

R. Hilker¹ · R. Benecke² · G. Deuschl³ · W. Fogel⁴ · A. Kupsch⁵ · C. Schrader⁶ ·
 F. Sixel-Döring⁷ · L. Timmermann⁸ · J. Volkmann³ · M. Lange⁹

¹ Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Klinik für Neurologie, Goethe-Universität, Frankfurt am Main

² Neurologische Universitätsklinik, Rostock

³ Klinik für Neurologie, Christian-Albrechts-Universität, Kiel

⁴ FB Neurologie, Deutsche Klinik für Diagnostik, Wiesbaden

⁵ Zentrum für Neurologie, Charite-Universitätsmedizin, Berlin

⁶ Neurologische Klinik mit klinischer Neurophysiologie, Medizinische Hochschule, Hannover

⁷ Paracelsus-Elena-Klinik, Kassel

⁸ Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum, Köln

⁹ Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum, Regensburg

Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom

Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation

Patientenselektion

Indikationsstellung

Die Auswahl geeigneter Patienten für die tiefe Hirnstimulation (THS) stellt einen höchst individuellen Entscheidungsfindungsprozess dar, in den die Betroffenen mit ihren Angehörigen einbezogen werden müssen. Es handelt es sich um die Aufstellung einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse, welche den klinischen Zustand des Betroffenen, die krankheitsbezogenen Einschränkungen der Lebensqualität sowie den beruflichen und sozialen Status berücksichtigt. Im Folgenden werden die für diesen Prozess relevanten Selektionskriterien dargestellt.

Ätiologie des Parkinson-Syndroms

Prinzipiell sind nur Patienten mit einem idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) geeignete Kandidaten für eine THS. Die Diagnose des IPS orientiert sich an den

allgemein akzeptierten UK-Brain-Bank-Kriterien [25, 26]. Über eine gute Wirksamkeit von THS bei monogenen hereditären Parkinson-Formen wird bisher nur in kleinen Fallserien berichtet, so dass keine generelle Empfehlung zur THS bei dieser Patientengruppe abgeleitet werden kann. Es ist aber davon auszugehen, dass gut Levodopa-responsive monogene Parkinson-Erkrankungen (z. B. PARK2, PARK6) auf THS im Nucleus subthalamicus (STN) ansprechen. Patienten mit atypischen Parkinson-Syndromen (MSA, PSP, CBD, vaskuläres PS) profitieren nicht oder nur kurzfristig und unzureichend von einer THS, so dass diese keine Indikation für die operative Behandlung darstellen [38].

Alter, Erkrankungsdauer, Komorbidität

Zwei Studien konnten zeigen, dass das biologische Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Operation im STN invers mit

der postoperativen motorischen Verbesserung korreliert [9, 61]. Es ist daher davon auszugehen, dass bei Patienten im höheren Lebensalter ein ungünstigeres Risiko-Nutzen-Verhältnis für die STN-THS besteht. In erfahrenen Zentren ist mit relevanten perioperativen Komplikationen (z. B. Hirnblutung, Pneumonie, Wundinfektion) in einer Größenordnung von 0,5–2,0% und einer operationsbedingten Mortalität von 0,4% zu rechnen [63]. Prinzipiell sollte bei der Indikationsstellung das „biologische Lebensalter“ zum Operationszeitpunkt berücksichtigt werden, welches insbesondere durch die Komorbidität des Patienten bestimmt wird.

Geeignete Patienten für eine THS sollten gemäß des CAPSIT-PD-Protokolls eine Mindesterkrankungsdauer von 5 Jahren aufweisen [10]. Diese pragmatische Empfehlung gilt, um der möglichen Entwicklung eines atypischen Parkinson-Syndroms nicht mit einer THS vorzugreifen und einen unzureichenden oder nur

Hier steht eine Anzeige.



kurzfristigen Stimulationseffekt in Kauf zu nehmen. Andererseits zeigt sich ein günstigerer Stimulationseffekt bei jüngeren Patienten, deren soziale und berufliche Kompetenzen noch nicht in erheblichem Umfang durch eine fortgeschrittene Parkinson-Erkrankung mit kognitiven Defiziten und axialen Störungen beeinträchtigt sind.

Motorische Symptomatik

Geeignete Zielsymptome für eine THS bei IPS-Patienten sind (einzeln oder in Kombination):

Levodopa-responsive Symptome. Die präoperative Besserung eines Symptoms durch hochdosierte Levodopa-Gabe hat den höchsten prädiktiven Wert für eine anhaltende postoperative Besserung unter effektiver THS in STN und Globus pallidus internus (GPi) [5, 9, 27, 31, 61]. Eine Ausnahme von dieser Regel bildet der Parkinson-Tremor, welcher auch bei nicht ausreichender oder fehlender Besserung unter dopaminergem Medikation eine gute Suppression durch THS in allen Zielpunkten aufweisen kann. Die meisten Studien zur THS berichten eine Verbesserung des Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Teil III im präoperativen Levodopa-Test von 40–70% bei später mit STN- oder GPi-THS behandelten Patienten. Daher ist lediglich bei solchen Patienten von einer günstigen Wirksamkeit der STN- und GPi-Stimulation auszugehen, die ein Ansprechen der Off-Phasen-Symptomatik auf Levodopa in vergleichbarer Größenordnung aufweisen. Patienten mit hohen UPDRS-III-Werten und Abhängigkeit von Pflegepersonen im medikamentösen Off sowie niedrigen Werten und völlig unabhängiger Lebensführung im On profitieren am besten von STN- oder GPi-THS. Der klinische Zustand nach überschwelliger Gabe von Levodopa simuliert, abgesehen von dopaminergen Dyskinesien, den maximal unter Stimulation zu erzielenden Behandlungserfolg, so dass der Levodopa-Test für Behandler, Patienten und Angehörige geeignet ist, realistische Erwartungen an den individuellen Effekt der Operation zu schaffen.

Zur Beurteilung der Schwere des motorischen Defizits wird der UPDRS

Teil III herangezogen: Eine relevante, die THS rechtfertigende Symptomausprägung wird im Allgemeinen bei UPDRS-III-Off-Werten von mehr als 30/108 angenommen.

Eine Off-Phasen-Dauer von zumindest 25% der Wachzeit rechtfertigt eine THS (UPDRS IV Item 39 \geq 2/4).

Dyskinesien. On-Phasen-gebundene Dyskinesien (peak-dose und biphasischer Typ) werden durch STN- und GPi-Stimulation effektiv gebessert. Folgende Dyskinesiewerte in der UPDRS Teil IV rechtfertigen eine THS: Item 32 (Dauer) mindestens 2/4 (25–50% der Wachzeit) und Item 33 (Behinderung) mindestens 2/4 (mäßig ausgeprägt). Dauer und Schmerzhaftigkeit der Off-Phasen-gebundenen Dystonie können durch STN-THS um 90% bzw. 66% gemindert werden [34], so dass diese auch ein geeignetes Zielsymptom für die STN-Stimulation darstellt.

Tremor. Das Ansprechen des Parkinson-Tremors auf THS ist als einziges Symptom unabhängig von der präoperativen Levodopa-Antwort. Das bedeutet, dass bei schwergradiger Behinderung aufgrund des Tremors (UPDRS III Item 20, Ruhetremor, \geq 2/4 in mindestens einer Extremität) die Indikation für die THS gestellt werden kann, auch wenn keine relevante Verbesserung im präoperativen Levodopa-Test auftritt. Da die STN-Stimulation die Ausprägung des Parkinson-Tremors um bis zu 80% bessern kann [30], stellt ein schwerer, behindernder Parkinson-Tremor im Allgemeinen eine gute Indikation für die STN-THS dar. Die VIM-Stimulation ist auch effektiv in der Tremorbehandlung, hat aber keine Wirkung auf die anderen Kardinalsymptome des IPS sowie auf Dyskinesien [3]. Daher ist die VIM-THS nicht bei Patienten indiziert, deren Behinderung aus dem Tremor und gleichzeitig anderen Kardinalsymptomen resultiert. Der STN-THS ist bei jüngeren tremordominanten Patienten der Vorzug zu geben, da die weitere Entwicklung der Krankheit das Auftreten akinetisch-rigider Symptomatik und motorischer Fluktuationen erwarten lässt. Bei älteren Patienten mit ausschließlicher Behinderung durch einen schweren Parkinson-Tremor stellt dagegen die VIM-THS

eine zuverlässige Behandlungsoption dar, zumal diese im Gegensatz zur STN- und GPi-Stimulation auch als risikoärmerer unilateraler Eingriff abhängig von der Seitenbetonung des Tremors durchgeführt werden kann [4, 43].

Indikationseinschränkungen

Nicht-Levodopa-responsive Symptomatik. Generell reagieren mit Ausnahme des Parkinson-Tremors all diejenigen Symptome nicht zuverlässig auf STN- und GPi-THS, welche auch unter überschwelliger Levodopa-Gabe persistieren [9]. Darunter fallen insbesondere axiale Symptome wie posturale Instabilität und in der On-Phase auftretendes Gang-Freezing [61]. Diese Symptome zeigen häufig auch eine progrediente Verschlechterung unter ansonsten effektiver STN-Stimulation [36], was am ehesten als Ausdruck einer fortschreitenden Krankheitsprogression zu interpretieren ist. Präoperativ bestehende Sprechstörungen wie die extrapyramidale Dysarthrophonie sprechen auf STN- oder GPi-THS nur inkonstant oder überhaupt nicht an. Generell sind daher solche Patienten keine geeigneten THS-Kandidaten, bei denen die motorische Behinderung in der On-Phase maßgeblich durch posturale Störungen, On-Freezing und Dysarthrophonie bestimmt wird.

Nichtmotorische Symptome. Nichtmotorische Symptome des IPS sind keine geeigneten Zielsymptome für die THS, auch wenn diese im Einzelfall eine Verbesserung unter Stimulation zeigen können. Einige dieser Phänomene spielen aber eine wichtige Rolle als Selektionskriterien für die Indikationsstellung zur THS.

— **Kognition und psychische Symptomatik** Bezüglich relevanter Einflüsse von VIM- und GPi-Stimulation auf Kognition, Affekt und Verhalten liegen keine prospektiven Daten vor. Anders verhält sich die Situation bei der STN-Stimulation:

- **Kognition:** Durch STN-THS wird eine Verschlechterung der Wortflüssigkeit als konsistenteste Nebenwirkung beschrieben [2, 45, 47, 62]. Ältere Patienten und solche mit schon präoperativ bestehenden höhergradigen kognitiven Einschränkungen

kungen zeigten ein ungünstigeres Operationsergebnis im Hinblick auf kognitive und affektive Funktionen [1, 14, 51]. Eine manifeste Demenz stellt eine Kontraindikation zur THS dar. Patienten mit kognitiven Defiziten, die keine Demenzkriterien erfüllen, können im Einzelfall bei Vorliegen einer ansonsten eindeutigen Indikation operiert werden, wenn über die Möglichkeit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit ausführlich und gut dokumentiert aufgeklärt wurde.

- **Affekt und Verhalten:** Unter STN-Stimulation wurde eine postoperative Depression mit einer Häufigkeit von 1–25% berichtet [6, 14, 56]. Inwieweit das Ausmaß einer präoperativ bestehenden depressiven Symptomatik einen Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen Depression darstellt, ist umstritten [6, 24]. Weitere relevante Faktoren sind wahrscheinlich postoperative Änderungen der dopaminergen Medikation sowie psychosoziale Veränderungen und Anpassungsstörungen. Die Suizidrate unter Patienten mit STN-THS ist nach einer neuen Metaanalyse von 5311 operierten Patienten im 1. postoperativen Jahr deutlich auf das 13fache der Norm erhöht und nach 4 Jahren noch doppelt so hoch wie in einer geschätzten Vergleichspopulation [8, 23, 36, 59, 60]. Als Risikofaktoren sind eine postoperative Depression, eine Vorgeschichte mit Impulskontrollstörungen oder der Status, alleinstehend zu sein, anzusehen. Das individuelle Risiko sollte durch routinemäßige psychiatrische Voruntersuchungen abgeschätzt werden. Wenige Fallberichte beschreiben die Assoziation einer präoperativen Hypomanie sowie des sog. Dopamindysregulationssyndroms (exzessiver Gebrauch von Dopaminergika) mit einem ungünstigen postoperativen Ergebnis nach STN-THS [19, 23]. [BR] Angesichts der bisher nicht ausreichend bekannten Auswirkungen der THS auf psychische

Zusammenfassung · Summary

Nervenarzt 2009 · 80:646–655 DOI 10.1007/s00115-009-2695-3
© Springer Medizin Verlag 2009

R. Hilker · R. Benecke · G. Deuschl · W. Fogel · A. Kupsch · C. Schrader · F. Sixel-Döring · L. Timmermann · J. Volkmann · M. Lange

Tiefe Hirnstimulation bei idiopathischem Parkinson-Syndrom. Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation

Zusammenfassung

Die tiefe Hirnstimulation (THS) bessert bei idiopathischem Parkinson-Syndrom prinzipiell Levodopa-responsive Symptome und Tremor. Die Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN) ist in Bezug auf die Kontrolle von Fluktuationen und die Off-Zeit-Reduktion der rein medikamentösen Therapie überlegen. Verlaufsuntersuchungen zeigen eine langfristig anhaltende Wirksamkeit der STN-Stimulation, auch wenn die Erkrankung selbst weiter progredient ist. Die STN-THS erlaubt im Gegensatz zur Stimulation des Globus pallidus internus (GPI) zumeist die Reduktion der dopaminergen Medikation. Die Stimulation im Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM)

stellt eine Alternative bei älteren Patienten mit medikamentös nicht beherrschbarem Tremor dar. Eine konsequente und sorgfältige Indikationsstellung ist besonders bei Parkinson-Patienten zur Minimierung möglicher Operationsrisiken und unerwünschter Wirkungen der THS unabdingbar. Diese Arbeit fasst die aktuelle Datenlage zu dieser Thematik in Form von Empfehlungen zusammen, welche innerhalb der Arbeitsgemeinschaft Tiefe Hirnstimulation erarbeitet wurden.

Schlüsselwörter

Idiopathisches Parkinson-Syndrom · Tiefe Hirnstimulation · Konsensusempfehlungen

Deep brain stimulation for Parkinson's disease. Consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association

Summary

Deep brain stimulation (DBS) has been shown to be effective for levodopa-responsive symptoms and tremor in Parkinson's disease (PD). The subthalamic nucleus (STN) is the preferred target for most patients suffering from late stage motor complications of the disorder. STN DBS is superior to best medical treatment concerning the control of motor fluctuations and the increase of on-time without dyskinesias. In contrast to DBS of the internal pallidum (GPI), STN stimulation also permits a reduction of the dopaminergic medication. Long-term data demonstrated sustained effectiveness of STN DBS despite progressive disease. DBS of the thalam-

ic ventral intermediate nucleus (VIM) is an alternative target in older PD patients with severe PD tremor refractory to medication. In order to minimize potential risks and side effects, the use of DBS needs careful adherence to inclusion and exclusion criteria for eligible PD patients. This paper summarizes the current consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association for DBS in PD.

Keywords

Parkinson's disease · Deep brain stimulation · Consensus recommendations

Funktionen ist die Indikation zur Operation bei Vorliegen präoperativer Auffälligkeiten mit großer Zurückhaltung und unter besonders sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zu stellen. Manifeste psychische Erkrankungen wie Psychosen, bipolare Störungen, schwere Depressionen, Substanzmissbrauch und schwere Persönlichkeitsstörungen sind als Kontraindikationen für die THS anzusehen. Patienten mit einer höhergradigen Depression, die unabhängig von der medikamentösen Off-Phase besteht und nicht ausreichend beherrscht werden kann, sind nicht für die THS geeignet. Dopaminergikainduzierte psychotische Phänomene können sich nach STN-THS und konsekutiver Medikamentenreduktion zurückbilden, so dass diese per se keine Kontraindikation für die Operation darstellen. Allerdings sind diese oft hinweisend auf eine beginnende kognitive Dysfunktion, die bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden muss.

- **Autonome Symptomatik** Über Effekte der THS auf autonome Funktionen liegen abgesehen von zwei Studien zur verbesserten Blasenkontrolle unter STN-Stimulation [21, 49] keine Daten vor. Nach derzeitigem Kenntnisstand stellen daher autonome Beschwerden keine Zielsymptome für die THS dar. Ihr Auftreten ist aber stets im Hinblick auf die differenzialdiagnostische Abgrenzung von atypischen Parkinson-Syndromen zu beachten.

Medikamentöse Vorbehandlung

Interventionelle Therapieverfahren sind nach derzeitigem Konsens bei den IPS-Patienten indiziert, die durch konservative medikamentöse Behandlung nicht (mehr) ausreichend therapiert werden können. Dabei werden die Zielsymptome entweder durch die Medikamente nicht zufriedenstellend gebessert (z. B. Tremor) oder die dopaminerge Medikation selbst verursacht behandlungsbedürftige unerwünschte Symptome (z. B. On-Off-Fluktuationen oder Dyskinesien). In beiden Fällen ist für die Indikation zur THS eine

dem Eingriff vorausgehende, ausreichend dosierte und allgemein akzeptierten Behandlungskriterien entsprechende Medikation Voraussetzung (z. B. Leitlinie Parkinson der Deutschen Gesellschaft für Neurologie).

Neurochirurgische Vorbehandlung

Vorausgehende stereotaktische Eingriffe stellen in der Regel keine Kontraindikation für die Durchführung einer THS dar. Patienten mit unilateraler Pallidotomie können bei Progredienz der Symptomatik mit einer GPi-THS auf der kontralateralen Seite versorgt werden. Bei ausgeprägten On-Off-Fluktuationen ist bei diesen Patienten auch eine bilaterale STN-THS möglich. Eine unilaterale STN-THS kontralateral zur Pallidotomie sollte aufgrund der inhomogenen Wirkung auf beide Körperseiten mit entsprechenden Schwierigkeiten bei der medikamentösen Einstellung nach Operation vermieden werden [41, 50]. Patienten mit bilateraler GPi-THS und Wirkverlust der Stimulation im Langzeitverlauf können erfolgreich mit dem Umsetzen der Elektroden in den STN beidseits behandelt werden [22, 57]. Patienten mit VIM-THS bei Tremor können im Verlauf zusätzlich oder alternativ eine bilaterale STN- oder GPi-Stimulation erhalten, wenn die Erkrankung durch das Auftreten eines Levodopa-Langzeitsyndroms kompliziert wird.

Kontraindikationen

Folgende Kontraindikationen für eine THS können formuliert werden:

- biologisches Lebensalter über 75 Jahre,
- schwere internistische Allgemeinerkrankungen,
- maligne Grunderkrankungen mit eingeschränkter Lebenserwartung,
- chronische Therapie mit Immunsuppressiva,
- chronische, nicht zu unterbrechende Antikoagulation,
- ausgeprägte innere und/oder äußere Hirnatrophie,
- relevante strukturelle Hirnläsionen,
- demenzielles Syndrom,
- schweres frontal-dysexekutives Syndrom,
- manifeste Psychose,

- klinisch relevante Störungen von Affekt (Depression, Manie) und/oder Verhalten (Substanzmissbrauch, Dopaminregulationssyndrom) und/oder Persönlichkeit,
- latente oder manifeste Suizidalität (Suizidgedanken, Suizidhandlungen in der Vorgeschichte).

Präoperative Diagnostik

Die Indikationsstellung für eine THS erfolgt in der Regel stationär in einer Einrichtung mit ausreichender Erfahrung in der operativen Therapie von Bewegungsstörungen. Die in den folgenden Abschnitten genannten Untersuchungen stellen die essenziellen Bestandteile der Patientenauswahl für die THS dar.

Klinisch-neurologische Evaluation

Die klinisch-neurologische Evaluation stützt sich im Wesentlichen auf den formalen Levodopa-Test, der nach den Kriterien des CAPSIT-PD-Protokolls durchgeführt wird [10]. Der Levodopa-Test sollte bei unklarem Ergebnis wiederholt werden. Dyskinesien von Kopf, Hals, Rumpf und Extremitäten werden separat untersucht, z. B. mit der Dyskinesia Rating Scale nach Goetz [16]. Die Off-Phasengebundene Dystonie wird nicht objektiv gemessen, sondern lediglich durch den anamnestischen Teil der UPDRS IV (Item 35) erfasst. Zur weitergehenden Evaluation kann das Patiententagebuch herangezogen werden, das dieser an mindestens 3 Tagen in der der Untersuchung vorangegangenen Woche aufgezeichnet hat.

Neuropsychologische und psychiatrische Evaluation

Die neuropsychologische und psychiatrische Evaluation hat zum Ziel, relevante Störungen auf diesen Gebieten zu dokumentieren, welche eine potenzielle Kontraindikation für die THS darstellen. Diese Untersuchungen sollten prinzipiell im medikamentösen On-Zustand durchgeführt werden und einer Stufendiagnostik folgen:

Hier steht eine Anzeige.



Stufe 1: Screening kognitiver und psychischer Funktionen (essenziell)

Untersuchungsziel ist der Ausschluss einer relevanten Demenz oder Depression. Hierfür geeignete Screening-Verfahren sind z. B.: PANDA-Test, Mattis-Skala, Demtect-plus-Uhrentest, Beck-Depressionskala, Hamilton-Depression-Score, MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale). Patienten, die in den Screening-Untersuchungen der Stufe 1 eine Kontraindikation zur THS aufweisen, sind keine geeigneten Operationskandidaten.

Stufe 2: Umfassende Testung kognitiver und psychischer Funktionen

Diese sollte bei allen Patienten durchgeführt werden, die keine Kontraindikation in der Diagnostik der Stufe 1 aufweisen. Es sollte aus jeder der folgenden Domänen kognitiver und psychischer Funktionen zumindest eines der verfügbaren Testverfahren zur Anwendung kommen: Handlungsplanung, Aufmerksamkeit, visuell-perzeptive Wahrnehmung, Gedächtnis, Sprache; Depression, Angst, Apathie. Derzeit existiert für keines der Verfahren genügend wissenschaftliche Evidenz, um den prädiktiven Wert des Testergebnisses für den postoperativen Verlauf definitiv zu bestimmen (Übersicht bei [38]). Sollten sich im Rahmen der Anamneseerhebung Hinweise für eine relevante psychiatrische Komorbidität ergeben, ist eine psychiatrische konsiliarische Mitbeurteilung einzuholen.

Bildgebende Untersuchungen

Eine aktuelle Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns sollte zum Ausschluss von Kontraindikationen zur THS vorliegen. Bei Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung (z. B. Metallfremdkörper, Herzschrittmacher) ist auch der Einsatz einer kranialen Computertomographie möglich.

Zielpunktauswahl

Derzeit stehen drei subkortikale Zielpunkte zur THS bei IPS zur Verfügung: Nucleus subthalamicus (STN), Globus pallidus internus (GPI) sowie Nucleus in-

termedius ventralis thalami (VIM). Die Stimulation in jedem der drei Kerngebiete weist ein spezifisches Wirkprofil auf. Die Auswahl des geeigneten Zielpunktes orientiert sich an der individuellen Situation des Patienten, wobei die zu beeinflussende Symptomatik sowie die klinische Gesamtkonstellation zu berücksichtigen sind.

Wirkprofil STN-Stimulation

Die bilaterale STN-THS führt zu einer deutlichen Reduktion der Off-Phasen-gebundenen Symptomatik von im Durchschnitt etwa 60% [17, 20, 36, 39, 56]. Die Levodopa-Medikation kann postoperativ zumeist deutlich reduziert werden, was zu einer indirekten Verminderung der On-Phasen-gebundenen dopaminergen Dyskinesien von etwa 60% führt. Die STN-Stimulation kann in den ersten Wochen nach Elektrodenimplantation einen prodyskinetischen Effekt haben, welcher eine langsame Adaptation mit konsekutiver Erhöhung der Stimulationsamplituden über einige Wochen notwendig macht. Die endgültigen Stimulationsparameter werden bei den meisten Patienten etwa 3 Monate nach Elektrodenimplantation erreicht. Durch die ausgeprägte und zuverlässige Reduktion der Off-Phasen-Symptome sowie der On-Dyskinesien im Langzeitverlauf bessert sich die Lebensqualität der Patienten signifikant im Vergleich zur rein medikamentösen Therapie [13]. Daher ist die STN-THS heute Methode der Wahl bei schwerem, medikamentös therapierefraktärem Levodopa-Langzeit-syndrom. Der durch die STN-THS maximal erreichbare Effekt entspricht näherungsweise dem besten medikamentösen On-Zustand im präoperativen Levodopa-Test. Bisher verfügbare Langzeitdaten konnten die Konstanz des Stimulationseffektes über bis zu 5 Jahre nach Elektrodenimplantation nachweisen [36, 53].

Die STN-DBS muss in der Regel bilateral durchgeführt werden [37]. Es ist zu bedenken, dass die notwendige Dosisreduktion von Dopaminergika nach STN-THS zu postoperativen Anpassungsstörungen und Affektstörungen beitragen können, welche häufiger nach STN- als nach GPI-Stimulation auftreten [42, 56]. Diese Befunde legen bei entsprechend prädisponierten Patienten die Wahl des GPI als

günstigeren Stimulationszielpunkt nahe, obwohl zu dieser Frage keine direkt vergleichenden Studien vorliegen.

Wirkprofil VIM-Stimulation

Die THS im VIM-Kerngebiet führt bei bis zu 85% der Patienten zu einer nahezu vollständigen und der Thalamotomie äquivalenten Suppression vieler Tremorformen der kontralateralen Extremitäten [4, 29], wobei die THS mittlerweile aufgrund deutlich geringerer Nebenwirkungen als überlegene Intervention angesehen wird [48]. Bei IPS wird lediglich der Parkinson-Tremor durch die VIM-THS supprimiert, die anderen Kardinalsymptome bleiben weitgehend unbeeinflusst. Daher besteht die wesentliche Indikation für eine VIM-THS bei älteren, eindeutig tremordominanten IPS-Patienten, welche keine wesentliche Einschränkung durch akinetisch-rigide Symptome erfahren und unter einem hochgradig behindernden, medikamentös therapierefraktären Tremor leiden. Während Lebensqualitätsskalen eine Besserung unter VIM-THS erbrachten [18], blieb die UPDRS-II-Skala („activities of daily living“) in der Regel unverändert [28, 40, 48].

Die VIM-THS kann entsprechend der klinischen Symptomatik wahlweise als einseitiger Eingriff kontralateral zu der vom Tremor hauptsächlich betroffenen Körperseite oder als bilaterale Operation erfolgen. Trotz vergleichbarer Tremorwirksamkeit von VIM- und STN-THS ist zu bedenken, dass die Tremorsuppression unter STN-THS mitunter erst mit einer erheblichen Latenz eintritt und häufig eine aufwendige postoperative Anpassung der Stimulationsparameter erfordert. In dieser Hinsicht ermöglicht die VIM-THS eine raschere und in der Regel unkompliziertere Einstellung der Patienten. Daneben ist eine unilaterale VIM-THS zur Therapie lediglich der von der Symptomatik hauptsächlich betroffenen Körperseite möglich, welche bei STN-Stimulation aufgrund postoperativer Anpassungsprobleme von Stimulation und Medikation im Allgemeinen nicht in Frage kommt. Der einseitige Eingriff ist aufgrund kürzerer Operationszeiten und geringerer Komplikations- und Nebenwirkungsraten gerade bei älteren Patienten

mit entsprechenden Operationsrisiken von Vorteil.

Wirkprofil GPi-Stimulation

Mehrere Studien konnten den günstigen Effekt der bilateralen GPi-Stimulation auf alle Kardinalsymptome des IPS zeigen. Das wesentliche Charakteristikum der GPi-THS ist die direkte, ausgeprägte Reduktion der Levodopa-assoziierten Dyskinesien um etwa 80% [7, 15, 17, 32, 44, 55]. Die Off-Phasen-gebundenen Symptome werden dagegen um lediglich 20–30% bei unilateraler und 30–50% bei bilateraler Stimulation reduziert. Es liegen bislang keine doppelblinden, randomisierten Studien zum Vergleich der Wirkung von STN- vs. GPi-THS vor. Die derzeit verfügbaren Daten sprechen aber für eine Überlegenheit der STN-THS in Bezug auf die Reduktion der Off-Phasen-Symptomatik [17, 33]. Die wesentliche Indikation für die GPi-THS besteht bei Patienten mit guter Levodopa-Antwort, welche gleichzeitig unter massiven On-Dyskinesien leiden. Nach GPi-THS kann im Einzelfall die Levodopa-Dosis erhöht werden, um eine weitere Reduktion der Off-Phasen-gebundenen Symptome zu erzielen. Eine Reduktion der Medikamente ist im Gegensatz zur STN-THS meistens nicht möglich.

Die GPi-THS wird bei der Mehrzahl der Patienten bilateral implantiert, es gibt aber auch Berichte über erfolgreiche unilaterale Behandlungen [52, 54]. Während eine Wirkabschwächung der GPi-THS im Verlauf auf die Symptome Bradykinese, Tremor, Gangstörung und Freezing beschrieben wurde, persistierte der günstige Effekt auf Levodopa-induzierten Dyskinesien [57]. Die von Wirkverlust betroffenen Patienten können durch einen Wechsel der Stimulationselektroden in den STN eine erneute Verbesserung der Symptomatik erfahren [22, 57]. Die effektive GPi-Stimulation bedarf in der Regel höherer Stimulationsparameter mit daraus resultierend geringerer Lebensdauer der Generatorbatterie [11, 56], so dass eine Überlegenheit der STN-THS aus ökonomischer Sicht besteht. Dieser Effekt wird zusätzlich durch die Kostenreduktion aufgrund der Einsparung von Parkinson-Medikation nach STN-THS verstärkt,

welche bei effektiver GPi-Stimulation in aller Regel nicht möglich ist [7, 17, 56].

Perioperatives Patientenmanagement

Präoperative Phase

In den Tagen unmittelbar vor der THS-Operation sollte das Absetzen der Parkinson-Medikamente neurologisch begleitet werden. Dabei gilt, dass Cabergolin (aufgrund der langen Halbwertszeit) und Lisurid (wegen der thrombozytenaggregationshemmenden Potenz) etwa 10 Tage vor der OP abgesetzt werden sollten, alle anderen Dopaminagonisten etwa 3 bis 4 Tage vorher (Ausnahme: Apomorphin s.c. kann bis zum Morgen der Operation gegeben werden). Das Absetzen der Dopaminagonistherapie kann bereits ambulant erfolgen.

Unretardierte L-Dopa-Präparate können bis zum Vorabend der OP eingenommen werden, danach sollte keine dopaminerge Stimulation mehr erfolgen [46]. Bei VIM-THS-Patienten kann die Parkinson-Medikation bis zum Vorabend der OP unverändert fortgeführt werden. Auf eine anästhesiologische Prämedikation sollte wenn möglich ganz verzichtet werden, da Benzodiazepine und Benzodiazepinagonisten nicht nur die Qualität der intraoperativen Mikroelektrodenableitungen, sondern auch die Kooperation und Ausdauer der Patienten beeinträchtigen können.

Intraoperatives neurologisches Monitoring

Bisher liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Nutzen und Risiko der Mikroelektrodenableitungen (MER) vor. Der Einsatz von Mikroelektrodenableitungen kann zusätzliche Informationen zur individuellen anatomischen Situation im Zielgebiet der THS liefern und die klinische Testung unterstützen. Bei der intraoperativen Teststimulation wird bestimmt, ab welcher Stimulationsintensität die klinische Symptomatik in welchem Ausmaß abnimmt und ab welcher Stromstärke es zu Nebenwirkungen kommt und ob diese reproduzierbar sind (therapeutische Breite). Der Stimulationseffekt wird bezogen auf eine klinische Baseline-

Untersuchung. Dabei ist auf einen möglichen stimulationsunabhängigen Setzeffekt zu achten. Symptome, die patientenabhängig zu prüfen sind, sind Rigor, Tremor, Hypokinese, Dyskinesien, Hypophonie, Dysarthrophonie, Okulomotorik und Reizeffekte der Capsula interna (halbseitige tonische Kontraktionen einzelner Muskelgruppen).

Der optimale Stimulationseffekt sollte dem prächirurgischen L-Dopa-Test entsprechen. Bleibt der klinische THS-Effekt deutlich geringer, sollten weitere Elektrodenlokalisationen getestet werden. Das Gleiche gilt für den Fall von schon bei niedrigen Stimulationsstärken auftretenden unerwünschten Stimulationseffekten. Der ideale endgültige Stimulationsort im STN zeigt ein sehr frühes und quantitativ sehr deutliches Ansprechen v. a. des Rigors und keine oder erst bei hohen Stromstärken auftretende unerwünschte Stimulationseffekte (große therapeutische Breite).

Postoperative Phase

Unmittelbar postoperativ kann die Einnahme eines schnell wirksamen L-Dopa-Präparates erfolgen. In den folgenden Tagen sollte bis zur definitiven Basiseinstellung des Schrittmachers die Behandlung mit einem nicht retardierten L-Dopa-Präparat erfolgen [12]. Die Tagesdosis und Verteilung ist abhängig von der präoperativen L-Dopa-Äquivalenzdosis und dem Ausmaß des Setzeffektes und muss für jeden Patienten individuell gewählt werden.

Die Austestung des optimalen Elektrodenpols für die definitive THS-Einstellung kann sinnvoll erst mit Nachlassen des Setzeffektes erfolgen [12, 35]. Zur Poltestung wird der von Volkmann et al. publizierte Algorithmus empfohlen [58]. Bei fehlendem Stimulationseffekt sollten die Impedanzen der Elektroden kontrolliert werden. Im Regelfall wird über eine monopolare Kathode (negativer Pol) mit dem Schrittmachergehäuse als Anode (positiver Pol) mit einer Pulsbreite von 60 µs und einer Frequenz von 130 Hz [58] stimuliert. Falls erforderlich kann bei unbefriedigendem Stimulationseffekt bzw. unerwünschten Stimulationseffekten davon abgewichen werden und eine bipo-

lare oder bikathodale Stimulation gewählt werden bzw. die Impulsbreite und/oder die Frequenz erhöht werden.

Die Basistestung erfolgt im medikamentösen Off morgens nach mindestens 12-stündiger Medikationkarenz, sie sollte systematisch durchgeführt und sorgfältig als Referenz in der Patientenakte dokumentiert werden. Dabei wird folgendes pragmatisches Vorgehen empfohlen: Bei einer festen Frequenz von 130 Hz und einer festen Impulsbreite von 60 µs wird jeder Kontakt nacheinander monopolar stimuliert, variiert wird nur die Stimulationsamplitude. Begonnen wird mit dem distalen Kontakt. Zunächst wird die Schwelle für das Auftreten des gewünschten klinischen Effektes bestimmt. Richtgröße sollte dabei, bei der STN-Stimulation, aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit der Rigor sein [12], ggf. können auch Tremor und Bradykinese zur Beurteilung herangezogen werden. Bei VIM-Stimulation ist das Zielsymptom einzig der Tremor. Die Stimulationsintensität wird schrittweise erhöht. Treten persistierende unerwünschte Effekte vor einer Verbesserung der klinischen Richtgröße auf, so wird die Testung für diesen Kontakt beendet und der nächste Kontakt ausgewählt. Ansonsten wird nach Dokumentation des Schwellenwertes für die erwünschten klinischen Effekte die Amplitude weiter schrittweise bis 5 V bzw. bis zur Dokumentation des Schwellenwertes für unerwünschte Wirkungen erhöht, um die therapeutische Breite zu definieren [12]. Danach wird mit den übrigen Kontakten ebenso verfahren. Für die chronische Stimulation wird der Kontakt mit dem frühesten Ansprechen der klinischen Symptome und dem spätesten Auftreten von unerwünschten Stimulationswirkungen (größte therapeutische Breite) ausgewählt.

Danach erfolgt direkt postoperativ zunächst eine Stimulation mit einer individuell festzulegenden Amplitude unterhalb der Schwelle für unerwünschte Stimulationswirkungen bei STN-THS. Bei VIM-THS und Tremor kann unmittelbar die für eine suffiziente Tremorsuppression notwendige Stimulationsintensität verwendet werden. Bei VIM-Stimulation beim IPS bleibt die medikamentöse Therapie in aller Regel unverändert. Bei STN-THS

wird eine L-Dopa-Monotherapie in einer Dosis verordnet, die dem Patienten eine befriedigende Beweglichkeit gewährleistet. Im Weiteren wird dann, zunächst bilateral symmetrisch, die Stimulationsintensität täglich oder jeden 2. Tag um 0,2–0,5 V erhöht. Dies sollte ebenfalls morgens oder vormittags erfolgen, um auf ggf. protrahiert eintretende unerwünschte Stimulationswirkungen (z. B. Dyskinesien) reagieren zu können. Die Stimulationsamplitude wird solange erhöht, bis die Patienten phasenweise hyperkinetisch bzw. sehr gut beweglich werden, dann wird die dopaminerge Medikation so reduziert, dass keine wesentlichen Dyskinesien mehr vorhanden sind.

Der Zielwert für die endgültige Stimulationsamplitude muss individuell definiert werden, er kann von unterschiedlichen Kriterien abhängig gemacht werden. Bei Impulsgebern vom Typ Itrel und Soletra sollte eine Amplitude von 3,6 V nicht überschritten werden, da es darüber zu einer deutlichen Reduktion der Lebenszeit der Schrittmacherbatterie kommt. Ergeben sich klinisch deutliche Seitenunterschiede, kann die Amplitude nur für die schlechter bewegliche Körperhälfte erhöht werden.

Fazit

Ist eine vorerst befriedigende Schrittmachereinstellung gefunden, kann es im Langzeitverlauf bei geeigneten Patienten sinnvoll sein, die L-Dopa-Therapie zugunsten eines erneut einzuführenden Dopaminagonisten weiter zu reduzieren. In die Weiterbehandlung des THS-Patienten sollte eine Spezialambulanz für tiefe Hirnstimulation eingebunden sein.

Korrespondenzadresse

Dr. M. Lange
Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie,
Universitätsklinikum
Franz-Josef-Straße 11, 93053 Regensburg
Max.Lange@klinik.uni-regensburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Alegret M, Junque C, Valldeoriola F et al (2001) Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58:1223–1227
- Ardouin C, Pillon B, Peiffer E et al (1999) Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 46:217–223
- Benabid AL, Pollak P, Gervason C et al (1991) Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 337:403–406
- Benabid AL, Pollak P, Gao D et al (1996) Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 84:203–214
- Benabid AL, Koudis A, Benazzouz A et al (2000) Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Arch Med Res* 31:282–289
- Berney A, Vingerhoets F, Perrin A et al (2002) Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 59:1427–1429
- Burchiel KJ, Anderson VC, Favre J, Hammerstad JP (1999) Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 45:1375–1382
- Burkhard PR, Vingerhoets FJ, Berney A et al (2004) Suicide after successful deep brain stimulation for movement disorders. *Neurology* 63:2170–2172
- Charles PD, Van Blercom N, Krack P et al (2002) Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 59:932–934
- Defer GL, Widner H, Marie RM et al (1999) Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 14:572–584
- Deuschl G, Fogel W, Hahne M et al (2002) Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *J Neurol* 249 [Suppl 3]:36–39
- Deuschl G, Herzog J, Kleiner-Fisman G et al (2006) Deep brain stimulation: postoperative issues. *Mov Disord* 21 [Suppl 14]:219–237
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P et al (2006) A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 355:896–908
- Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P et al (2001) Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* 248:603–611
- Durif F, Lemaire JJ, Debilly B, Dordain G (2002) Long-term follow-up of globus pallidus chronic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:803–807
- Goetz CG, Stebbins GT, Shale HM et al (1994) Utility of an objective dyskinesia rating scale for Parkinson's disease: inter- and intrarater reliability assessment. *Mov Disord* 9:390–394
- Group TD-BSFpDS (2001) Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 345:956–963
- Hariz GM, Bergenheim AT, Hariz MI, Lindberg M (1998) Assessment of ability/disability in patients treated with chronic thalamic stimulation for tremor. *Mov Disord* 13:78–83
- Herzog J, Reiff J, Krack P et al (2003) Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:1382–1384

20. Herzog J, Volkmann J, Krack P et al (2003) Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 18:1332–1337
21. Herzog J, Weiss PH, Assmus A et al (2006) Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain* 129:3366–3375
22. Houeto JL, Bejjani PB, Damier P et al (2000) Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD. *Neurology* 55:728–730
23. Houeto JL, Damier P, Bejjani PB et al (2000) Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 57:461–465
24. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L et al (2002) Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 72:701–707
25. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55:181–184
26. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ (2001) What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study 1992. *Neurology* 57:34–38
27. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN et al (2006) Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 21 [Suppl 14]:290–304
28. Koller W, Pahwa R, Busenbark K et al (1997) High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 42:292–299
29. Koller WC, Pahwa PR, Lyons KE, Wilkinson SB (2000) Deep brain stimulation of the Vim nucleus of the thalamus for the treatment of tremor. *Neurology* 55:29–33
30. Krack P, Pollak P, Limousin P et al (1997) Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 350:1675
31. Krack P, Benazzouz A, Pollak P et al (1998) Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 13:907–914
32. Krack P, Pollak P, Limousin P et al (1998) Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 43:180–192
33. Krack P, Pollak P, Limousin P et al (1998) Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 121(Pt 3):451–457
34. Krack P, Pollak P, Limousin P et al (1999) From off-period dystonia to peak-dose chorea. The clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 122 (Pt 6):1133–1146
35. Krack P, Fraix V, Mendes A et al (2002) Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 17 [Suppl 3]:188–197
36. Krack P, Batir A, Van Blercom N et al (2003) Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 349:1925–1934
37. Kumar R, Lozano AM, Sime E et al (1999) Comparative effects of unilateral and bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 53:561–566
38. Lang AE, Houeto JL, Krack P et al (2006) Deep brain stimulation: preoperative issues. *Mov Disord* 21 [Suppl 14]:171–196
39. Limousin P, Krack P, Pollak P et al (1998) Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 339:1105–1111
40. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M (1999) Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:289–296
41. Merello M (1999) Subthalamic stimulation contralateral to a previous pallidotomy: an erroneous indication? *Mov Disord* 14:890
42. Okun MS, Green J, Saben R et al (2003) Mood changes with deep brain stimulation of STN and GPI: results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1584–1586
43. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K et al (1998) Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 51:1063–1069
44. Pahwa R, Wilkinson S, Smith D et al (1997) High-frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 49:249–253
45. Pillon B, Ardouin C, Damier P et al (2000) Neuropsychological changes between „off“ and „on“ STN or GPI stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 55:411–418
46. Rezaei AR, Kopell BH, Gross RE et al (2006) Deep brain stimulation for Parkinson's disease: surgical issues. *Mov Disord* 21 [Suppl 14]:197–218
47. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R et al (2000) Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123(Pt 10):2091–2108
48. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM et al (2000) A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 342:461–468
49. Seif C, Herzog J, van der Horst C et al (2004) Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol* 55:118–120
50. Su PC, Tseng HM (2001) Gait freezing and falling related to subthalamic stimulation in patients with a previous pallidotomy. *Mov Disord* 16:376–377
51. Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM et al (2000) Neuropsychological outcome of GPI pallidotomy and GPI or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 42:324–347
52. Troster AI, Fields JA, Wilkinson SB et al (1997) Unilateral pallidal stimulation for Parkinson's disease: neurobehavioral functioning before and 3 months after electrode implantation. *Neurology* 49:1078–1083
53. Valldeoriola F, Pilleri M, Tolosa E et al (2002) Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov Disord* 17:125–132
54. Vingerhoets G, Lannoo E, van der Linden C et al (1999) Changes in quality of life following unilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *J Psychosom Res* 46:247–255
55. Volkmann J, Sturm V, Weiss P et al (1998) Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 44:953–961
56. Volkmann J, Allert N, Voges J et al (2001) Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 56:548–551
57. Volkmann J, Allert N, Voges J et al (2004) Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 55:871–875
58. Volkmann J, Moro E, Pahwa R (2006) Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 21 [Suppl 14]:284–289
59. Voon V, Moro E, Saint-Cyr JA et al (2005) Psychiatric symptoms following surgery for Parkinson's disease with an emphasis on subthalamic stimulation. *Adv Neurol* 96:130–147
60. Voon V, Krack P, Lang AE et al (2008) A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain* 131:2720–2728
61. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S et al (2002) Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 125:575–583
62. Wojtecki L, Timmermann L, Jorgens S et al (2006) Frequency-dependent reciprocal modulation of verbal fluency and motor functions in subthalamic deep brain stimulation. *Arch Neurol* 63:1273–1276
63. Voges J, Hilken R, Bötzel K et al (2007) Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain stimulation. *Mov Disord* 22:1486–1489