopathischen Parkinsonsyndroms nach der Einführung der L-Dopa-Therapie anzusehen.

Durch in der vorliegenden Arbeit aufgeführten randomisiert-kontrollierten Studien konnte nicht nur die Wirksamkeit der subthalamischen Neurostimulation bei Patienten im fortgeschrittenen und weniger fortgeschrittenen Erkrankungsstadium, sondern auch die Sicherheit des operativen Verfahrens bestätigt werden. So zeigt sich nicht nur eine Reduktion motorischer und nicht-motorischer Parkinsonsymptome, sondern zusätzlich eine Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu medikamentös behandelten Parkinsonpatienten.

Derzeit gibt es im Langzeitverlauf keinen Hinweis auf einen negativen krankheitsmodifizierenden Effekt der tiefen Hirnstimulation, insbesondere auf eine Beschleunigung der Entwicklung eines dementiellen Syndroms. Vielmehr scheint die Dauer der Parkinsonerkrankung ein entscheidender Faktor für die Entstehung einer Demenz zu sein, entsprechend dem natürlichen Verlauf der Parkinsonerkrankung.

Die tiefe Hirnstimulation erfordert eine hohe Expertise und ein interdisziplinäres Team aus Neurologen, Neurochirurgen, Neuropsychologen, spezialisiertem mittlerem medizinischen Fachpersonal und Therapeuten. Die Auswahl geeigneter Patienten sowie die operative und postoperative Behandlung sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein, weshalb der Implementierung eines Datenbankregisters und der Erstellung von Qualitätsindikatoren eine besondere Bedeutung zukommt.

Hierdurch kann perspektivisch die Qualität von evaluierenden und operierenden Zentren und damit der Behandlungserfolg für die Patienten gesichert werden.

Trotz der Erfolge der subthalamischen Neurostimulation in der Therapie der Parkinsonerkrankung zeigen nicht alle Patienten die gleiche Symptomreduktion unter der tiefen Hirnstimulation. Inwieweit hier die anatomische Lage der Elektroden im Kerngebiet selbst und zu den angrenzenden Fasertrakten sowie die Anwendung moderner THS-Systeme mit segmentierten Hirnelektroden eine Rolle zum Beispiel bei der Kontrolle des Tremors oder bei der Begrenzung von stimulationsinduzierter Dysarthrie und Gangstörung spielt, wird Gegenstand der zukünftigen Forschung sein. Auch postoperativ auftretende psychopathologische Veränderungen wie Antriebssteigerung können im klinischen Alltag auf individueller Ebene durch directionale Stimulation beeinflusst werden. Hier sind randomisierte klinische Studien mit hohen Fallzahlen sinnvoll. Neue bildgebende Verfahren, wie die Darstellung von funktionellen Netzwerken, können helfen, um den

optimierten Stimulationszielpunkt für die im Vordergrund stehende klinische Symptomatik herauszufinden, der durchaus unterschiedlich für die Reduktion von Bradykinese und Tremor bei individuellen Parkinson-Patienten sein kann.

Das Indikationsspektrum für die tiefe Hirnstimulation konnte nach den Erfolgen in der Behandlung der Tremor- und Parkinsonerkrankung auf verschiedene generalisierte, segmentale und fokale isolierte und kombinierte Dystonienformen unterschiedlicher Ätiologie, z. B. arzneimittelinduzierte Dystonie, erweitert werden.

Zunächst konnte in größeren unkontrollierten Fallserien gezeigt werden, dass Patienten mit Meige-Syndrom und mit einer tardiven Dyskinesie/Dystonie hinsichtlich der Reduktion der hyperkinetischen Symptome und der Verbesserung der Lebensqualität von einer pallidalen Neurostimulation ohne Einfluss auf kognitive und affektive Prozesse deutlich profitieren.

Die Sicherheit der pallidalen Neurostimulation bei Patienten mit tardiver Dystonie/Dyskinesien und psychiatrischen Komorbiditäten, die unter besonderer Vorsicht einer stereotaktischen Operation durchgeführt werden sollten, konnte in einer ersten randomisiert kontrollierten Studie bestätigt werden. Der Bestätigung für eine überlegende Wirksamkeit der pallidalen Neurostimulation versus Scheinstimulation in der Therapie der tardiven Dystonien/Dyskinesien sollte erneut multizentrisch, ggf. international, mit einem adaptierten Studiendesign bzw. einer höheren Patientenzahl angestrebt werden.

Für die kombinierten Dystonien wie das Myoklonus-Dystonie-Syndrom konnte gezeigt werden, dass der Globus pallidus internus der Zielpunkt der ersten Wahl sein sollte und weniger der Nucleus ventralis intermedius thalami, da sich hier im Einzelfall dystone Symptome geringer verbessern und vermehrt Nebenwirkungen, wie Dysarthrie, auftreten können. Eine sogenannte Vierfach-Stimulation (Globus pallidus internus und Nucleus ventralis intermedius thalami) kann in ausgewählten Fällen sinnvoll sein.

Vor dem Hintergrund einer funktionalen und somatopischen Gliederung einzelner Kerngebiete sind die genauen Kenntnisse des effektivsten Zielpunktes für die tiefe Hirnstimulation von besonderer Bedeutung, der mittels kernspintomographischer Untersuchungen bei Patienten mit zervikaler Dystonie und pallidaler Neurostimulation bestätigt werden konnte.

Patienten mit schweren neurodegenerativen hyperkinetischen Bewegungsstörungen wie der Huntington-Erkrankung können im Rahmen eines individuellen Heilversuchs von einer Neurostimulation profitieren. Der Zielpunkt der ersten Wahl ist aktuell der Globus pallidus, aber in Abhängigkeit der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome kommen auch weitere Zielpunkte wie der STN in Betracht. Aufgrund der geringen Zahl an Huntington-Patienten, die überhaupt für eine tiefe Hirnstimulation in Betracht kommen, und der psychiatrischen und kognitiven Beeinträchtigung, sollten diese Patienten vorrangig im Rahmen von multizentrischen

nationalen Studien operiert werden, um die Effektivität und Sicherheit weiter detailliert zu überprüfen.

Die technischen Anforderungen an die Systeme sind aufgrund eines unterschiedlich hohen Energiebedarfs bei Patienten mit idiopathischen Parkinsonsyndrom versus Dystoniepatienten und der daraus resultierenden Batterielaufzeit unterschiedlich und sollten bei der Auswahl der Systeme berücksichtigt werden. So ist es sinnvoll, bei hohem Energiebedarf, z. B. bei Patienten mit einer Dystonie oder Implantation im jungen Erwachsenenalter, wiederaufladbare Systeme ggf. primär zu implantieren.

Neue intelligentere und energiesparende Systeme, die eine bedarfsadaptierte Neurostimulation ermöglichen sollen, sollten perspektivisch hinsichtlich in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit überprüft werden.

Die THS ist eine wichtige Methode in der Therapie von verschiedenen Bewegungsstörungen und wird zukünftig weiterhin durch technische Fortschritte und Erweiterung des Indikationsspektrums (z. B. psychiatrische Erkrankungen) eine bedeutende Rolle in der medizinischen Versorgung von neurologisch-psychiatrischen Patienten einnehmen.

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 A-B: Nicht-deklaratives und deklaratives Lernen (Wettervorhersage-Test) bei Parkinsonpatienten im medikamentösen On- und Off- Zustand im Vergleich zu gesunden Probanden (**aus P7**).

Abbildung 2 A-C: Klassifikation der kognitiven Funktionen von Parkinsonpatienten prä- versus postoperativ nach Level 1-Kriterien der Movement Disorders Society und Korrelation der kognitiven Veränderungen mit Erkrankungsdauer und Alter (**aus P2**)

Abbildung 3 A-C: Darstellung des gruppierten anatomischen Zentrums mit deutlicher klinischer Verbesserung der Dystonie (**aus P5**)

Abbildung 4 A-D: Kernspintomographische Darstellung von Elektroden im GPi und VIM bds., MDS-Patient 3 (**aus P11**)

Abbildung 5 A-C: Postoperative Veränderungen der motorischen Funktionen unter separater und kombinierter aktivierter Neurostimulation versus deaktivierter Neurostimulation (**aus P11**)

Abbildung 6 A-C: Darstellung der bilateralen pallidalen und subtalamischen Elektrodenkontakte (**aus P6**).

Abbildung 7 A-B: Effekte der aktiven Neurostimulation versus Scheinstimulation auf die Schwere der Dystonie (**aus P3**)

6. Literaturverzeichnis

- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P (2003) Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60 (3):387-392
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sorensen P (2001) Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study. *Neurology* 56 (6):730-736
- Aarsland D, Bronnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, Marder K, Kulisevsky J, Burn D, Barone P, Pagonabarraga J, Allcock L, Santangelo G, Foltynie T, Janvin C, Larsen JP, Barker RA, Emre M (2010) Mild cognitive impairment in Parkinson disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology* 75 (12):1062-1069. doi:10.1212/WNL.0b013e3181f39d0e
- Aarsland D, Kurz MW (2010) The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 289 (1-2):18-22. doi:10.1016/j.jns.2009.08.034
- Abbes M, Lhomme E, Thobois S, Klinger H, Schmitt E, Bichon A, Castrioto A, Xie J, Fraix V, Kistner A, Pelissier P, Seigneuret E, Chabardes S, Mertens P, Broussolle E, Moro E, Krack P (2018) Subthalamic stimulation and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: results from a long-term follow-up cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89 (8):836-843. doi:10.1136/jnnp-2017-316373
- Abode-lyamah KO, Chiang HY, Woodroffe RW, Park B, Jareczek FJ, Nagahama Y, Winslow N, Herwaldt LA, Greenlee JDW (2018) Deep brain stimulation hardware-related infections: 10-year experience at a single institution. *J Neurosurg*:1-10. doi:10.3171/2017.9.JNS1780
- Adam OR, Jankovic J (2008) Symptomatic treatment of Huntington disease. *Neurotherapeutics* 5 (2):181-197. doi:10.1016/j.nurt.2008.01.008
- Adityanjee, Aderibigbe YA, Jampala VC, Mathews T (1999) The current status of tardive dystonia. *Biol Psychiatry*, vol 45.
- Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoirdo M, Valls-Sole J (2006) A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 13 (5):433-444. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, Hallett M, Jankovic J, Jinnah HA, Klein C, Lang AE, Mink JW, Teller JK (2013) Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 28 (7):863-873. doi:10.1002/mds.25475
- Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Pilleri M, Rumia J, Tolosa E (2001) Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58 (8):1223-1227. doi:noc00295 [pii]
- Amami P, Dekker I, Piacentini S, Ferre F, Romito LM, Franzini A, Foncke EM, Albanese A (2015) Impulse control behaviours in patients with Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: de novo cases and 3-year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 (5):562-564. doi:10.1136/jnnp-2013-307214
- American-Psychiatric-Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. In., 5th edition edn. American Psychiatric Association, Arlington, p 712
- Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, Montplaisir J, Postuma RB (2014) Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology* 83 (14):1253-1260. doi:10.1212/WNL.0000000000000842

- Anang JB, Nomura T, Romenets SR, Nakashima K, Gagnon JF, Postuma RB (2017) Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *J Parkinsons Dis* 7 (1):159-162. doi:10.3233/JPD-160925
- Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T (2010) Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81 (12):1383-1389. doi:10.1136/jnnp.2010.207993
- Appleby BS, Duggan PS, Regenbergs A, Rabins PV (2007) Psychiatric and neuropsychiatric adverse events associated with deep brain stimulation: A meta-analysis of ten years' experience. *Mov Disord* 22 (12):1722-1728. doi:10.1002/mds.21551
- Aybek S, Gronchi-Perrin A, Berney A, Chiuve SC, Villemure JG, Burkhard PR, Vingerhoets FJ (2007) Long-term cognitive profile and incidence of dementia after STN-DBS in Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 (7):974-981. doi:10.1002/mds.21478
- Azoulay-Zyss J, Roze E, Welter ML, Navarro S, Yelnik J, Clot F, Bardinet E, Karachi C, Dormont D, Galanaud D, Pidoux B, Cornu P, Vidailhet M, Grabli D (2011) Bilateral deep brain stimulation of the pallidum for myoclonus-dystonia due to epsilon-sarcoglycan mutations: a pilot study. *Arch Neurol* 68 (1):94-98. doi:10.1001/archneurol.2010.338
- Becker G, Seufert J, Bogdahn U, Reichmann H, Reiners K (1995) Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* 45 (1):182-184
- Bekhtereva NP, Grachev KV, Orlova AN, Iatsukl (1963) [Utilization of multiple electrodes implanted in the subcortical structure of the human brain for the treatment of hyperkinesia]. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova* 63:3-8
- Benabid AL, Chabardes S, Torres N, Piallat B, Krack P, Fraix V, Pollak P (2009) Functional neurosurgery for movement disorders: a historical perspective. *Prog Brain Res* 175:379-391. doi:S0079-6123(09)17525-8 [pii]
- Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J (1987) Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50 (1-6):344-346
- Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, Speelman JD, Horstink MH, Sips HJ, Dierckx RA, Versijpt J, Decoo D, Van Der Linden C, Hadley DM, Doder M, Lees AJ, Costa DC, Gacinovic S, Oertel WH, Pogarell O, Hoeffken H, Joseph K, Tatsch K, Schwarz J, Ries V (2000) Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord* 15 (3):503-510
- Benazzouz A, Gross C, Feger J, Boraud T, Bioulac B (1993) Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high-frequency stimulation in MPTP-treated monkeys. *Eur J Neurosci* 5 (4):382-389
- Bereznai B, Steude U, Seelos K, Botzel K (2002) Chronic high-frequency globus pallidus internus stimulation in different types of dystonia: a clinical, video, and MRI report of six patients presenting with segmental, cervical, and generalized dystonia. *Mov Disord* 17 (1):138-144
- Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA, American Academy of N (2013) Evidence-based guideline: treatment of tardive syndromes: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 81 (5):463-469. doi:10.1212/WNL.0b013e31829d86b6
- Biolsi B, Cif L, Fertit HE, Robles SG, Coubes P (2008) Long-term follow-up of Huntington disease treated by bilateral deep brain stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg* 109 (1):130-132. doi:10.3171/JNS/2008/109/7/0130

- Blahak C, Capelle HH, Baezner H, Kinfe TM, Hennerici MG, Krauss JK (2011) Battery lifetime in pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Eur J Neurol* 18 (6):872-875. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03290.x
- Blomstedt P, Tisch S, Hariz MI (2008) Pallidal deep brain stimulation in the treatment of Meige syndrome. *Acta Neurol Scand* 118 (3):198-202. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.00999.x
- Bonelli RM, Niederwieser G, Diez J, Gruber A, Koltringer P (2002) Pramipexole ameliorates neurologic and psychiatric symptoms in a Westphal variant of Huntington's disease. *Clin Neuropharmacol* 25 (1):58-60
- Boulogne S, Danaila T, Polo G, Broussolle E, Thobois S (2014) Relapse of tardive dystonia after globus pallidus deep-brain stimulation discontinuation. *J Neurol* 261 (8):1636-1637. doi:10.1007/s00415-014-7404-x
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E (2003) Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24 (2):197-211
- Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, Horak FB, Okun MS, Foote KD, Krack P, Pahwa R, Henderson JM, Hariz MI, Bakay RA, Rezai A, Marks WJ, Jr., Moro E, Vitek JL, Weaver FM, Gross RE, DeLong MR (2011) Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 68 (2):165. doi:10.1001/archneurol.2010.260
- Capelle HH, Weigel R, Krauss JK (2003) Bilateral pallidal stimulation for blepharospasm- oromandibular dystonia (Meige syndrome). *Neurology* 60 (12):2017-2018
- Carlson JD, Neumiller JJ, Swain LD, Mark J, McLeod P, Hirschauer J (2014) Postoperative delirium in Parkinson's disease patients following deep brain stimulation surgery. *J Clin Neurosci* 21 (7):1192-1195. doi:10.1016/j.jocn.2013.12.007
- Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E (2011) Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 68 (12):1550-1556. doi:10.1001/archneurol.2011.182
- Cereda E, Cilia R, Klersy C, Siri C, Pozzi B, Reali E, Colombo A, Zecchinelli AL, Mariani CB, Tesi S, Canesi M, Sacilotto G, Meucci N, Zini M, Isaias IU, Barichella M, Cassani E, Goldwurm S, Pezzoli G (2016) Dementia in Parkinson's disease: Is male gender a risk factor? *Parkinsonism Relat Disord* 26:67-72. doi:10.1016/j.parkreldis.2016.02.024
- Chou KL, Hurtig HI, Jaggi JL, Baltuch GH (2005) Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with cervical dystonia and essential tremor. *Mov Disord* 20 (3):377-380. doi:10.1002/mds.20341
- Cif L, El Fertit H, Vayssiere N, Hemm S, Hardouin E, Gannau A, Tuffery S, Coubes P (2003) Treatment of dystonic syndromes by chronic electrical stimulation of the internal globus pallidus. *J Neurosurg Sci* 47 (1):52-55
- Cif L, Valente EM, Hemm S, Coubes C, Vayssiere N, Serrat S, Di Giorgio A, Coubes P (2004) Deep brain stimulation in myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 19 (6):724-727. doi:10.1002/mds.20030
- Cislaghi G, Capiluppi E, Saleh C, Romano L, Servello D, Mariani C, Porta M (2013) Bilateral Globus Pallidus Stimulation in Westphal Variant of Huntington Disease. *Neuromodulation*. doi:10.1111/ner.12098
- Combs HL, Folley BS, Berry DT, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ, Walls BD, van Horne C (2015) Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychology review* 25 (4):439-454. doi:10.1007/s11065-015-9302-0

- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW (2001) Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 11 (12):1136-1143
- Cooper IS (1956) An investigation of neurosurgical alleviation of parkinsonism, chorea, athetosis and dystonia. *Ann Intern Med* 45 (3):381-392
- Cooper IS, Upton AR (1978) Use of chronic cerebellar stimulation for disorders of disinhibition. *Lancet* 1 (8064):595-600
- Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, Rascol O, Durif F, Derkinderen P, Marques AR, Bourdain F, Brandel JP, Pico F, Lacomblez L, Bonnet C, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Grabli D, Klebe S, Mangone G, You H, Mesnage V, Lee PC, Brice A, Vidailhet M, Elbaz A, Group DS (2018) Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 91 (3):e189-e201. doi:10.1212/WNL.0000000000005816
- Coubes P, Echenne B, Roubertie A, Vayssiere N, Tuffery S, Humbertclaude V, Cambonie G, Claustres M, Frerebeau P (1999) [Treatment of early-onset generalized dystonia by chronic bilateral stimulation of the internal globus pallidus. Apropos of a case]. *Neurochirurgie* 45 (2):139-144
- Coubes P, Roubertie A, Vayssiere N, Hemm S, Echenne B (2000) Treatment of DYT1-generalised dystonia by stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 355 (9222):2220-2221
- Dafsari HS, Reker P, Stalinski L, Silverdale M, Rizos A, Ashkan K, Barbe MT, Fink GR, Evans J, Steffen J, Samuel M, Dembek TA, Visser-Vandewalle V, Antonini A, Ray-Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Timmermann L, Europar, the IN-MPsDSG (2018) Quality of life outcome after subthalamic stimulation in Parkinson's disease depends on age. *Mov Disord* 33 (1):99-107. doi:10.1002/mds.27222
- Damier P, Thobois S, Witjas T, Cuny E, Derost P, Raoul S, Mertens P, Peragut JC, Lemaire JJ, Burbaud P, Nguyen JM, Llorca PM, Rascol O (2007) Bilateral deep brain stimulation of the globus pallidus to treat tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 64 (2):170-176
- Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinsker MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Botzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G, Witt K (2010) Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25 (11):1583-1589. doi:10.1002/mds.23078
- Daniels C, Krack P, Volkmann J, Raethjen J, Pinsker MO, Kloss M, Tronnier V, Schnitzler A, Wojtecki L, Botzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G, Witt K (2011) Is improvement in the quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease predictable? *Mov Disord* 26 (14):2516-2521. doi:10.1002/mds.23907
- Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345 (13):956-963. doi:10.1056/NEJMoa000827
- Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S (2013) Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 3. doi:10.7916/D80C4TGJ
- Delgado JM, Hamlin H, Chapman WP (1952) Technique of intracranial electrode placement for recording and stimulation and its possible therapeutic value in psychotic patients. *Confin Neurol* 12 (5-6):315-319
- DeLong MR, Wichmann T (2007) Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 64 (1):20-24. doi:10.1001/archneur.64.1.20

- Deng ZD, Li DY, Zhang CC, Pan YX, Zhang J, Jin H, Zeljec K, Zhan SK, Sun BM (2017) Long-term follow-up of bilateral subthalamic deep brain stimulation for refractory tardive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 41:58-65. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.05.010
- Deuschl G, Wenzelburger R, Raethjen J (2000) Tremor. *Curr Opin Neurol* 13 (4):437-443
- Dinkelbach L, Mueller J, Poewe W, Delazer M, Elben S, Wolters A, Karner E, Wittstock M, Benecke R, Schnitzler A, Volkmann J, Sudmeyer M (2015) Cognitive outcome of pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia: One year follow up results of a prospective multicenter trial. *Parkinsonism Relat Disord* 21 (8):976-980. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.06.002
- Domellof ME, Ekman U, Forsgren L, Elgh E (2015) Cognitive function in the early phase of Parkinson's disease, a five-year follow-up. *Acta Neurol Scand* 132 (2):79-88. doi:10.1111/ane.12375
- Doshi PK (2011) Long-term surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 89 (2):89-95. doi:10.1159/000323372
- Dubois B, Pillon B (1997) Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol* 244 (1):2-8
- Eggink H, Szlufik S, Coenen MA, van Egmond ME, Moro E, Tijssen MAJ (2018) Non-motor effects of deep brain stimulation in dystonia: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 55:26-44. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.06.024
- Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B (2007) Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 (12):1689-1707; quiz 1837. doi:10.1002/mds.21507
- Eusebio A, Witjas T, Cohen J, Fluchere F, Jouve E, Regis J, Azulay JP (2013) Subthalamic nucleus stimulation and compulsive use of dopaminergic medication in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 (8):868-874. doi:10.1136/jnnp-2012-302387
- Fasano A, Mazzone P, Piano C, Quaranta D, Soleti F, Bentivoglio AR (2008) GPi-DBS in Huntington's disease: results on motor function and cognition in a 72-year-old case. *Mov Disord* 23 (9):1289-1292. doi:10.1002/mds.22116
- Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, Albanese A (2010) Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* 133 (9):2664-2676. doi:10.1093/brain/awq221
- Fawcett AP, Moro E, Lang AE, Lozano AM, Hutchison WD (2005) Pallidal deep brain stimulation influences both reflexive and voluntary saccades in Huntington's disease. *Mov Disord* 20 (3):371-377. doi:10.1002/mds.20356
- Fernandez-Pajarin G, Sesar A, Relova JL, Ares B, Jimenez-Martin I, Blanco-Arias P, Gelabert-Gonzalez M, Castro A (2016) Bilateral pallidal deep brain stimulation in myoclonus-dystonia: our experience in three cases and their follow-up. *Acta Neurochir (Wien)* 158 (10):2023-2028. doi:10.1007/s00701-016-2904-3
- Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ, Jr., Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ (2010) Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 362 (22):2077-2091. doi:362/22/2077 [pii]10.1056/NEJMoa0907083
- Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly R C (2004) By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306 (5703):1940-1943. doi:10.1126/science.1102941

- Funkiewiez A, Ardouin C, Krack P, Fraix V, Van Blercom N, Xie J, Moro E, Benabid AL, Pollak P (2003) Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18 (5):524-530. doi:10.1002/mds.10441
- Gerlach J, Casey DE (1988) Tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 77 (4):369-378
- Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, Polo G, Klinger H, Adamec D, Broussolle E, Thobois S (2009) Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol* 256 (2):225-233. doi:10.1007/s00415-009-0076-2
- Girach A, Vinagre Aragon A, Zis P (2018) Quality of life in idiopathic dystonia: a systematic review. *J Neurol*. doi:10.1007/s00415-018-9119-x
- Gonzalez V, Cif L, Biolsi B, Garcia-Ptacek S, Seychelles A, Sanrey E, Descours I, Coubes C, de Moura AM, Corlobe A, James S, Roujeau T, Coubes P (2014) Deep brain stimulation for Huntington's disease: long-term results of a prospective open-label study. *J Neurosurg* 121 (1):114-122. doi:10.3171/2014.2.JNS131722
- Gotham AM, Brown RG, Marsden CD (1988) 'Frontal' cognitive function in patients with Parkinson's disease 'on' and 'off' levodopa. *Brain* 111 (Pt 2):299-321
- Gruber D, Kupsch A (2018) Deep brain stimulation in tardive dystonia. In: Dressler D, Altenmüller E, Krauss JK (eds) *Treatment of Dystonia*. Cambridge University Press, Cambridge,
- Hainque E, Vidailhet M, Cozic N, Charbonnier-Beaupel F, Thobois S, Tranchant C, Brochard V, Glibert G, Drapier S, Mutez E, Doe De Maindreville A, Lebouvier T, Hubsch C, Degos B, Bonnet C, Grabli D, Legrand AP, Meneret A, Azulay JP, Bissery A, Zahr N, Clot F, Mallet A, Dupont S, Apartis E, Corvol JC, Roze E (2016) A randomized, controlled, double-blind, crossover trial of zonisamide in myoclonus-dystonia. *Neurology* 86 (18):1729-1735. doi:10.1212/WNL.0000000000002631
- Halbig TD, Gruber D, Kopp UA, Schneider GH, Trottenberg T, Kupsch A (2005) Pallidal stimulation in dystonia: effects on cognition, mood, and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (12):1713-1716
- Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM (2005) Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. *Neurosurgery* 56 (6):1313-1321; discussion 1321-1314
- Hebb MO, Garcia R, Gaudet P, Mendez IM (2006) Bilateral stimulation of the globus pallidus internus to treat choreathetosis in Huntington's disease: technical case report. *Neurosurgery* 58 (2):E383; discussion E383. doi:10.1227/01.NEU.0000195068.19801.100006123-200602000-00023 [pii]
- Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 23 (6):837-844. doi:10.1002/mds.21956
- Herzog J, Pinsker M, Wasner M, Steigerwald F, Wailke S, Deuschl G, Volkmann J (2007) Stimulation of subthalamic fibre tracts reduces dyskinesias in STN-DBS. *Mov Disord* 22 (5):679-684. doi:10.1002/mds.21387
- Hogg E, Doring E, E ET, Athreya K, Eskenazi J, Wertheimer J, Mamelak AN, Alterman RL, Tagliati M (2018) Sustained quality-of-life improvements over 10 years after deep brain stimulation for dystonia. *Mov Disord* 33 (7):1160-1167. doi:10.1002/mds.27426
- Horisawa S, Ochiai T, Goto S, Nakajima T, Takeda N, Kawamata T, Taira T (2018) Long-term outcome of pallidal stimulation for Meige syndrome. *J Neurosurg*:1-6. doi:10.3171/2017.7.JNS17323

- Houser M, Waltz T (2005) Meige syndrome and pallidal deep brain stimulation. *Mov Disord* 20 (9):1203-1205. doi:10.1002/mds.20522
- Hung SW, Hamani C, Lozano AM, Poon YY, Piboolnurak P, Miyasaki JM, Lang AE, Dostrovsky JO, Hutchison WD, Moro E (2007) Long-term outcome of bilateral pallidal deep brain stimulation for primary cervical dystonia. *Neurology* 68 (6):457-459. doi:10.1212/01.wnl.0000252932.71306.89
- Huys D, Bartsch C, Poppe P, Lenartz D, Huff W, Prutting J, Timmermann L, Klosterkötter J, Maarouf M, Rommel T, Hartmann A, Sturm V, Kuhn J (2013) Management and outcome of pallidal deep brain stimulation in severe Huntington's disease. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 81 (4):202-205. doi:10.1055/s-0033-1335097
- Iacono RP, Kuniyoshi SM, Lonser RR, Maeda G, Inae AM, Ashwal S (1996) Simultaneous bilateral pallidotomy for idiopathic dystonia musculorum deformans. *Pediatric neurology* 14 (2):145-148
- Jahanshahi M (2005) Behavioral and psychiatric manifestations in dystonia. *Adv Neurol* 96:291-319
- Jahanshahi M (2017) Neuropsychological and Neuropsychiatric Features of Idiopathic and DYT1 Dystonia and the Impact of Medical and Surgical treatment. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 32 (7):888-905. doi:10.1093/arclin/acx095
- Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Benabid AL, Pollak P, Limousin-Dowsey P (2000) The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 123 (Pt 6):1142-1154
- Jahanshahi M, Torkamani M, Beigi M, Wilkinson L, Page D, Madeley L, Bhatia K, Hariz M, Zrinzo L, Limousin P, Ruge D, Tisch S (2014) Pallidal stimulation for primary generalised dystonia: effect on cognition, mood and quality of life. *J Neurol* 261 (1):164-173. doi:10.1007/s00415-013-7161-2
- Jahanshahi M, Wilkinson L, Gahir H, Dharmarinda A, Lagnado DA (2010) Medication impairs probabilistic classification learning in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 48 (4):1096-1103. doi:S0028-3932(09)00486-2 [pii]
- Jitkrisadakul O, Bhidayasiri R, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Fasano A (2017) Systematic review of hardware-related complications of Deep Brain Stimulation: Do new indications pose an increased risk? *Brain Stimul* 10 (5):967-976. doi:10.1016/j.brs.2017.07.003
- Jog M, Kumar H (2009) Bilateral pallidal deep brain stimulation in a case of myoclonus dystonia syndrome. *Mov Disord* 24 (10):1547-1549. doi:10.1002/mds.22551
- Kang GA, Heath S, Rothlind J, Starr PA (2011) Long-term follow-up of pallidal deep brain stimulation in two cases of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82 (3):272-277. doi:jnnp.2009.202903 [pii]10.1136/jnnp.2009.202903
- Kim HJ, Jeon BS, Paek SH, Lee KM, Kim JY, Lee JY, Kim HJ, Yun JY, Kim YE, Yang HJ, Ehm G (2014) Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. doi:10.1007/s00415-014-7321-z
- Kim JP, Chang WS, Chang JW (2011) Treatment of secondary dystonia with a combined stereotactic procedure: long-term surgical outcomes. *Acta Neurochir (Wien)* 153 (12):2319-2327; discussion 2328. doi:10.1007/s00701-011-1147-6
- Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME (2011) Risk of surgical delivery to deep nuclei: a meta-analysis. *Mov Disord* 26 (8):1415-1421. doi:10.1002/mds.23770

- Kinugawa K, Vidailhet M, Clot F, Apartis E, Grabli D, Roze E (2009) Myoclonus-dystonia: an update. *Mov Disord* 24 (4):479-489. doi:10.1002/mds.22425
- Kiss ZH, Doig-Beyaert K, Eliasziw M, Tsui J, Haffenden A, Suchowersky O (2007) The Canadian multicentre study of deep brain stimulation for cervical dystonia. *Brain* 130 (Pt 11):2879-2886. doi:awm229 [pii]10.1093/brain/awm229
- Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, Lang AE, Deuschl G (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 21 Suppl 14:S290-304. doi:10.1002/mds.20962
- Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, Jaggi JL, Stern MB (2007) Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 107 (1):29-36. doi:10.3171/JNS-07/07/0029
- Kosel M, Sturm V, Frick C, Lenartz D, Zeidler G, Brodesser D, Schlaepfer TE (2007) Mood improvement after deep brain stimulation of the internal globus pallidus for tardive dyskinesia in a patient suffering from major depression. *J Psychiatr Res* 41 (9):801-803. doi:S0022-3956(06)00146-4 [pii]10.1016/j.jpsychires.2006.07.010
- Kosutzka Z, Tisch S, Bonnet C, Ruiz M, Hainque E, Welter ML, Viallet F, Karachi C, Navarro S, Jahanshahi M, Rivaud-Pechoux S, Grabli D, Roze E, Vidailhet M (2018) Long-term GPi-DBS improves motor features in myoclonus-dystonia and enhances social adjustment. *Mov Disord*. doi:10.1002/mds.27474
- Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, Koudsie A, Limousin PD, Benazzouz A, LeBas JF, Benabid AL, Pollak P (2003) Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349 (20):1925-1934. doi:10.1056/NEJMoa035275
- Krauss JK, Loher TJ, Weigel R, Capelle HH, Weber S, Burgunder JM (2003) Chronic stimulation of the globus pallidus internus for treatment of non-dYT1 generalized dystonia and choreoathetosis: 2-year follow up. *J Neurosurg* 98 (4):785-792. doi:10.3171/jns.2003.98.4.0785
- Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM (1999) Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet* 354 (9181):837-838. doi:10.1016/S0140-6736(99)80022-1
- Krauss JK, Yianni J, Loher TJ, Aziz TZ (2004) Deep brain stimulation for dystonia. *J Clin Neurophysiol* 21 (1):18-30
- Kringelbach ML, Aziz TZ (2009) Deep brain stimulation: avoiding the errors of psychosurgery. *JAMA* 301 (16):1705-1707. doi:10.1001/jama.2009.551
- Kuhn AA, Krause P, Lauritsch K, Zentner C, Brucke C, Schneider GH (2014) Early surgical treatment in a case of myoclonus dystonia syndrome. *J Child Neurol* 29 (11):NP149-150. doi:10.1177/0883073813513071
- Kumar R, Dagher A, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM (1999) Globus pallidus deep brain stimulation for generalized dystonia: clinical and PET investigation. *Neurology* 53 (4):871-874
- Kuncel AM, Turner DA, Ozelius LJ, Greene PE, Grill WM, Stacy MA (2008) Myoclonus and tremor response to thalamic deep brain stimulation parameters in a patient with inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*. doi:S0303-8467(08)00384-3 [pii]10.1016/j.clineuro.2008.10.015
- Kupsch A, Benecke R, Muller J, Trottenberg T, Schneider GH, Poewe W, Eisner W, Wolters A, Muller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M,

- Volkman J (2006) Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med* 355 (19):1978-1990
- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI (1992a) Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 76 (1):53-61. doi:10.3171/jns.1992.76.1.0053
- Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI (1992b) Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg* 58 (1-4):14-21. doi:10.1159/000098965
- Lenders MW, Buschman HP, Vergouwen MD, Steur EN, Kolling P, Hariz M (2005) Long term results of unilateral posteroventral pallidotomy for antipsychotic drug induced tardive dyskinesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (7):1039. doi:10.1136/jnnp.2004.044438
- Lhomme E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, Kistner A, Fraix V, Xie J, Aya Kombo M, Chabardes S, Seigneuret E, Benabid AL, Mertens P, Polo G, Carnicella S, Quesada JL, Bosson JL, Broussolle E, Pollak P, Krack P (2012) Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 135 (Pt 5):1463-1477. doi:10.1093/brain/aws078
- Lhomme E, Wojtecki L, Czernecki V, Witt K, Maier F, Tonder L, Timmermann L, Halbig TD, Pineau F, Durif F, Witjas T, Pinsker M, Mehdorn M, Sixel-Doring F, Kupsch A, Kruger R, Elben S, Chabardes S, Thobois S, Brefel-Courbon C, Ory-Magne F, Regis JM, Maltete D, Sauvaget A, Rau J, Schnitzler A, Schupbach M, Schade-Brittinger C, Deuschl G, Houeto JL, Krack P, group Es (2018) Behavioural outcomes of subthalamic stimulation and medical therapy versus medical therapy alone for Parkinson's disease with early motor complications (EARLYSTIM trial): secondary analysis of an open-label randomised trial. *Lancet Neurol* 17 (3):223-231. doi:10.1016/S1474-4422(18)30035-8
- Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL (1995) Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 345 (8942):91-95
- Litvan I, Goldman JG, Troster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, Mollenhauer B, Adler CH, Marder K, Williams-Gray CH, Aarsland D, Kulisevsky J, Rodriguez-Oroz MC, Burn DJ, Barker RA, Emre M (2012) Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 27 (3):349-356. doi:10.1002/mds.24893
- Lobsien E, Gruber D, Schneider GH, Kuhn AA, Kupsch A (2010) Iatrogenic belly dancer syndrome following quadruple deep brain stimulation in a patient with myoclonus dystonia (DYT11). *Mov Disord* 25 (15):2692-2693. doi:10.1002/mds.23276
- Lobsien E, Schreiner S, Plotkin M, Kupsch A, Schreiber SJ, Doepp F (2012) No correlation of substantia nigra echogenicity and nigrostriatal degradation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 27 (3):450-453. doi:10.1002/mds.24070
- Loher TJ, Capelle HH, Kaelin-Lang A, Weber S, Weigel R, Burgunder JM, Krauss JK (2008) Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol* 255 (6):881-884. doi:10.1007/s00415-008-0798-6
- Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R (2004) Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 63 (4):612-616
- Lyons MK, Birch BD, Hillman RA, Boucher OK, Evidente VG (2010) Long-term follow-up of deep brain stimulation for Meige syndrome. *Neurosurg Focus* 29 (2):E5. doi:10.3171/2010.4.FOCUS1067

- Macchi G, Jones EG (1997) Toward an agreement on terminology of nuclear and subnuclear divisions of the motor thalamus. *J Neurosurg* 86 (4):670-685. doi:10.3171/jns.1997.86.4.0670
- Macerollo A, Deuschl G (2018) Deep brain stimulation for tardive syndromes: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 389:55-60. doi:10.1016/j.jns.2018.02.013
- Magarinos-Ascone CM, Regidor I, Martinez-Castrillo JC, Gomez-Galan M, Figueiras-Mendez R (2005) Pallidal stimulation relieves myoclonus-dystonia syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (7):989-991. doi:10.1136/jnnp.2004.039248
- Marder K, Tang MX, Cote L, Stern Y, Mayeux R (1995) The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 52 (7):695-701
- Martinez-Martin P (2011) The importance of non-motor disturbances to quality of life in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 310 (1-2):12-16. doi:10.1016/j.jns.2011.05.006
- Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, Group NV (2011) The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 26 (3):399-406. doi:10.1002/mds.23462
- Martinez-Martinez AM, Aguilar OM, Acevedo-Triana CA (2017) Meta-Analysis of the Relationship between Deep Brain Stimulation in Patients with Parkinson's Disease and Performance in Evaluation Tests for Executive Brain Functions. *Parkinsons Dis* 2017:9641392. doi:10.1155/2017/9641392
- Massano J, Garrett C (2012) Deep brain stimulation and cognitive decline in Parkinson's disease: a clinical review. *Front Neurol* 3:66. doi:10.3389/fneur.2012.00066
- Matias CM, Mehanna R, Cooper SE, Amit A, Lempka SF, Silva D, Carlotti CG, Jr., Butler RS, Machado AG (2015) Correlation among anatomic landmarks, location of subthalamic deep brain stimulation electrodes, stimulation parameters, and side effects during programming monopolar review. *Neurosurgery* 11 Suppl 2:99-108; discussion 108-109. doi:10.1227/NEU.0000000000000645
- Mehanna R, Bajwa JA, Fernandez H, Wagle Shukla AA (2017) Cognitive Impact of Deep Brain Stimulation on Parkinson's Disease Patients. *Parkinsons Dis* 2017:3085140. doi:10.1155/2017/3085140
- Meng DW, Liu HG, Yang AC, Zhang K, Zhang JG (2016) Long-term Effects of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Tardive Dystonia. *Chin Med J (Engl)* 129 (10):1257-1258. doi:10.4103/0366-6999.181977
- Meoni S, Zurowski M, Lozano AM, Hodaie M, Poon YY, Fallis M, Voon V, Moro E (2015) Long-term neuropsychiatric outcomes after pallidal stimulation in primary and secondary dystonia. *Neurology* 85 (5):433-440. doi:10.1212/WNL.0000000000001811
- Merola A, Rizzi L, Artusi CA, Zibetti M, Rizzone MG, Romagnolo A, Bernardini A, Lanotte M, Lopiano L (2014) Subthalamic deep brain stimulation: clinical and neuropsychological outcomes in mild cognitive impaired parkinsonian patients. *J Neurol* 261 (9):1745-1751. doi:10.1007/s00415-014-7414-8
- Morigaki R, Mure H, Kaji R, Nagahiro S, Goto S (2016) Therapeutic Perspective on Tardive Syndrome with Special Reference to Deep Brain Stimulation. *Front Psychiatry* 7:207. doi:10.3389/fpsy.2016.00207
- Moro E, Lang AE, Strafella AP, Poon YY, Arango PM, Dagher A, Hutchison WD, Lozano AM (2004) Bilateral globus pallidus stimulation for Huntington's disease. *Ann Neurol* 56 (2):290-294. doi:10.1002/ana.20183
- Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, Kulisevsky J, Obeso JA, Albanese A, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Benabid AL, Fraix V, Mendes A, Welter ML, Houeto JL, Cornu P, Dormont D, Tornqvist AL, Ekberg R, Schnitzler A,

- Timmermann L, Wojtecki L, Gironell A, Rodriguez-Oroz MC, Guridi J, Bentivoglio AR, Contarino MF, Romito L, Scerrati M, Janssens M, Lang AE (2010) Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 25 (5):578-586. doi:10.1002/mds.22735
- Morrison CE, Borod JC, Brin MF, Raskin SA, Germano IM, Weisz DJ, Olanow CW (2000) A program for neuropsychological investigation of deep brain stimulation (PNIDBS) in movement disorder patients: development, feasibility, and preliminary data. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 13 (3):204-219
- Mueller J, Skogseid IM, Benecke R, Kupsch A, Trottenberg T, Poewe W, Schneider GH, Eisner W, Wolters A, Muller JU, Deuschl G, Pinsker MO, Roeste GK, Vollmer-Haase J, Brentrup A, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Naumann M, Volkmann J (2008) Pallidal deep brain stimulation improves quality of life in segmental and generalized dystonia: results from a prospective, randomized sham-controlled trial. *Mov Disord* 23 (1):131-134
- Muta D, Goto S, Nishikawa S, Hamasaki T, Ushio Y, Inoue N, Mita S (2001) Bilateral pallidal stimulation for idiopathic segmental axial dystonia advanced from Meige syndrome refractory to bilateral thalamotomy. *Mov Disord* 16 (4):774-777
- Nandi D, Parkin S, Scott R, Winter JL, Joint C, Gregory R, Stein J, Aziz TZ (2002) Camptocormia treated with bilateral pallidal stimulation: case report. *Neurosurg Focus* 12 (2):ECP2
- O'Brien CF, Jimenez R, Hauser RA, Factor SA, Burke J, Mandri D, Castro-Gayol JC (2015) NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 30 (12):1681-1687. doi:10.1002/mds.26330
- Odekerken VJ, Boel JA, Geurtsen GJ, Schmand BA, Dekker IP, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM, Group NS (2015) Neuropsychological outcome after deep brain stimulation for Parkinson disease. *Neurology* 84 (13):1355-1361. doi:10.1212/WNL.0000000000001419
- Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figeo M, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RM, group Ns (2016) GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: Three-year follow-up. *Neurology* 86 (8):755-761. doi:10.1212/WNL.0000000000002401
- Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, Beute GN, van Vugt JP, Lenders MW, Contarino MF, Mink MS, Bour LJ, van den Munckhof P, Schmand BA, de Haan RJ, Schuurman PR, de Bie RM (2013) Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 12 (1):37-44. doi:S1474-4422(12)70264-8 [pii]10.1016/S1474-4422(12)70264-8
- Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM (2002) Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 50 (6):1268-1274; discussion 1274-1266
- Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, Alterman R, Jankovic J, Simpson R, Junn F, Verhagen L, Arle JE, Ford B, Goodman RR, Stewart RM, Horn S, Baltuch GH, Kopell BH, Marshall F, Peichel D, Pahwa R, Lyons KE, Troster AI, Vitek JL, Tagliati M, Group SDS (2012) Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11 (2):140-149. doi:10.1016/S1474-4422(11)70308-8

- Oropilla JQ, Diesta CC, Itthimathin P, Suchowersky O, Kiss ZH (2009) Both thalamic and pallidal deep brain stimulation for myoclonic dystonia. *J Neurosurg.* doi:10.3171/2009.10.JNS091062
- Ostergaard K, Sunde N, Dupont E (2002) Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 17 (4):693-700. doi:10.1002/mds.10188
- Ostrem JL, Marks WJ, Jr., Volz MM, Heath SL, Starr PA (2007) Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial-cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord* 22 (13):1885-1891. doi:10.1002/mds.21580
- Ostrem JL, Racine CA, Glass GA, Grace JK, Volz MM, Heath SL, Starr PA (2011) Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology* 76 (10):870-878. doi:76/10/870 [pii]10.1212/WNL.0b013e31820f2e4f
- Ostrem JL, San Luciano M, Dodenhoff KA, Ziman N, Markun LC, Racine CA, de Hemptinne C, Volz MM, Heath SL, Starr PA (2017) Subthalamic nucleus deep brain stimulation in isolated dystonia: A 3-year follow-up study. *Neurology* 88 (1):25-35. doi:10.1212/WNL.0000000000003451
- Owen T, Gimeno H, Selway R, Lin JP (2015) Cognitive function in children with primary dystonia before and after deep brain stimulation. *Eur J Paediatr Neurol* 19 (1):48-55. doi:10.1016/j.ejpn.2014.09.004
- Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G (2017) Natural course of mild cognitive impairment in Parkinson disease: A 5-year population-based study. *Neurology* 88 (8):767-774. doi:10.1212/WNL.0000000000003634
- Pepper J, Zrinzo L, Mirza B, Foltynie T, Limousin P, Hariz M (2013) The risk of hardware infection in deep brain stimulation surgery is greater at impulse generator replacement than at the primary procedure. *Stereotact Funct Neurosurg* 91 (1):56-65. doi:10.1159/000343202
- Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destee A, Meissner WG, Tison F, Rascol O, of the CSG (2017) L-DOPA-induced dyskinesias, motor fluctuations and health-related quality of life: the COPARK survey. *Eur J Neurol.* doi:10.1111/ene.13466
- Piboolnurak P, Lang AE, Lozano AM, Miyasaki JM, Saint-Cyr JA, Poon YY, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Moro E (2007) Levodopa response in long-term bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 (7):990-997. doi:10.1002/mds.21482
- Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, Morley JF, Chahine LM, Dahodwala N, Akhtar RS, Siderowf A, Trojanowski JQ, Weintraub D (2015) Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology* 85 (15):1276-1282. doi:10.1212/WNL.0000000000002001
- Pillon B, Ardouin C, Damier P, Krack P, Houeto JL, Klinger H, Bonnet AM, Pollak P, Benabid AL, Agid Y (2000) Neuropsychological changes between "off" and "on" STN or GPi stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 55 (3):411-418
- Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Agid Y, Destee A, Pollak P, Vidailhet M (2006) Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology* 66 (10):1556-1558
- Pollak P, Benabid AL, Gross C, Gao DM, Laurent A, Benazzouz A, Hoffmann D, Gentil M, Perret J (1993) [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)* 149 (3):175-176

- Pouclet-Courtemanche H, Rouaud T, Thobois S, Nguyen JM, Brefel-Courbon C, Chereau I, Cuny E, Derost P, Eusebio A, Guehl D, Laurencin C, Mertens P, Ory-Magne F, Raoul S, Regis J, Ulla M, Witjas T, Burbaud P, Rascol O, Damier P (2016) Long-term efficacy and tolerability of bilateral pallidal stimulation to treat tardive dyskinesia. *Neurology* 86 (7):651-659. doi:10.1212/WNL.0000000000002370
- Pretto TE, Dalvi A, Kang UJ, Penn RD (2008) A prospective blinded evaluation of deep brain stimulation for the treatment of secondary dystonia and primary torticollis syndromes. *J Neurosurg* 109 (3):405-409. doi:10.3171/JNS/2008/109/9/0405
- Putzke JD, Wharen RE, Jr., Wszolek ZK, Turk MF, Strongosky AJ, Uitti RJ (2003) Thalamic deep brain stimulation for tremor-predominant Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 10 (2):81-88. doi:S1353802003001275 [pii]
- Racette BA, Perlmutter JS (1998) Levodopa responsive parkinsonism in an adult with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65 (4):577-579
- Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M (2008) Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 23 (10):1428-1434. doi:10.1002/mds.21667
- Rawal PV, Almeida L, Smelser LB, Huang H, Guthrie BL, Walker HC (2014) Shorter pulse generator longevity and more frequent stimulator adjustments with pallidal DBS for dystonia versus other movement disorders. *Brain Stimul* 7 (3):345-349. doi:10.1016/j.brs.2014.01.008
- Rawlins MD, Wexler NS, Wexler AR, Tabrizi SJ, Douglas I, Evans SJ, Smeeth L (2016) The Prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology* 46 (2):144-153. doi:10.1159/000443738
- Reese R, Volkmann J (2017) Deep Brain Stimulation for the Dystonias: Evidence, Knowledge Gaps, and Practical Considerations. *Mov Disord Clin Pract* 4 (4):486-494. doi:10.1002/mdc3.12519
- Reuter I, Hu MT, Andrews TC, Brooks DJ, Clough C, Chaudhuri KR (2000) Late onset levodopa responsive Huntington's disease with minimal chorea masquerading as Parkinson plus syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68 (2):238-241
- Rocha H, Linhares P, Chamadoira C, Rosas MJ, Vaz R (2016) Early deep brain stimulation in patients with myoclonus-dystonia syndrome. *J Clin Neurosci* 27:17-21. doi:10.1016/j.jocn.2015.08.034
- Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, Kulisevsky J, Albanese A, Volkmann J, Hariz MI, Quinn NP, Speelman JD, Guridi J, Zamarbide I, Gironell A, Molet J, Pascual-Sedano B, Pidoux B, Bonnet AM, Agid Y, Xie J, Benabid AL, Lozano AM, Saint-Cyr J, Romito L, Contarino MF, Scerrati M, Fraix V, Van Blercom N (2005) Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 128 (Pt 10):2240-2249. doi:10.1093/brain/awh571
- Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A (2009) Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. *Mov Disord* 24 (4):557-563. doi:10.1002/mds.22390
- Rosenow J, Das K, Rovit RL, Couldwell WT (2002) Irving S. Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 78 (2):95-112. doi:10.1159/000068011
- Rothlind JC, York MK, Carlson K, Luo P, Marks WJ, Jr., Weaver FM, Stern M, Follett K, Reda D, Group CSPS (2015) Neuropsychological changes following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease: comparisons of treatment at pallidal and subthalamic

- targets versus best medical therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 (6):622-629. doi:10.1136/jnnp-2014-308119
- Roze E, Vidailhet M, Hubsch C, Navarro S, Grabli D (2015) Pallidal stimulation for myoclonus-dystonia: Ten years' outcome in two patients. *Mov Disord* 30 (6):871-872. doi:10.1002/mds.26215
- Schjerling L, Hjermland LE, Jespersen B, Madsen FF, Brennum J, Jensen SR, Lokkegaard A, Karlsborg M (2013) A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia. *J Neurosurg* 119 (6):1537-1545. doi:10.3171/2013.8.JNS13844
- Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N (2000) What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69 (3):308-312
- Schupbach WM, Chastan N, Welter ML, Houeto JL, Mesnage V, Bonnet AM, Czernecki V, Maltete D, Hartmann A, Mallet L, Pidoux B, Dormont D, Navarro S, Cornu P, Mallet A, Agid Y (2005) Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: a 5 year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 (12):1640-1644. doi:10.1136/jnnp.2005.063206
- Schwalb JM, Hamani C (2008) The history and future of deep brain stimulation. *Neurotherapeutics* 5 (1):3-13. doi:10.1016/j.nurt.2007.11.003
- Sem-Jacobsen CW (1965) Depth electrographic stimulation and treatment of patients with Parkinson's disease including neurosurgical technique. *Acta Neurol Scand Suppl* 13 Pt 1:365-377
- Sem-Jacobsen CW (1966) Depth-electrographic observations related to Parkinson's disease. Recording and electrical stimulation in the area around the third ventricle. *J Neurosurg* 24 (1):Suppl:388-402
- Sensi M, Cavallo MA, Quatrone R, Sarubbo S, Biguzzi S, Lettieri C, Capone JG, Tugnoli V, Tola MR, Eleopra R (2009) Pallidal stimulation for segmental dystonia: long term follow up of 11 consecutive patients. *Mov Disord* 24 (12):1829-1835. doi:10.1002/mds.22686
- Siegfried J, Lippitz B (1994) Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 35 (6):1126-1129; discussion 1129-1130
- Simonin C, Tir M, Devos D, Kreisler A, Dujardin K, Salleron J, Delval A, Blond S, Defebvre L, Destee A, Krystkowiak P (2009) Reduced levodopa-induced complications after 5 years of subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a second honeymoon. *J Neurol* 256 (10):1736-1741. doi:10.1007/s00415-009-5195-2
- Sironi VA (2011) Origin and evolution of deep brain stimulation. *Front Integr Neurosci* 5:42. doi:10.3389/fnint.2011.00042
- Skogseid IM, Ramm-Petersen J, Volkmann J, Kerty E, Dietrichs E, Roste GK (2012) Good long-term efficacy of pallidal stimulation in cervical dystonia: a prospective, observer-blinded study. *Eur J Neurol* 19 (4):610-615. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03591.x
- Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B (2011) Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82 (7):754-760. doi:10.1136/jnnp.2007.140012
- Smeding HM, Speelman JD, Koning-Haanstra M, Schuurman PR, Nijssen P, van Laar T, Schmand B (2006) Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: a controlled study. *Neurology* 66 (12):1830-1836. doi:10.1212/01.wnl.0000234881.77830.66
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang

- Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM (2004) Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 23 Suppl 1:S208-219. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.07.051
- Sobstyl MR, Zabek M, Brzuszkiewicz-Kuzmicka G, Pasterski T (2017) Dual Anchor Internal Pulse Generator Technique May Lower Risk of Twiddler's Syndrome: A Case Series and Literature Review. *Neuromodulation* 20 (6):606-612. doi:10.1111/ner.12581
- Spielberger S, Hotter A, Wolf E, Eisner W, Muller J, Poewe W, Seppi K (2012) Deep brain stimulation in Huntington's disease: A 4-year follow-up case report. *Mov Disord* 27 (6):806-807; author reply 807-808. doi:10.1002/mds.24959
- Sun B, Chen S, Zhan S, Le W, Krahl SE (2007) Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl* 97 (Pt 2):207-214
- Thobois S, Ardouin C, Lhomme E, Klingner H, Lagrange C, Xie J, Fraix V, Coelho Braga MC, Hassani R, Kistner A, Juphard A, Seigneuret E, Chabardes S, Mertens P, Polo G, Reilhac A, Costes N, LeBars D, Savasta M, Tremblay L, Quesada JL, Bosson JL, Benabid AL, Broussolle E, Pollak P, Krack P (2010) Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 133 (Pt 4):1111-1127. doi:10.1093/brain/awq032
- Thrane JF, Sunde NA, Bergholt B, Rosendal F (2014) Increasing infection rate in multiple implanted pulse generator changes in movement disorder patients treated with deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 92 (6):360-364. doi:10.1159/000365576
- Troster AI, Fields JA, Wilkinson S, Pahwa R, Koller WC, Lyons KE (2003) Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. *Stereotact Funct Neurosurg* 80 (1-4):43-47. doi:10.1159/000075159
- Troster AI, Jankovic J, Tagliati M, Peichel D, Okun MS (2017) Neuropsychological outcomes from constant current deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 32 (3):433-440. doi:10.1002/mds.26827
- Trottenberg T, Meissner W, Kabus C, Arnold G, Funk T, Einhaupl KM, Kupsch A (2001a) Neurostimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in inherited myoclonus-dystonia syndrome. *Mov Disord* 16 (4):769-771
- Trottenberg T, Paul G, Meissner W, Maier-Hauff K, Taschner C, Kupsch A (2001b) Pallidal and thalamic neurostimulation in severe tardive dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 (4):557-559
- Truong D, Brodsky M, Lew M, Brashear A, Jankovic J, Molho E, Orlova O, Timerbaeva S, Global Dysport Cervical Dystonia Study G (2010) Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 16 (5):316-323. doi:10.1016/j.parkreldis.2010.03.002
- Truong D, Comella C, Fernandez HH, Ondo WG, Dysport Benign Essential Blepharospasm Study G (2008) Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord* 14 (5):407-414. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.11.003
- Truong D, Duane DD, Jankovic J, Singer C, Seeberger LC, Comella CL, Lew MF, Rodnitzky RL, Danisi FO, Sutton JP, Charles PD, Hauser RA, Sheean GL (2005) Efficacy and safety of botulinum type A toxin (Dysport) in cervical dystonia: results of the first US randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 20 (7):783-791. doi:10.1002/mds.20403

- Valdeoriola F, Regidor I, Minguez-Castellanos A, Lezcano E, Garcia-Ruiz P, Rojo A, Salvador A, Castro A, Grandas F, Kulisevsky J, Marti MJ, Martinez-Martin P, Relova L, Rumia J, Camara A, Burguera JA, Linazasoro G, de Val JL, Obeso J, Rodriguez-Oroz MC, Tolosa E, Grupo EpeEdlEPeID (2010) Efficacy and safety of pallidal stimulation in primary dystonia: results of the Spanish multicentric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81 (1):65-69. doi:10.1136/jnnp.2009.174342
- Vayssiere N, van der Gaag N, Cif L, Hemm S, Verdier R, Frerebeau P, Coubes P (2004) Deep brain stimulation for dystonia confirming a somatotopic organization in the globus pallidus internus. *J Neurosurg* 101 (2):181-188. doi:10.3171/jns.2004.101.2.0181
- Vercueil L, Pollak P, Fraix V, Caputo E, Moro E, Benazzouz A, Xie J, Koudsie A, Benabid AL (2001) Deep brain stimulation in the treatment of severe dystonia. *J Neurol* 248 (8):695-700
- Vergani F, Landi A, Pirillo D, Cilia R, Antonini A, Sganzerla EP (2010) Surgical, medical, and hardware adverse events in a series of 141 patients undergoing subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease. *World Neurosurg* 73 (4):338-344. doi:10.1016/j.wneu.2010.01.017
- Vidailhet M, Vercueil L, Houeto JL, Krystkowiak P, Benabid AL, Cornu P, Lagrange C, Tezenas du Montcel S, Dormont D, Grand S, Blond S, Detante O, Pillon B, Ardouin C, Agid Y, Destee A, Pollak P (2005) Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N Engl J Med* 352 (5):459-467
- Voges J, Hilker R, Botzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, Schnitzler A, Schneider GH, Steude U, Deuschl G, Pinski MO (2007) Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 22 (10):1486-1489. doi:10.1002/mds.21481
- Volkman J, Daniels C, Witt K (2010) Neuropsychiatric effects of subthalamic neurostimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 6 (9):487-498. doi:nrneurol.2010.111 [pii]10.1038/nrneurol.2010.111
- Volkman J, Mueller J, Deuschl G, Kuhn AA, Krauss JK, Poewe W, Timmermann L, Falk D, Kupsch A, Kivi A, Schneider GH, Schnitzler A, Sudmeyer M, Voges J, Wolters A, Wittstock M, Muller JU, Hering S, Eisner W, Vesper J, Prokop T, Pinski M, Schrader C, Kloss M, Kiening K, Boetzel K, Mehrkens J, Skogseid IM, Ramm-Pettersen J, Kemmler G, Bhatia KP, Vitek JL, Benecke R, dystonia DBSsgf (2014) Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 13 (9):875-884. doi:10.1016/S1474-4422(14)70143-7
- Volkman J, Wolters A, Kupsch A, Muller J, Kuhn AA, Schneider GH, Poewe W, Hering S, Eisner W, Muller JU, Deuschl G, Pinski MO, Skogseid IM, Roeste GK, Krause M, Tronnier V, Schnitzler A, Voges J, Nikkhah G, Vesper J, Classen J, Naumann M, Benecke R (2012) Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 11 (12):1029-1038. doi:S1474-4422(12)70257-0 [pii]10.1016/S1474-4422(12)70257-0
- Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, D'Ambrosia J, Thobois S, Tamma F, Herzog J, Speelman JD, Samanta J, Kubu C, Rossignol H, Poon YY, Saint-Cyr JA, Ardouin C, Moro E (2008) A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 131 (Pt 10):2720-2728. doi:10.1093/brain/awn214

- Walsh RA, Sidiropoulos C, Lozano AM, Hodaie M, Poon YY, Fallis M, Moro E (2013) Bilateral pallidal stimulation in cervical dystonia: blinded evidence of benefit beyond 5 years. *Brain* 136 (Pt 3):761-769. doi:10.1093/brain/awt009
- Wang JW, Zhang YQ, Zhang XH, Wang YP, Li JP, Li YJ (2016a) Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS one* 11 (6):e0156721. doi:10.1371/journal.pone.0156721
- Wang X, Zhang C, Wang Y, Liu C, Zhao B, Zhang JG, Hu W, Shao X, Zhang K (2016b) Deep Brain Stimulation for Craniocervical Dystonia (Meige Syndrome): A Report of Four Patients and a Literature-Based Analysis of Its Treatment Effects. *Neuromodulation* 19 (8):818-823. doi:10.1111/ner.12345
- Wang Y, Turnbull I, Calne S, Stoessl AJ, Calne DB (1997) Pallidotomy for tardive dyskinesia. *Lancet* 349 (9054):777-778. doi:10.1016/S0140-6736(05)60203-6
- Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M (2005) Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes. *J Neurosurg* 103 (6):956-967. doi:10.3171/jns.2005.103.6.0956
- Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ, Jr., Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD, Group CSPS (2009) Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301 (1):63-73. doi:10.1001/jama.2008.929
- Weaver FM, Follett KA, Stern M, Luo P, Harris CL, Hur K, Marks WJ, Jr., Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ, Group CSPS (2012) Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes. *Neurology* 79 (1):55-65. doi:10.1212/WNL.0b013e31825dcdc1
- Weetman J, Anderson IM, Gregory RP, Gill SS (1997) Bilateral posteroventral pallidotomy for severe antipsychotic induced tardive dyskinesia and dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 (4):554-556
- Wider C, Pollo C, Bloch J, Burkhard PR, Vingerhoets FJ (2008) Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 14 (2):114-119. doi:10.1016/j.parkreldis.2007.06.012
- Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K, Group PSC (2010) Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 9 (6):581-591. doi:10.1016/S1474-4422(10)70093-4
- Wissel J, Kanovsky P, Ruzicka E, Bares M, Hortova H, Streitova H, Jech R, Roth J, Brenneis C, Muller J, Schnider P, Auff E, Richardson A, Poewe W (2001) Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport (clostridium botulinum toxin type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J Neurol* 248 (12):1073-1078
- Witt K, Daniels C, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Kloss M, Tronnier V, Schnitzler A, Wojtecki L, Botzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G (2011)

- Negative impact of borderline global cognitive scores on quality of life after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 310 (1-2):261-266. doi:10.1016/j.jns.2011.06.028
- Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, Krause M, Tronnier V, Kloss M, Schnitzler A, Wojtecki L, Botzel K, Danek A, Hilker R, Sturm V, Kupsch A, Karner E, Deuschl G (2008) Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol* 7 (7):605-614. doi:S1474-4422(08)70114-5 [pii]10.1016/S1474-4422(08)70114-5
- Wojtecki L, Groiss SJ, Ferrea S, Elben S, Hartmann CJ, Dunnett SB, Rosser A, Saft C, Sudmeyer M, Ohmann C, Schnitzler A, Vesper J, Surgical Approaches Working Group of the European Huntington's Disease N (2015) A Prospective Pilot Trial for Pallidal Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease. *Front Neurol* 6:177. doi:10.3389/fneur.2015.00177
- Wojtecki L, Groiss SJ, Hartmann CJ, Elben S, Omlor S, Schnitzler A, Vesper J (2016) Deep Brain Stimulation in Huntington's Disease-Preliminary Evidence on Pathophysiology, Efficacy and Safety. *Brain Sci* 6 (3). doi:10.3390/brainsci6030038
- Yamamoto T, Uchiyama T, Higuchi Y, Asahina M, Hirano S, Yamanaka Y, Weibing L, Kuwabara S (2017) Long term follow-up on quality of life and its relationship to motor and cognitive functions in Parkinson's disease after deep brain stimulation. *J Neurol Sci* 379:18-21. doi:10.1016/j.jns.2017.05.037
- Yianni J, Bain P, Giladi N, Auca M, Gregory R, Joint C, Nandi D, Stein J, Scott R, Aziz T (2003) Globus pallidus internus deep brain stimulation for dystonic conditions: a prospective audit. *Mov Disord* 18 (4):436-442. doi:10.1002/mds.10380
- York MK, Dulay M, Macias A, Levin HS, Grossman R, Simpson R, Jankovic J (2008) Cognitive declines following bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 (7):789-795. doi:10.1136/jnnp.2007.118786
- Zangaglia R, Pacchetti C, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E, Cristina S, Sassi M, Nappi G (2009) Deep brain stimulation and cognitive functions in Parkinson's disease: A three-year controlled study. *Mov Disord* 24 (11):1621-1628. doi:10.1002/mds.22603
- Zangaglia R, Pasotti C, Mancini F, Servello D, Sinforiani E, Pacchetti C (2012) Deep brain stimulation and cognition in Parkinson's disease: an eight-year follow-up study. *Mov Disord* 27 (9):1192-1194. doi:10.1002/mds.25047
- Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, Ge M, Ma Y (2006) Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia. *Chin Med J (Engl)* 119 (24):2069-2074
- Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, Artusi CA, Arduino N, Marchisio A, Lanotte M, Rizzone M, Lopiano L (2011) Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26 (13):2327-2334. doi:10.1002/mds.23903
- Zittel S, Tadic V, Moll CKE, Baumer T, Fellbrich A, Gulberti A, Rasche D, Bruggemann N, Tronnier V, Munchau A (2018) Prospective evaluation of Globus pallidus internus deep brain stimulation in Huntington's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 51:96-100. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.02.030
- Zorzi G, Marras C, Nardocci N, Franzini A, Chiapparini L, Maccagnano E, Angelini L, Caldiroli D, Broggi G (2005) Stimulation of the globus pallidus internus for childhood-onset dystonia. *Mov Disord* 20 (9):1194-1200. doi:10.1002/mds.20510

Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI (2012) Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg* 116 (1):84-94. doi:10.3171/2011.8.JNS101407