NEUROCHIRURGIE
REVISTE ALE LITERATURII

STIMULAREA CEREBRALĂ PROFUNDĂ ÎN BOALA PARKINSON ȘI ALTE TULBURĂRI DE MIȘCARE

Alexandru Andrușca – rezident neurochirurg, anul II,
USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova,
Mihail Gavriliuc – prof. univ., șef catedră Neurologie USMF „Nicolae Testemițanu”,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Moldova,
Grigore Zapuhlîh – prof. univ., șef catedră Neurochirurgie
USMF „Nicolae Testemițanu”, Director General,
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Chișinău, Moldova,
Olga Gavriliuc – medic specialist neurolog, IMSP AMT Ciocana, Chișinău, Moldova,
Vasile Galearschi – conf. univ., catedra Neurochirurgie
USMF „Nicolae Testemițanu”
tel : +3736907771; email: andrusca.alexandru@gmail.com

Rezumat

Stimularea cerebrală profundă (en.: DBS – deep brain stimulation) presupune aplicarea unor stimuli electrici cu ajutorul electrozilor implantați subcortical, cu scopul ameliorării simptomelor diferitor afecțiuni a sistemului nervos central. Această metodă a fost introdusă încă în 1990 ca tratament chirurgical al tulburărilor de mișcare și care înlocuiește treptat chirurgia stereotactică destructivă. Conform literaturii științifice, stimularea cerebrală profundă a unor porțiuni ale talamusului ameliorează spectaculos tremorul esențial și de repaus. Stimularea nucleului subtalamic și porțiunii interne a globului palid este pe larg folosită în tratamentul simptomelor bolii Parkinson și diskineziilor (un efect advers al tratamentului dopaminergic), precum și în ameliorarea simptomelor distonice. De asemenea, există numeroase studii care demonstrează efectele stimulării cerebrale profunde în diferite sindroame neurologice și psihiatrice ca: epilepsia, cefaleea de tip cluster, sindromul Tourette, durerea cronică, distonia, boala Alzheimer, adicția, mania, anorexia nervoasă, afecțiunile bipolarae, obezitatea, boala Huntington, depresia majoră și tulburările obsesiv-compulsive etc. Mecanismul prin care stimularea cerebrală profundă funcționează nu este pe deplin elucidat, dar există totuși câteva studii în acest sens. În concluzie, putem spune că stimularea cerebrală profundă a înlocuit în mare măsură operațiile tradiționale lezionale cum ar fi palidotomiile sau talamotomiile și reprezintă o opțiune efectivă și sigură de tratament în diferite tulburări de mișcare datorită numeroaselor avantaje: reversibilitatea completă, reducerea dozei tratamentului medicamentos și îmbunătățirea calității vieții pacientului. Există și unele dezavantaje ale terapiei prin DBS asupra cărora se continuă studiile și discuțiile științifice.

Cuvinte-cheie: DBS, stimulare cerebrală profundă, Parkinson, tulburări, mișcare

Summary. Deep Brain Stimulation in Parkinson’s Disease and other movement disorders

Deep brain stimulation involves the application of electrical stimuli by subcortical implanted electrodes to relieve the symptoms of various central nervous system disorders. This method has been introduced in 1990 as a surgical treatment of movement disorders and gradually replaces destructive stereotactic surgery. According to scientific literature, deep brain stimulation of motor thalamus dramatically ameliorates essential and rest tremor. The stimulation of the subthalamic nucleus and the internal portion of the globus pallidus is widely used in the treatment of Parkinson’s disease and dyskinesia (an adverse effect of dopaminergic therapy), as well as amelioration of dystonic symptoms. There are also numerous studies demonstrating the effects of deep brain stimulation in various neurological and psychiatric syndromes such as : epilepsy, cluster headache, Tourette’s syndrome, chronic pain, dystonia, Alzheimer’s disease, addiction, mania, anorexia nervosa, bipolar disorder , obesity, Huntington’s disease, major depression, obsessive-compulsive disorder etc. The mechanism by which DBS works is not fully elucidated, but there are some studies in that direction. In conclusion, we can say that DBS has largely replaced traditional lesional techniques such as palidotomies or thalamotomies and is an effective and safe treatment option in various movement disorders due to numerous advantages such as: complete reversibility, reduction in medication dose and improving the quality of life of the patient. There are also some disadvantages of DBS therapy that are still studied and discussed.

Key words: DBS, deep brain stimulation, Parkinson, candidate, selection

Резюме. Глубокая стимуляция мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и другими расстройствами движений

Глубокая стимуляция головного мозга (анг.: DBS – Deep Brain Stimulation) подразумевает применение электрических стимулов с использованием имлантированых подкорковых электродов для облегчения симптомов различных расстройств центральной нервной системы. Этот метод был введен ещё в 1990 году как хирургическое лечение расстройств движения и постепенно заменил деструктивную стереотаксическую хирургию. Согласно научной литературе, глубокая стимуляция таламуса существенно улучшает эссенциальный тремори тремор покоя. Стимулирование субталамического ядра и внутренней части бледного шара используется при лечении болезни Паркинсона и дискинезии (побочный эффект дофаминергической терапии), а также в улучшении дистонических симптомов. Кроме того, существуют многочисленные исследования, показывающие влияние стимулирования в различных неврологических и психических расстройств, таких как: эпилепсия, кластерная головная боль, синдром Туретта, хронические боли, дистония, болезнь Альцгеймера, наркомания, мания, анорексия, биполярное расстройство, Болезнь Хантингтона, тяжелая депрессия и обсессивно-компульсивное расстройство и т.д. Механизм, с помощью которого работает глубокая стимуляция мозга не полностью выяснен, но есть некоторые исследования на этот счет. В заключение можно сказать, что глубокая стимуляция мозга постепенно заменяет традиционные операции, такие как паллидотомия или таламотомия и является эффективным и безопасным лечением различных расстройств движения, благодаря многочисленным преимуществам, таким как: полная обратимость, снижение дозы препаратов и улучшение качества жизни пациента. Существуют также некоторые недостатки терапии DBS, над которым ещё продолжаются научные исследования и дискуссии.

Ключевые слова: DBS, глубокая стимуляция мозга, Паркинсон, расстройства движения

Introducere

Primele operații aplicate în scopul ameliorării simptomelor motorii cardinale ale pacienților cu Boala Parkinson avansată, la care multiplele administrări medicamentoase nu mai aduceau un beneficiu real, au fost efectuate din 1990. Prima publicație privind radiochirurgia stereotactică aparține unui grup de autori (Rand în USA, Lindquist în Europa și Ohye în Japonia) în 1990. Tot Rand publică un studiu clinic efectuat pe un număr de 8 pacienți la care s-a practicat palidotomie prin radiochirurgie (prima publicație de acest gen) cu o doză totală de 120-160 Gy, 4 din acești pacienți prezentând o ameliorare semnificativă a rigidității. Lui Young îi aparține cel mai mare studiu cu număr de pacienți înrolați (102) și supravegheați pe o perioadă de 8 ani, la care s-a constatat reducerea semnificativă a tremorului (la 88% dintre pacienți) și de asemenea o analiză comparativă a radiochirurgiei (29 pacienți) cu tehnicile prin radiofrecvență (22 pacienți), ambele metode ameliorând bradikinezia și rigiditatea, cu riscul unor complicații de multe ori permanente (confuzie, psihoză postoperatorie). Riscul de apariție a unor asemenea complicații a făcut ca în timp acestei proceduri să fie limitate, existând un număr mare de rapoarte care atestau riscul unor deficite motorii permanente (hemipareze), deficite de câmp vizual, sindrom pseudobulbar, apariția altor tipuri de mișcări involuntare (hemicoree, hemibalism), prezentându-se explicație drept probabila leziune ischemică determinată de procedura în sine. Astăzi deja, chirurgia lezională nu mai este recomandată în tratamentul operativ al bolii Parkinson.

Chirurgia funcțională reprezintă în acest moment cea mai larg folosită metodă de tratament chirurgical în marea majoritate a mișcărilor involuntare, și în mod special în Boala Parkinson, aducând cu sine un nivel de siguranță sporit și a posibilității de control și ajustare a nivelului de stimulare în funcție de necesități, neproducând o leziune permanentă ireversibilă.

Stimularea cerebrală profundă (en.: DBS – deep brain stimulation) presupune aplicarea unor stimuli electrici cu ajutorul unor electrozi implantați subcortical, cu scopul ameliorării simptomelor diferitor afecțiuni a sistemului nervos central.

Această metodă a fost introdusă încă în 1990 ca tratament chirurgical al tulburărilor de mișcare [1][2][4][5][6].

Conform literaturii științifice, stimularea cerebrală profundă a unor porțiuni ale talamusului reduce spectaculos tremorul esențial și de repaus [1][3][5][7][8]. Stimularea nucleului subtalamic și a porțiunii interne a globului palid este pe larg folosită în tratamentul simptomelor bolii Parkinson și diskineziilor (un efect advers al tratamentului dopaminergic), precum și în ameliorarea simptomelor distonice [9-13]. De asemenea, există numeroase studii care demonstrează efectele stimulării cerebrale profunde în diferite sindroame neurologice și psihiatrice ca: epilepsia, cefaleea de tip cluster, sindromul Tourette, durerea cronică, distonia, boala Alzheimer, adicția, mania, anorexia nervoasă, afecțiunile bipolarae, obezitatea, boala Huntington, depresia majoră și tulburările obsesiv-compulsive etc.

Boala Parkinson sau PD (din engleză, Parkinson's Disease), este o boală cronică progresivă neurodegenerativă, cauzată de degenerarea neuronilor dopaminergici și acumularea de corpi Lewis în neuronii dopaminergici reziduali. Din cauza simptomelor

motorii severe a bolii Parkinson și a efectelor adverse a tratamentului dopaminergic, pacienții cu timpul nu se mai pot autodeservi. Mișcările devin atât de dizabilitante încât viața cotidiană devine un coșmar și imposibilă fără o asistență suplimentară de către o rudă sau prieten. Calitatea vieții progresiv se înrăutățește iar pacienții dezvoltă o toleranță la tratamentul medicamentos. Astfel, unica soluție pentru o parte din ei este stimularea cerebrală profundă.

Selecția acestor pacienți este foarte strictă și necesită o echipă specializată ce include neurolog, neurochirurg, neurofiziolog, anesteziolog, psihiatru etc.

Pentru stimularea cerebrală profundă în maladia Parkinson se cunosc 2 ținte pentru stimulare: nucleul subtalamic (eng.: STN – subthalamic nucleus) și porțiunea internă a globului palid (eng.: GPI – globus pallidus, pars interna). Aceasta provine din studiile randomizate VA-NIH și NSTAPS multicentrice, care au comparat direct STN-DBS cu GPi-DBS [14,15]. Pacienților cu dereglări cognitive decompensate se indică GPi-DBS pe când însăși STN-DBS poate duce la dereglări cognitive. Scăderea dozei de levodopa (cu aproximativ 50%) s-a observat doar în STN-DBS.

O altă patologie în care este aplicată stimularea cerebrală profundă este distonia. Distonia este o tulburare a mișcării, caracterizată prin contracții musculare involuntare, care provoacă adesea posturi vicioase, torsionate, ale segmentelor afectate [16].

Cea mai ideală indicație pentru chirurgia distoniei, prin palidotomie (regiunea sensoro-motorie), este DYT-1-pozitivă generalizată, cu debut din tinerețe, dar și celelalte nu sunt contraindicate [17-19]. Regiunea sensori-motorie a globului palid reprezintă ținta „gold standard" pentru DBS în distonie. Există și studii care demonstrează eficacitatea STN-DBS în distonie, dar aceasta cel mai probabil e datorată nu atât din cauza stimulării STN cât a fibrelor ce provin din globul palid spre nucleul ventro-oral a talamusului [20-24].

Complicațiile principale care pot surveni în urma stimulării cerebrale profunde în distonie sunt: dizartria, disfagia și complicațiile legate de dispozitiv ca infecțiile și alte defecțiuni tehnice.

Tremorul esențial este cea mai întâlnită patologie din cadrul dereglărilor de mișcare [25].

Componentele posturale și de acțiune, care afectează musculatura distală și proximală, sunt manifestările tipice tremorului esențial. Tremorul afectează extremitățile superioare, capul, vocea, membrele inferioare și trunchiul. Tratamentul este medicamentos, cu primidonă și propranolol (tratament clasa A) [26]. Însă, 30-50% din pacienți nu răspund la acest tratament [27] și trec la preparate din clasa B ca topiramat, alprazolam, atenolol, gabapentin și sotalol. Din păcate, 25-55% nu răspund nici la acest tratament. Astfel una din opțiuni rămâne tratamentul chirurgical. S-a demonstrat că stimularea cerebrală profundă ameliorează tremorul esențial refractar la terapia medicamentoasă [25,28].

Există dovezi din unele studii conform cărora DBS a nucleului VIM talamic este eficient pentru reducerea tremurului controlateral al membrelor în tremorul esențial. O concluzie similară a fost obținută de către Academia Americană de Neurologie (AAN), care a publicat în 2005 și actualizată în 2011 [29,30]. Două studii prospective ale DBS la pacienții cu tremor esențial au constatat că DBS unilaterală a fost asociată cu o ameliorare medie a tremorului pe scara clinică de evaluare de 60 până la 90% [31,32]. În unul din studii, a fost evaluat DBS talamic bilateral la 9 pacienți cu tremor refractar medical [32]. La 6 și 12 luni după intervenția chirurgicală, activarea implantului a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă a scorului motor în comparație cu lipsa stimulării. De asemenea, în studiile analizate de AAN care implică 82 de pacienți, stimularea cerebrală profundă a fost asociată cu reducerea tremorului controlateral al membrelor, evaluat prin observații, teste de scriere și chestionare ce țin de activitățile cotidiene [29].

Stimularea bilaterală talamică este necesară pentru a suprima tremorul bilateral al membrelor superioare, deoarece DBS unilateral va suprima tremorul controlateral al membrelor. Datele disponibile sugerează că nu există dovezi ale efectului sinergic asupra tremorului membrelor superioare cu DBS bilateral și că nu există suficiente dovezi privind raportul risc / beneficiu al DBS unilateral versus bilateral [29,30]. Cu toate acestea, DBS bilateral este asociat cu efecte adverse mai frecvente decât DBS unilateral. Acestea includ tulburări de vorbire și de mers [32,33].

Eficacitatea DBS pentru tremorul vocii și capului - Există dovezi limitate și contradictorii cu privire la tratamentul tremorului vocal și a tremorului de cap asociat cu tremorul esențial [29]. Două studii mici au arătat că DBS a dus la reducerea tremorului de voce la unii pacienți [34,35], dar un alt studiu a constatat că DBS unilateral sau bilateral nu a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă [36]. DBS unilaterală nu a îmbunătățit tremorul capului într-un studiu [37], în timp ce un alt studiu, care a implicat 38 de pacienți, a constatat că tremorul de cap s-a redus cu 71%, a rămas neschimbat în 26% și s-a înrăutățit la 3% [38]. Un alt studiu, implicând 10 pacienți cu tremor de cap a raportat o îmbunătățire cu 90% [35].

Efectele adverse asociate cu stimularea cerebrală profundă, în toate studiile analizate de AAN au apărut la 18% dintre pacienți. Cele mai multe au fost legate de funcționarea defectuoasă a echipamentului

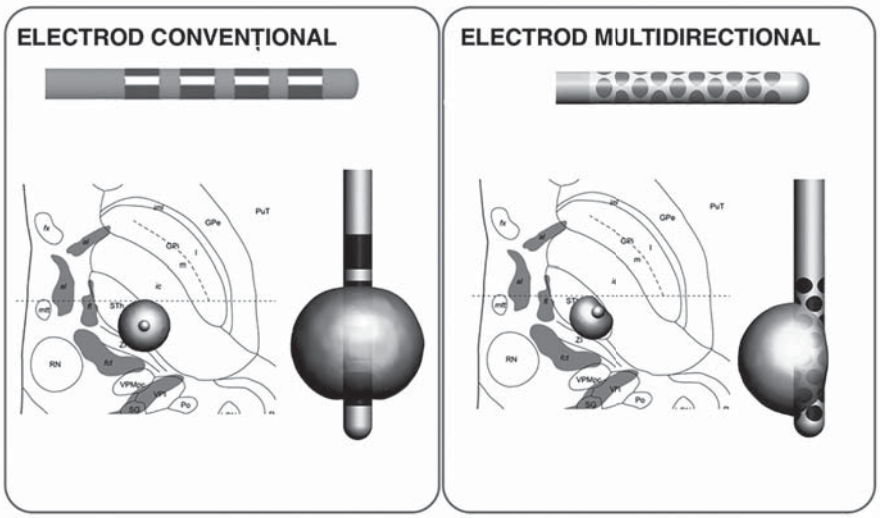

Fig. 1. *Electrodul cvadripolar poate produce doar un câmp electric sferic care se poate răspândi în afara țintei pentru stimulare comparativ cu electrodul multipolar, cu 32 de contacte care permite modelarea câmpului electric în timpul stimulării*

sau de deplasarea electrozilor [29]. Un deces legat de procedură a survenit din cauza unei hemoragii intracerebrale perioperatorii [39]. Efectele adverse suplimentare au inclus disartria, dezechilibrul, parestezile, slăbiciunea, cefaleea, hemoragia intracraniană, hemoragia subdurală, modificări ischemice, convulsii generalizate etc. Multe dintre efectele secundare au fost tranzitorii și au fost rezolvate cu ajustarea stimulatorului sau cu timpul.

Mecanismul prin care stimularea cerebrală profundă funcționează nu este pe deplin elucidat, dar există totuși câteva studii în acest sens.

La început se considera că la baza mecanismelor de acțiune a DBS-ului este inhibiția locală a elementelor neuronale cu reducerea frecvenței de descărcare electrică [40] pe când în practică s-a demonstrat că stimularea cerebrală profundă a nucleului subtalamic sau a porțiunii interne a globului palid inhibă impulsurile neuronilor vecini [41]. Alte studii însă au demonstrat că DBS excită la nivel local formațiunile neuronale [42][43].

Efectul inhibitor al stimulării cerebrale profunde se descrie prin: (1) blocarea depolarizării și (2) inactivare a canalelor voltaj-dependente [44]. Un alt mecanism posibil este activarea inhibitorii a proiecțiilor aferente GABAergice în nucleul stimulat [45]. DBS activează axonii aferenți în nucleul stimulat, iar efectele variază în dependență de compoziția inhibitorie și excitatorie a axonilor terminali.

Pe de altă parte, este logic să ne gândim la faptul că stimularea are proprietăți excitatorii a elementelor neuronale locale. Așa excitații se propagă spre nucleul țintă prin proiecțiile eferente. Studii prin fMRI și PET au demonstrat că stimularea cerebrală profundă duce la excitarea elementelor neuronale eferente [46].

Studiile contradictorii între inhibiție și excitație prin stimulare cerebrală profundă sunt cauzate de diferențele în parametrii stimulării, asamblarea electrozilor și poziționarea lor în timpul intervenției. Alte mecanisme mai pot fi eliberarea de dopamină la nivelul stimulării, eliberarea de ATP și glutamat de către astrocite [47], care la rândul lor modulează activitatea neuronală în nucleul dat [48].

În timp ce stimularea cerebrală profundă rămâne subiectul dezbaterii și necesită un control atent al rezultatelor pe termen lung, se pare că indicațiile pentru DBS vor continua să se extindă nu numai în tulburările de mișcare, ci și în alte patologii neurologice și psihiatrice. Pentru a maximiza efectele benefice și pentru a minimiza efectele secundare ale DBS, se încearcă de găsit noi abordări în setarea dispozitivului pentru stimulare. Mai mult, electrozii implantați vor oferi opțiuni rafinate, inclusiv posibilitatea de a direcționa curentul către o anumită țintă, împreună cu mai multe IPG-uri sursă care permit modele de stimulare foarte personalizabile.

Prin urmare, neurologul specializat va avea mai multe opțiuni pentru setare datorită software-ului mereu în dezvoltare.

Apariția stimulării cu buclă închisă, care permite o stimulare la nevoie, bazată pe înregistrarea în timp real a biomarkerilor neurofiziologici pentru starea clinică a pacientului, va fi o modalitate de adaptare optimă a parametrilor de stimulare la nevoile unui individ. Între timp, verificarea postoperatorie a plasării electrodului DBS poate permite incorporarea platformelor imagistice pentru a ajuta la ghidarea programării DBS.

Deși DBS în sine este una dintre cele mai incitante și interesante realizări recente în tratamentul tul-

burărilor cerebrale, procedeul chirurgical propriu-zis inevitabil ar putea în sine să faciliteze încercările de abordări biologice, experimentale, care necesită administrarea concomitentă a unei gene, factor de creștere sau celulă transmisă direct sistemului nervos central. Mulți dintre pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pentru studiile DBS ar fi, de asemenea, potriviți pentru astfel de studii biologice. Această strategie ar oferi posibilitatea unei proceduri neurochirurgicale „fals-biologice", cu preocupări etice diminuate, deoarece toți participanții incluși ar putea beneficia de DBS, precum și reducerea costurilor globale ale procesului. Această abordare poate fi, în primul rând, de interes pentru maladia Parkinson, dar poate deveni, de asemenea, relevantă pentru o serie de alte disfuncții ale creierului.

Obiective

1. Studiul perspectivelor de tratament și beneficiilor stimulării cerebrale profunde în diferite patologii din cadrul dereglărilor de mișcare.

2. Evidențierea țintelor de stimulare pentru rezultatul optimal în fiecare patologie.

3. Complicațiile stimulării cerebrale profunde și viitorul acestei tehnici neurochirurgicale în medicina contemporană.

Material și metode de cercetare

Sursa de informație a fost reprezentată de articolele din baza de date online PubMed (serviciul Librăriei Naționale de Medicină a Institutului Național de Sănătate al Statelor Unite) care conțin cuvintele-cheie "DBS", „Movement disorders" și "deep brain stimulation in Parkinson's Disease", „dystonia", „essential tremor". Din aceste articole a fost culeasă și prelucrată informația ce ține de istoria, mecanismul de actiune, dereglarile de mișcare la care s-a aplicat metoda, rezultatele, complicațiile etc.

O altă sursă importantă pentru studiu a inclus și uptodate.com, cu selectarea articolelor ce conțin cuvintele cheie enumerate mai sus.

Discuții

Alegerea pacienților reprezintă un moment cheie în obținerea unui rezultat cât mai bun. Pentru atingerea acestui scop, se crează o echipă specializată în monitorizarea pacienților prin DBS, care se ocupă de examenul pacienților-potențiali candidați pentru stimulare cerebrală profundă.

Un motiv de discuție deasemenea este costul acestei intervenții - motivul refuzului a unor categorii de pacienți. Însă după un studiu efectuat pe baza unui follow-up de 8-10 ani s-a demonstrat că costul per total a fost mult mai mic datorită scăderii considerabile a dozei de levodopa (~50%) în boala Parkinson.

Concluzii

Stimularea cerebrală profundă a devenit o terapie de rutină pentru pacienții cu tulburări de mișcare cum ar fi boala Parkinson, distonia generalizată sau segmentară și pentru multiple forme de tremor. Se preferă stimularea cerebrală profundă datorită reversibilității, reglabilității și capacității sale de a fi utilizate bilateral. Riscurile de DBS includ sângerări intracraniene, infecții, mal-poziționări și probleme de dispozitiv, cum ar fi: migrarea, deconectarea sau funcționarea defectuoasă, dar riscul fiecăreia dintre aceste complicații este scăzut (≤5%). Se utilizează stimularea cerebrală profundă atunci când tratamentul medical devine ineficient, intolerabil datorită efectelor secundare sau poate cauza complicații motorii. Țintele stimulării includ talamusul (cel mai frecvent pentru tremor esențial), nucleul subtalamic (cel mai frecvent pentru boala Parkinson) și globul palid (boala Parkinson și distonia), deși noi ținte sunt studiate până în prezent.

Un număr tot mai mare de publicații raportează, de asemenea, efecte benefice în alte tulburări de mișcare, cum ar fi sindromul Tourette, diverse forme de coree și chiar pentru demența asociată Parkinsonului. În timp ce exercită efecte remarcabile asupra multor simptome motorii, DBS nu restabilește neurofiziologia normală și, prin urmare, poate avea efecte secundare nedorite, inclusiv deteriorarea vorbirii și a mersului. Mai mult ca atât, eficacitatea acesteia ar putea fi compromisă pe termen lung, datorită progresiei bolii de bază. Au fost studiate diverse strategii de programare pentru a aborda aceste probleme, de exemplu, utilizarea stimulării de frecvență mai mică decât a celei cu frecvență înaltă sau stimularea structurilor cerebrale alternative cum ar fi nucleul pedunculopontin. În plus, dezvoltările tehnice ulterioare vor oferi in curând clinicienilor o alegere extinsă a hardware-ului, cum ar fi electrozi segmentați care să permită schimbarea direcției curentului pentru a optimiza efectele benefice și a reduce efectele secundare, precum și posibilitatea implementării unor sisteme de stimulare adaptive bazate pe concepte de buclă închisă (eng.: closed loop), care pot înregistra și interpreta activitatea regională a creierului și pot modifica parametrii de stimulare conform necesităților iar noi tehnici de imagistica vor putea facilita determinarea exactă a structurilor anatomice, țintelor pentru stimulare și traiectoriei cu evitarea maximă a complicațiilor intraoperatorii.

Bibliografie

1. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. 1991. Lancet 337:403–406.

2. Benabid AL, Pollak P, Gross C, Hoffmann D, Benazzouz A, Gao DM, Laurent A, Gentil M, Perret J Acute

and long-term effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. (1994) Stereotact Funct Neurosurg 62:76–84.

3. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz AChronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. (1996) J Neurosurg 84:203–214.

4. Siegfried J, Lippitz B Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. (1994a) Neurosurgery 35:1126–1130.

5. Siegfried J, Lippitz B (1994b) Chronic electrical stimulation of the VL-VPL complex and of the pallidum in the treatment of movement disorders: personal experience since 1982. (1994b) Stereotact Funct Neurosurg 62:71–75.

6. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. (1995) Lancet 345:91–95.

7. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, Hubble J, Wilkinson S, Lang A, Tuite P, Sime E, Lazano A, Hauser R, Malapira T, Smith D, Tarsy D, Miyawaki E, Norregaard T, Kormos T, Olanow CW High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. (1997) Ann Neurol 42:292–299.

8. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. (2003) Mov Disord 18:163–170.

9. Coubes P, Cif L, El Fertit H, Hemm S, Vayssiere N, Serrat S, Picot MC, Tuffery S, Claustres M, Echenne B, Frerebeau P Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. (2004) J Neurosurg 101:189–194.

10. Wichmann T, Delong MR Deep brain stimulation for neurologic and neuropsychiatric disorders. (2006) Neuron 52:197–204.

11. Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SL, Aziz TZ Translational principles of deep brain stimulation. (2007) Nat Rev Neurosci 8:623–635.

12. Ostrem JL, Starr PA Treatment of dystonia with deep brain stimulation. (2008) Neurotherapeutics 5:320–330

13. Vitek JL Deep brain stimulation: how does it work? (2008) Cleve Clin J Med 75(Suppl2):S59–S65.

14. Follett KA, Weaver FM, Stern M, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 2010; 362:2077.

15. Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2013; 12:37.

16. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD Classification of dystonia. (1998) Adv Neurol 78:1–10.

17. Panov F, Gologorsky Y, Connors G et al Deep brain stimulation in DYT1 dystonia:a 10-year experience. (2013) Neurosurgery 73(1):86–93.

18. Haridas A, Tagliati M, Osborn I et al Pallidal deep brain stimulation for primary dystonia in children. (2011) Neurosurgery 68(3):738–743; discussion 743.

19. Isaias IU, Alterman RL, Tagliati M Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. (2009) Arch Neurol 66(4):465–470.

20. Pahapill PA, O'Connell B Long-term follow-up study of chronic deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for cervical dystonia. (2010) Neuromodulation 13(1):26–30.

21. Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ et al Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. (2007) J Neurosurg 107(1):29–36.

22. Novak KE, Nenonene EK, Bernstein LP et al Successful bilateral subthalamic nucleus stimulation for segmental dystonia after unilateral pallidotomy. (2008) Stereotact Funct Neurosurg 86(2):80–86.

23. Sun B, Chen S, Zhan S et al Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. (2007) Acta Neurochir Suppl 97(Pt 2):207–214.

24. Schrock LE, Ostrem JL, Turner RS et al (2009) The subthalamic nucleus in primary dystonia: single-unit discharge characteristics. J Neurophysiol 102(6):3740–3752.

25. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H et al Treatment of patients with essential tremor. (2011) Lancet Neurol 10:148–161.

26. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED et al Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. (2011) Neurology 77:1752–1755.

27. Koller WC, Vetere-Overfield B Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. (1989) Neurology 39:1587–1588.

28. Tasker RR (1998) Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. Surg Neurol 49:145–153.

29. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005; 64:2008.

30. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2011; 77:1752.

31. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. Ann Neurol 1997; 42:292.

32. Pahwa R, Lyons KL, Wilkinson SB, et al. Bilateral thalamic stimulation for the treatment of essential tremor. Neurology 1999; 53:1447.

33. Ondo W, Almaguer M, Jankovic J, Simpson RK. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. Arch Neurol 2001; 58:218.

34. Carpenter MA, Pahwa R, Miyawaki KL, et al. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. Neurology 1998; 50:796.

35. Taha JM, Janszen MA, Favre J. Thalamic deep brain stimulation for the treatment of head, voice, and bilateral limb tremor. J Neurosurg 1999; 91:68.

36. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66:289.

37. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, et al. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. Neurology 1998; 51:1063.

38. Koller WC, Lyons KE, Wilkinson SB, Pahwa R. Efficacy of unilateral deep brain stimulation of the VIM nucleus of the thalamus for essential head tremor. Mov Disord 1999; 14:847.

39. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, et al. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N Engl J Med 2000; 342:461.

40. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, Hoffmann D, Le Bas JF, Broussolle E, Perret JE, Benabid AL Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. (1995) Lancet 345:91–95.

41. Rehncrona S, Johnels B, Widner H, Törnqvist AL, Hariz M, Sydow O Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. (2003) Mov Disord 18:163–170.

42. Vidailhet M, Jutras MF, Roze E, Grabli D Deep brain stimulation for dystonia. (2013) Handb Clin Neurol 116:167–187.

43. Lafreniere-Roula M, Kim E, Hutchison WD, Lozano AM, Hodaie M, Dostrovsky JO High-frequency microstimulation in human globus pallidus and substantia nigra. (2010) Exp Brain Res 205:251–261.

44. Reese R, Leblois A, Steigerwald F, Potter-Nerger M, Herzog J, Mehdorn HM, Deuschl G, Meissner WG, Volkmann J Subthalamic deep brain stimulation increases pallidal firing rate and regularity. (2011) Exp Neurol 229:517–521.

45. Montgomery EB Jr Effects of GPi stimulation on human thalamic neuronal activity. (2006) Clin Neurophysiol 117:2691–2702.

46. Leblois A, Reese R, Labarre D, Hamann M, Richter A, Boraud T, Meissner WG Deep brain stimulation changes basal ganglia output nuclei firing pattern in the dystonic hamster. (2010) Neurobiol Dis 38:288–298.

47. Moran A, Stein E, Tischler H, Belelovsky K, Bar-Gad I Dynamic stereotypic responses of Basal Ganglia neurons to subthalamic nucleus high- frequency stimulation in the parkinsonian primate. (2011) Front Syst Neurosci 5:21.

48. Shin DS, Samoilova M, Cotic M, Zhang L, Brotchie JM, Carlen PL High frequency stimulation or elevated K+ depresses neuronal activity in the rat entopeduncular nucleus. (2007) Neuroscience 149:68–86.