

Εν τω βάθει ηλεκτρισμός εγκεφάλου (DBS) στην νόσο Πάρκινσον Μέρος 1^ο Εισαγωγή και Προεγχειρητικά δεδομένα

**Έλλη Μαρκάκη, Ζηνοβία Κεφαλοπούλου, Ιωάννης Ελλούλ,
Κωνσταντίνος Κωνσταντογιάννης**

**Νευρολογική και Νευροχειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Πατρών**

Η ιδιοπαθής νόσος του Πάρκινσον είναι μία βραδεία, προοδευτικά εξελισσόμενη εκφυλιστική νόσος των βασικών γαγγλίων. Κύρια συμπτώματά της είναι η δυσκαμψία, η βραδυκινησία και ο τρόμος ηρεμίας που συχνά συνοδεύονται και από άλλες κινητικές διαταραχές, όπως η συρόμενη βάδιση, η ακινησία, η απώλεια αντανακλαστικών στάσεων και η καμπτική στάση του κορμού. Ως αίτιο της νόσου θεωρείται η προοδευτική εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στη μέλαινα ουσία, που παράγει την απαραίτητη ντοπαμίνη για την ρύθμιση της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων. Απαιτείται 60-70% εκφύλιση των νευρώνων αυτών ώστε να εμφανιστεί η νόσος.

Από την ιδιοπαθή νόσο του Πάρκινσον πάσχουν περίπου 4.000.000 άτομα στον κόσμο. Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι υπάρχουν 1.000.000 ασθενείς με νόσο Πάρκινσον, ενώ καταγράφονται 60.000 νέες περιπτώσεις κατ' έτος. Επειδή ο μέσος όρος ζωής αυξάνεται, υπολογίζεται ότι η συχνότητα της νόσου θα αυξηθεί 4 φορές έως το 2040. Η μέση ηλικία εμφάνισης του προβλήματος είναι τα 60 έτη.^{1,2}

Ο εν τω βάθει ηλεκτρικός εγκεφαλικός ερεθισμός αποτελεί μία ταχύτατα αναπτυσσόμενη χειρουργική τεχνική για τη συμπτωματική θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον (αλλά και άλλων κινητικών παθήσεων όπως της δυστονίας και του ιδιοπαθούς τρόμου) και βασίζεται στον ερεθισμό συγκεκριμένων πυρήνων του εγκεφάλου με υψηλής συχνότητας ηλεκτρικά ερεθίσματα.

Ιστορική ανασκόπηση

Η ενασχόληση των νευροχειρουργών με την νόσο του Πάρκινσον άρχισε το 1912 με τον Γάλλο Leriche ο οποίος πραγματοποιούσε διατομή των οπισθίων αυχενικών ριζών με σκοπό την βελτίωση του τρόμου σε παρκινσονικούς ασθενείς.³ Δύο δεκαετίες αργότερα οι Bucy και Buchanan εστίασαν το ενδιαφέρον τους στον κινητικό φλοιό, και η πρακτική τους ήταν να αφαιρούν μέρος του κινητικού φλοιού

του εγκεφάλου σε ασθενείς με ν.Πάρκινσον, αθέτωση, ή άλλο είδος τρόμου.⁴ Ο ρόλος των βασικών γαγγλίων στη παθογένεια της ν. Πάρκινσον εδραιώθηκε μετά το 1940, οπότε έγιναν οι πρώτες προσπάθειες χειρουργικής προσπέλασης στην περιοχή των βασικών γαγγλίων.⁵ Την ίδια εποχή ο Narabayashi παρουσίασε περιπτώσεις ασθενών με αρκετά καλά αποτελέσματα μετά απο στερεοτακτική ένεση προκαΐνης στην ωχρά σφαίρα ⁶, και το 1952 ο Mundinger πραγματοποίησε τις πρώτες επιτυχημένες στερεοτακτικές επεμβάσεις θαλαμοτομής σε ασθενείς με ν. Πάρκινσον.⁷ Τα επόμενα έτη αρκετοί ασθενείς με ν. Πάρκινσον και με κυρίαρχο σύμπτωμα τον τρόμο θεραπεύτηκαν μετά απο στερεοτακτικές επεμβάσεις με στόχο την δημιουργία βλάβης-θερμοτομής στην περιοχή της ωχράς σφαίρας ή διαφόρων πυρήνων του θαλάμου.^{8,9,10} Στο διάστημα αυτό ο Albe-Fessard (το 1963) περιέγραψε την χρήση εγκεφαλικών μικροηλεκτροδίων κατά την διάρκεια θαλαμοτομής και ανέδειξε τον ενδιάμεσο κοιλιακό πυρήνα του θαλάμου (Vim) σαν κύριο στόχο στην θαλαμοτομή για καταστολή του τρόμου.¹¹ Με την εισαγωγή στην κυκλοφορία της L-dopa το 1968, οι επεμβάσεις αυτές εγκαταλείφθηκαν σχετικά γρήγορα. Αναγέννηση του ενδιαφέροντος για τις επεμβάσεις αυτές παρουσιάστηκε μετά την δημοσίευση από τους Laitinen και Hariz (1992) των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με ν. Πάρκινσον, με ακριβή στόχο αυτή την φορά την οπίσθια-κοιλιακή περιοχή της ωχράς σφαίρας.¹² Έκτοτε μεγάλος αριθμός ασθενών υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση με θεαματικά αποτελέσματα.¹³⁻¹⁵ Καθορίστηκε δε σταδιακά η ωχροτομή σαν κύρια επέμβαση για την βελτίωση της βραδυκινησίας και των δυσκινησιών (που προκαλούνται απο την L-dopa) καθώς και η θαλαμοτομή για την βελτίωση του τρόμου. Πειραματικά δεδομένα ανέδειξαν επίσης (1990) την καθοριστική σημασία του υποθαλάμιου πυρήνα (STN) στην ρύθμιση της λειτουργίας των βασικών γαγγλίων και αρχικά η DeLong παρουσίασε επιτυχή αποτελέσματα της θερμοτομής του υποθαλάμιου πυρήνα σε πειραματόζωα.¹⁶

Η επανάσταση στα αποτελέσματα της χειρουργικής της ν. Πάρκινσον έγινε στην δεκαετία του '90, με την εισαγωγή της Μαγνητικής τομογραφίας και τη βελτίωση της τεχνολογίας των βηματοδοτών.

Τρόπος δράσης

Ο εν τω βάθει ηλεκτρικός εγκεφαλικός ερεθισμός (Deep Brain Stimulation) βασίζεται στην τοποθέτηση με στερεοτακτική μέθοδο και τοπική μόνο αναισθησία, ενός ηλεκτροδίου σε κάποιον πυρήνα του εγκεφάλου. Μέσω αυτού του ηλεκτροδίου διοχετεύεται συνεχώς στον πυρήνα ηλεκτρικό ρεύμα με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (συχνότητα, ένταση, εύρος) που προέρχεται από ένα συσσωρευτή που τοποθετείται στο πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα.

Ο ακριβής τρόπος δράσης του ηλεκτρικού αυτού ερεθίσματος παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστος. Η πιο αποδεκτή από τις θεωρίες που έχουν διατυπωθεί μέχρι τώρα, υποστηρίζει ότι η δράση της μεθόδου ασκείται μέσω νευρωνικής αναστολής. Αν και γίνεται λοιπόν λόγος για ηλεκτρικό “ερεθισμό”, στην ουσία με το ρεύμα

δεν γίνεται διέγερση, αλλά αναστολή της λειτουργίας κάποιων εγκεφαλικών πυρήνων. Γνωρίζουμε σήμερα ότι στη νόσο του Πάρκινσον αλλά και στις άλλες κινητικές διαταραχές, η λειτουργία των βασικών γαγγλίων είναι διαταραγμένη. Υπάρχουν δηλαδή πυρήνες που υπερλειτουργούν, όπως ο υποθαλάμιος πυρήνας (STN) και η ωχρά σφαίρα (GPi). Σκοπός της εφαρμογής του ηλεκτρικού ρεύματος είναι η τροποποίηση των νευρωνικών αυτών κυκλωμάτων που υπερλειτουργούν. Στη χρόνια διέγερση του υποθαλάμιου πυρήνα, πιθανολογείται ότι η δράση ασκείται μέσω νευρωνικής καταστολής του πυρήνα (decrease of neuronal activity ή και depolarization block). Στην περίπτωση της χρόνιας διέγερσης του θαλάμου, πιθανώς διακόπτεται το κύκλωμα που προκαλεί τον τρόμο (jamming of the feedback loop), ενώ στη διέγερση της ωχράς σφαίρας πιθανολογείται η δράση μέσω ορθο- και αντίδρομου ερεθισμού των προσαγωγών αξόνων ή και ερεθισμός των απαγωγών αξόνων (activation of inhibitory structures).

Κριτήρια επιλογής ασθενών

Η επιλογή του κατάλληλου ασθενούς απαιτεί συνεργασία του νευρολόγου, του νευροχειρουργού, του νευροψυχολόγου και του ψυχιάτρου. Ο νευρολόγος αρχικά είναι υπεύθυνος για να προτείνει έναν ασθενή ως υποψήφιο για χειρουργική θεραπεία. Ουσιαστικά ο νευρολόγος καθορίζει την αναγκαιότητα μιας επέμβασης υποδεικνύοντας την σωστή διάγνωση και εξαντλώντας τα όρια της φαρμακευτικής αγωγής. Στην συνέχεια ο νευροψυχολόγος και ο ψυχίατρος θα πρέπει να αποκλείσουν τους ασθενείς που παρουσιάζουν άνοια ή ψυχική νόσο. Τέλος, ο νευροχειρουργός θα πάρει την ευθύνη και θα αποφασίσει αν η επέμβαση είναι εφικτή και θα καθορίσει τον τύπο της χειρουργικής επέμβασης. Τα απαραίτητα λοιπόν κριτήρια επιλογής των ασθενών για Deep Brain Stimulation είναι τα εξής:

1. Διάγνωση ιδιοπαθούς νόσου Πάρκινσον

Η σωστή διάγνωση είναι πολύ σημαντική, δεδομένου ότι ο εν τω βάθει ηλεκτρικός εγκεφαλικός ερεθισμός (DBS) δεν είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία των άλλων ακινητικών συνδρόμων, όπως η ατροφία πολλαπλών συστημάτων και η υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, το ποσοστό λανθασμένων διαγνώσεων κυμαίνεται μεταξύ 8% και 25%.

2. Διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από 5 χρόνια

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο CAPSIT-PD¹⁷ οι ασθενείς με νόσο του Parkinson θα πρέπει να παρουσιάζουν μία διάρκεια νόσου 5 ετών τουλάχιστον, ώστε να μπορούν να είναι υποψήφιοι για DBS. Αυτό είναι απαραίτητο ώστε να αποφευχθούν περιπτώσεις Parkinson plus συνδρόμων που αρχικά μόνο απαντούν στη θεραπεία με L-dopa και τα οποία, όπως προαναφέρθηκε, δεν απαντούν στη θεραπεία με DBS.

Η μέση διάρκεια νόσου των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτή την επέμβαση είναι μεταξύ 12 και 15 ετών.^{18,19} Σε αυτό το στάδιο η βαρύτητα της νόσου έχει ήδη

προκαλέσει σημαντική κοινωνική και ψυχολογική ανικανότητα (διακοπή κοινωνικών και επαγγελματικών δραστηριοτήτων, κακή οικογενειακή και συναισθηματική προσαρμογή, οικονομικά προβλήματα). Από κλινικές μελέτες που έγιναν^{20,21,22}, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή εκείνοι με μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, είναι αυτοί που επωφελούνται λιγότερο από αυτή την τεχνική και μπορεί να παρουσιάσουν μετεγχειρητικά μικρή κοινωνική και συναισθηματική προσαρμογή.²³ Αντιθέτως, όταν οι ασθενείς με έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία υποβάλλονται σε αυτή την επέμβαση πριν η κινητική τους κατάσταση παρουσιάσει μεγάλη επιδείνωση, η κοινωνική και επαγγελματική τους δραστηριότητα μπορεί να ανακτηθεί αποτελεσματικά μέσα σε 3 μήνες από την επέμβαση.²⁴ Είναι λοιπόν δελεαστική η πραγματοποίηση της επέμβασης νωρίτερα στην πορεία της νόσου, με την ελπίδα της πρόληψης ή καθυστέρησης της κινητικής, κοινωνικής και ψυχολογικής ανικανότητας.

3. Σοβαρά κινητικά προβλήματα

Οι υποψήφιοι για DBS ασθενείς πρέπει να παρουσιάζουν σημαντικά κινητικά προβλήματα, όπως μεγάλη δυσκαμψία, τρόμο, βραδυκίνησια, δυστονία σε κατάσταση off, υπερκίνησιες σε κατάσταση on.

Πιο αναλυτικά: σε μία σειρά ασθενών που παρουσίαζαν τον έντονο τρόμο σαν κύριο σύμπτωμά τους, το STN DBS βελτίωσε τη σοβαρότητα του τρόμου κατά 80%. Όσο για τη δυστονία σε κατάσταση off, μειώνεται επίσης σημαντικά. Σε μία μελέτη μεγάλης διάρκειας, το ποσοστό των ασθενών με δυστονία σε off κατάσταση μειώθηκε από 71% πριν την επέμβαση, στο 19% σε απόσταση 1 χρόνου, και στο 33% μετά από 5 χρόνια.²⁵ Μια άλλη μελέτη έδειξε μείωση της δυστονίας κατά 90%, και 66% μείωση της έντασης του συνοδού πόνου. Ο ιδανικός λοιπόν υποψήφιος για αυτή τη χειρουργική επέμβαση παρουσιάζει μεγάλο βαθμό ανικανότητας σε off κατάσταση.

Ο ασθενής θα πρέπει δηλαδή, στην καλύτερη περίπτωση (στάδιο 2), να παρουσιάζει τουλάχιστον μέτρια βαρύτητα της νόσου χωρίς διαταραχή της ισορροπίας, και στη χειρότερη περίπτωση (στάδιο 4), να παρουσιάζει βαριά ανικανότητα, αλλά να είναι ακόμη σε θέση να περπατήσει ή να σταθεί όρθιος χωρίς βοήθεια, σε κατάσταση on.

4. Καλή ανταπόκριση του ασθενούς στη L-dopa (θετικό L-dopa test)

Ο ασθενής εξετάζεται και βαθμολογείται με βάση το κινητικό μέρος (μέρος III) της κλίμακας UPDRS, πρώτα σε κατάσταση off (μετά από 12ωρη στέρηση φαρμάκων) και στη συνέχεια σε κατάσταση on (μετά από χορήγηση μεγάλης δόσης L-dopa). Για να είναι θετικό το L-dopa test, θα πρέπει η βελτίωση του σκορ στο δεύτερο τεστ να είναι μεγαλύτερη του 30%.

Πιο συγκεκριμένα, η επιλογή των ασθενών μπορεί να βασιστεί στο III μέρος της κλίμακας UPDRS ή σε μεμονωμένα μέρη αυτής, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα ενός συμπτώματος σε κατάσταση off, τη σχετική ανικανότητα και την απάντηση στη L-dopa. Ο μέσος όρος των σκορ που έχουν καταγραφεί

προεγχειρητικά σε off κατάσταση είναι, τις περισσότερες φορές, μεγαλύτερος του 50/108^{26-29,18,30-33,34-45}, ενώ σε on κατάσταση είναι συνήθως μικρότερο του 20/108^{26,27,46-49,35,38,39}. Με βάση τις δημοσιευμένες μελέτες που αναφέρονται παραπάνω, η μέση ποσοστιαία βελτίωση στο κινητικό μέρος της UPDRS στο L-dopa test κυμαίνεται μεταξύ του 40% και 70%.

Η ανταπόκριση του ασθενούς στη L-dopa αποτελεί τον κύριο προγνωστικό παράγοντα της αποτελεσματικότητας του DBS^{28,20,22,50}. Έτσι λοιπόν, η αποτελεσματικότητα θα είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς με υψηλά σκορ σε off κατάσταση και χαμηλά σκορ σε on κατάσταση. Για παράδειγμα, ένας ασθενής με λιγότερο βαριά νόσο και πολύ καλή ανταπόκριση στη L-dopa (π.χ. off: 35/108, on: 5/108, 86% βελτίωση) θα έχει καλύτερο αποτέλεσμα από έναν ασθενή με πιο βαριά νόσο και τον ίδιο βαθμό ανταπόκρισης στη L-dopa (π.χ. off: 65/105, on: 35/105, 46% βελτίωση). Με άλλα λόγια, το καλύτερο on του ασθενούς μπορεί να είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για το λειτουργικό αποτέλεσμα της επέμβασης, από ότι το αριθμητικό μέγεθος της ανταπόκρισης.

Ο ιδανικός λοιπόν υποψήφιος για αυτή τη χειρουργική επέμβαση, παρουσιάζει μεγάλο βαθμό ανικανότητας σε off κατάσταση, ενώ σε on κατάσταση είναι πλήρως ανεξάρτητος. Σαν όριο του UPDRS σκορ μπορεί να τεθεί μια βαθμολογία γύρω στο 30/108 και για τις δύο καταστάσεις off και on. Ασθενείς λοιπόν με σκορ μικρότερο του 30/108 σε off δεν θεωρούνται να είναι σε αρκετά βαριά κατάσταση ώστε να υποβληθούν σε μια επεμβατική θεραπεία όπως το DBS, ενώ ασθενείς με σκορ μεγαλύτερο του 30/108 σε on κατάσταση, μπορεί να θεωρηθεί ότι βρίσκονται σε υπερβολικά βαριά κατάσταση γι' αυτή την επέμβαση. Είναι λοιπόν πολύ σημαντικό το να αξιολογούνται τα σκορ και στις δύο καταστάσεις off και on, αλλά και το να λαμβάνεται υπ' όψην όχι μόνο το μέγεθος της κινητικής ανταπόκρισης, αλλά και η ποιότητα της κινητικής κατάστασης του ασθενούς σε on.

5. Μειωμένη αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής

Θα πρέπει να έχουν ήδη εξαντληθεί όλες οι δυνατές προσπάθειες θεραπείας, με όλα τα προτεινόμενα σχήματα φαρμάκων πριν το DBS.

Οι περισσότερες, αλλά όχι όλες οι μελέτες, διευκρινίζουν τη θεραπευτική αγωγή των ασθενών πριν τη χειρουργική επέμβαση^{25-28,77,29,18,57,46,52,53-57,31,19,58,32,48,37,40,41,43,45,59-61,62-76}. Παγκοσμίως χρησιμοποιείται η L-dopa σε συνδυασμό με αγωνιστές της ντοπαμίνης και άλλα αντιπαρκινσονικά φάρμακα. Δεν υπάρχουν κατάλληλα στοιχεία ώστε να μπορέσει να κατοχυρωθεί ένας ελάχιστος αριθμός φαρμακευτικών σχημάτων που θα πρέπει να δοκιμαστούν πριν τη χειρουργική επέμβαση. Οι περισσότερες μελέτες συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με μη ικανοποιητική ανταπόκριση στη βέλτιστη αγωγή, αλλά κανείς δεν δίνει έναν ακριβή ορισμό του τι σημαίνει βέλτιστη θεραπευτική αγωγή.^{25-28,77-79,29,18,57,80,46,81,20,82,53,47,54-56,30,31,83,19,58,32,84,85,48,34,37,40-43,45,61,86,64,68,70,72-74,87,88}

Ομοίως, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αφορούν στον αριθμό των αγωνιστών που πρέπει να χρησιμοποιηθούν πριν τη χειρουργική επέμβαση. Μία πρόσφατη βασισμένη σε ενδείξεις ανασκόπηση απέτυχε στο να εντοπίσει κάποια μελέτη που να συγκρίνει το DBS με μια συγκεκριμένη

φαρμακευτική ρύθμιση ή επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της αλλαγής σε θεραπεία με μεγάλες δόσεις ντοπαμινεργικών αγωνιστών ή σε έγχυση απομορφίνης

89

Η προεγχειρητική θεραπεία με L-dopa που αποδεικνύει την ανταπόκριση του ασθενούς σε αυτή, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για το DBS. Σε καμία μελέτη δεν έγινε απόπειρα να συσχετιστεί η μετεγχειρητική έκβαση της κατάστασης του ασθενούς με τα προεγχειρητικά φαρμακευτικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν (διαφορετικοί αγωνιστές ντοπαμίνης, μονοθεραπεία με υψηλές δόσεις κάποιου αγωνιστή, απομορφίνη). Καμία από τις δημοσιευμένες αναφορές δεν έχει καθορίσει κάποια υποχρεωτική φαρμακευτική αγωγή, πέρα από τη θεραπεία με L-dopa, ενώ το θέμα της σχετικής αποτελεσματικότητας και ασφάλειας ανάμεσα στην υποδόρια έγχυση απομορφίνης και στο DBS δεν έχει εξεταστεί ικανοποιητικά.

6. Ηλικία μικρότερη από τα 75 έτη

Σε όλες σχεδόν τις δημοσιευμένες μελέτες, η μέση ηλικία των ασθενών που υποβλήθηκαν σε DBS κυμαίνεται μεταξύ των 40 και 60 ετών, με νεότερο έναν ασθενή 30 ετών και μεγαλύτερο έναν 78χρονο. Κάποιες μελέτες αναφέρουν ως όριο ηλικίας τα 70 και κάποιες άλλες τα 74 χρόνια, ενώ ελάχιστα άρθρα συσχετίζουν την ηλικία με τα αποτελέσματα της επέμβασης^{28,20,52}.

Ο Welter και οι συνεργάτες του²⁸ ξεχώρισαν, στη μελέτη τους, τους ασθενείς ηλικίας >56 ετών από εκείνους με ηλικία <56 ετών. Μετά από follow-up 6 μηνών, η ποσοστιαία βελτίωση των σκορ του δεύτερου σκέλους της κλίμακας UPDRS (Activities of daily living: ADL) και του τρίτου σκέλους αυτής (Motor Examination) ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους νεότερους ασθενείς (71%), από ότι στους μεγαλύτερους (60%). Οι Kleiner-Fisman και οι συνεργάτες τους⁵², χώρισαν τους ασθενείς τους με βάση τη μέση ηλικία τους τη στιγμή του χειρουργείου και την ηλικία τους κατά την έναρξη της ασθένειας. Όμως δεν βρήκαν διαφορές στα σκορ των ADL, Motor Examination ούτε και στο συνολικό σκορ της κλίμακας UPDRS. Ο Charles και οι συνεργάτες του²⁰ εντόπισαν μία σημαντική αντίστροφη σχέση της ηλικίας με τη μετεγχειρητική βελτίωση των κινητικών σκορ της UPDRS και διατύπωσαν την υπόθεση ότι ίσως το μεγαλύτερο όφελος των μικρότερων σε ηλικία ασθενών από το DBS, να οφείλεται σε μια πιο απομονωμένη ντοπαμινεργική βλάβη.

Οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες λοιπόν, δεν παρέχουν επαρκή στοιχεία για τον καθορισμό της επιρροής της ηλικίας στα μετεγχειρητικά αποτελέσματα του DBS. Δεν έχει καθοριστεί κάποιο συγκεκριμένο όριο ηλικίας, αλλά στις περισσότερες μελέτες έχουν αποκλειστεί οι ασθενείς άνω των 75 ετών. Σε αυτούς τους ασθενείς η απόφαση για DBS θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη χειρουργική επέμβαση

1. Δευτεροπαθής Παρκινσονισμός

Ο εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός δεν θα πρέπει να πραγματοποιείται σε ασθενείς με εκφυλιστικές μορφές μη τυπικού Παρκινσονισμού, ούτε σε ασθενείς με

Parkinson plus σύνδρομα, όπως η Ατροφία Πολλαπλών Συστημάτων (MSA) και η Υπερπυρηνική Οφθαλμοπληγία (PSP), γιατί δεν είναι αποτελεσματικός σε αυτές τις περιπτώσεις.

Υπάρχουν ελάχιστες αναφορές σχετικά με την ποιότητα και τη διάρκεια της αποτελεσματικότητας του DBS στον δευτεροπαθή Παρκινσονισμό. Η επέμβαση αυτή πραγματοποιήθηκε σε κάποιους ασθενείς με Παρκινσονισμό, που αργότερα αποδείχθηκε ότι έπασχαν από MSA. Ο ένας από αυτούς τους ασθενείς υποβλήθηκε σε αμφοτερόπλευρη διέγερση της ωχράς σφαίρας (GPI) και παρουσίασε μερική και παροδική βελτίωση. Ένας μικρός αριθμός ασθενών με MSA υποβλήθηκε σε DBS του υποθαλάμιου πυρήνα (STN) και παρουσίασε ελάχιστη ή και καθόλου βελτίωση. Πιο συγκεκριμένα, δύο ασθενείς με ανταποκρινόμενο στη L-dopa MSA, παρουσίασαν ελάχιστο ή μέτριο αλλά μη ικανοποιητικό αποτέλεσμα^{90,91}. Ένα και μοναδικό case report περιγράφει άμεση μετεγχειρητική βελτίωση διάρκειας 18 ημερών, οπότε και επήλθε ο θάνατος του ασθενούς από πνευμονική εμβολή. Ένας ασθενής με αγγειακό παρκινσονισμό μη ανταποκρινόμενο στη L-dopa, δεν παρουσίασε καμία βελτίωση έπειτα από αμφοτερόπλευρο STN DBS⁹². Όπως προαναφέρθηκε, η προεγχειρητική ανταπόκριση στη L-dopa θεωρείται ο καλύτερος προγνωστικός παράγοντας βελτίωσης μετά από STN ή GPI DBS στη νόσο του Πάρκινσον. Αντιθέτως, στην περίπτωση της MSA δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο αν κάτι τέτοιο ισχύει. Σε μία μικρή προοπτική μελέτη που έγινε σε τέσσερις ασθενείς που έπασχαν από MSA χωρίς ανταπόκριση στη L-dopa και υποβλήθηκαν σε DBS, παρατηρήθηκε αρχικά καλή κλινική βελτίωση. Παρά το γεγονός αυτό όμως, υπήρξε προφανής κλινική επιδείνωση τα επόμενα δύο χρόνια. Επιπλέον, δεδομένου ότι η κορμική αστάθεια και οι πτώσεις στο έδαφος τείνουν προοδευτικά να επιδεινωθούν στους ασθενείς με Πάρκινσον που υποβάλλονται σε DBS²⁵, οι ασθενείς με δευτεροπαθή παρκινσονισμό που τυπικά παρουσιάζουν έντονα τα συμπτώματα αυτά, είναι μάλλον αναμενόμενο να μην παρουσιάσουν ουσιαστική βελτίωση. Από ότι γνωρίζουμε, δεν υπάρχουν αναφορές για επεμβάσεις DBS σε ασθενείς με PSP ή άλλου τύπου δευτεροπαθείς παρκινσονισμούς. Η παρουσία δυστονίας σε καταστάσεις δευτεροπαθούς παρκινσονισμού μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για GPI/STN DBS, αν και δεν υπάρχουν μελέτες που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του DBS σε αυτές τις περιπτώσεις.

2. Διαταραχές βάδισης ή ομιλίας ως κυριότερο σύμπτωμα

Τα κλινικά συμπτώματα του παρκινσονισμού που δεν ανταποκρίνονται στη L-dopa, όπως οι διαταραχές της ομιλίας (υποφωνία) και της βάδισης, δεν ανταποκρίνονται ούτε στο DBS και γι' αυτό το λόγο οι ασθενείς αυτοί δεν είναι καλοί υποψήφιοι γι' αυτού του είδους την επέμβαση.

Η πλειοψηφία των άρθρων δεν αναφέρει κινητικά συμπτώματα της ιδιοπαθούς νόσου Πάρκινσον που να μην ανταποκρίνονται στη θεραπεία με DBS. Μόνο μία μελέτη²⁰ έδειξε ότι τα συμπτώματα που δεν βελτιώνονται μετά από χορήγηση μεγάλης δόσης L-dopa είναι πολύ πιθανό να μην βελτιωθούν με αυτή την επέμβαση. Τα κορμικά συμπτώματα που ελάχιστα ανταποκρίνονται στη L-dopa, ιδίως το

περπάτημα, η κορμική αστάθεια και η ακινησία, ελάχιστα ανταποκρίνονται στο DBS^{28,93,57}. Διάφορες μελέτες^{27,31,84,94} αναφέρουν περιορισμένη βελτίωση των διαταραχών της ομιλίας έπειτα από DBS. Δύο επιπλέον μελέτες αναφέρουν ότι ασθενείς με έντονη δυσαρθρία, διαταραχές βάρδισης και γνωστικές διαταραχές, δεν ανταποκρίθηκαν στην υποθαλάμια διέγερση.^{95,96} Μία μελέτη διάρκειας 5 ετών²⁵ έδειξε ότι το περπάτημα, η ακινησία και η βραδυκινησία σε κατάσταση off, αν και βελτιώθηκαν αρχικά, στη συνέχεια επιδεινώθηκαν, παραμένοντας όμως σε καλύτερα επίπεδα από ότι προεγχειρητικά. Αναφέρεται επίσης ότι η ομιλία δεν βελτιώθηκε με τη χειρουργική επέμβαση. Όμως, σε on κατάσταση, όλα αυτά τα συμπτώματα ήταν χειρότερα από ότι 5 χρόνια νωρίτερα.

Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να πούμε ότι οι κινητικές διαταραχές που ανταποκρίνονται στη L-dopa, ανταποκρίνονται καλά και στο DBS. Ενώ εκείνες που δεν βελτιώνονται με τη ντοπαμίνη, συνήθως δεν βελτιώνονται ούτε με τη χειρουργική επέμβαση, με πιθανή εξαίρεση τον τρόπο που συνήθως βελτιώνεται με STN ή Vim DBS.

3. Συνοσηρότητα

Δεν υπάρχουν επίσημες συστηματικές μελέτες που να συσχετίζουν το μη ικανοποιητικό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα και/ή τις διεγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές με την προεγχειρητική συνοσηρότητα. Παρά την έλλειψη αυτή όμως, οι σοβαρές συστηματικές ασθένειες θα πρέπει να θεωρούνται κριτήρια αποκλεισμού για το DBS. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι σοβαρές καρδιακές ασθένειες, οι καρδιακές ασθένειες που απαιτούν βηματοδότηση κατ'επίκληση, οι ενεργές μολύνσεις, η μεγάλη υποφλοιική αρτηριοσκληρωτική εγκεφαλοπάθεια, η κακοήθεια με πολύ μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης και όλες οι υπόλοιπες σοβαρές νευρολογικές και παθολογικές ασθένειες που θα μπορούσαν σοβαρά να επηρεάσουν τα αποτελέσματα του DBS ή να μεγεθύνουν το εγχειρητικό ρίσκο. Από την άλλη μεριά, δεν υπάρχουν αποδείξεις για το ότι ασθενείς κατάλληλοι για DBS με βάση τα χαρακτηριστικά του Πάρκινσον τους, θα έπρεπε να αποκλειστούν εξαιτίας σταθεροποιημένων συστηματικών ασθενειών.

Σχεδόν όλες οι μελέτες έχουν αποκλείσει ασθενείς με σοβαρές παθολογικές ασθένειες^{78,18,57,30,31,53-57,47,82,83,97-100}. Καμία μελέτη δεν παρέχει στοιχεία σχετικά με τη σχέση συνήθων ασθενειών όπως η υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η εγκεφαλική αγγειοπάθεια ή ο σακχαρώδης διαβήτης, με τα αποτελέσματα ή τις επιπλοκές κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

4. Παρουσία ατροφίας του εγκεφαλικού φλοιού στην προεγχειρητική MRI

Στους υποψήφιους για DBS ασθενείς, ο προεγχειρητικός απεικονιστικός έλεγχος με MRI είναι απαραίτητος και έχει ως σκοπό να αποκλείσει την ύπαρξη σημαντικής ατροφίας του εγκεφαλικού φλοιού, την ύπαρξη υδροκεφάλου, καθώς επίσης την παρουσία ανατομικών χαρακτηριστικών του δευτεροπαθούς παρκινσονισμού (cross sign, penguin sign, ατροφία ή αλλοιώσεις στο κέλυφος) αλλά

και οποιαδήποτε άλλη ανατομική ανωμαλία που θα μπορούσε να αποτελέσει παράγοντα αποκλεισμού της χειρουργικής επέμβασης.

Ελάχιστα στοιχεία υπάρχουν σχετικά με τον αποκλεισμό του DBS με βάση τον προεγχειρητικό απεικονιστικό έλεγχο. Σε διάφορα άρθρα υποστηρίζεται ότι οποιοδήποτε μη φυσιολογικό εύρημα στην MRI, θεωρείται κριτήριο αποκλεισμού για τη χειρουργική επέμβαση.^{27,54,19,58} Την ίδια άποψη υποστηρίζει και ο Landi με τους συνεργάτες του⁹³, με εξαίρεση όμως την ύπαρξη μικρής ατροφίας. Ο Lohrer και οι συνεργάτες του, όπως επίσης οι Martinez-Martin και οι συνεργάτες τους¹⁴ απέκλεισαν ασθενείς που παρουσίαζαν μεγάλη ατροφία, ενώ ο Welter και οι συνεργάτες του²⁸ απέκλεισαν ασθενείς με σοβαρή ατροφία, λευκοεγκεφαλοπάθεια ή πολλαπλά έμφρακτα. Τέλος, ο Broggi και οι συνεργάτες του²⁹ συμπεριέλαβαν πέντε ασθενείς με μέτρια ατροφία, τρεις με αλλοιώσεις της λευκής ουσίας και έναν ασθενή που παρουσίαζε ένα μικρό μετωπιαίο μηνιγγίωμα. Οι τρεις ασθενείς με τις αλλοιώσεις στη λευκή ουσία (εγκεφαλική αγγειοπάθεια) δεν παρουσίασαν ικανοποιητικό μετεγχειρητικό αποτέλεσμα, ενθαρρύνοντας έτσι τους συγγραφείς να υποστηρίξουν ότι αυτές οι αλλοιώσεις θα πρέπει να αποτελέσουν κριτήριο αποκλεισμού. Πέρα από αυτές τις αναφορές, δεν υπάρχουν άλλα διαθέσιμα στοιχεία για την εύρεση άλλων χαρακτηριστικών ευρημάτων στον απεικονιστικό έλεγχο που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες της αποτελεσματικότητας του DBS.

Οι λειτουργικές απεικονιστικές μελέτες με 18-F-dopa ή με PET DA-transporter SPECT ίσως είναι χρήσιμες για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της νόσου του Πάρκινσον, αλλά δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε καμία μελέτη ως μέσο πρόγνωσης της αποτελεσματικότητας του DBS.

5. Ιστορικό άνοιας ή κατάθλιψης ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή.

Η άνοια πρέπει να θεωρείται σημαντικό κριτήριο αποκλεισμού από τη χειρουργική επέμβαση (παρά την έλλειψη που υπάρχει σε μελέτες που να εξετάζουν ειδικά το ρόλο της προεγχειρητικής άνοιας), διότι είναι πιθανή η περαιτέρω επιδείνωσή της, πράγμα που θα μπορούσε να οδηγήσει σε απώλεια της ανεξαρτησίας και σε λειτουργική ανικανότητα, παρά τη βελτίωση της κινητικότητας του ασθενούς.

Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ελάχιστες γνωστικές αλλαγές μετεγχειρητικά^{102,103} και μόνο ένας μικρός αριθμός μελετών έδειξε πιο σημαντικές γνωστικές αλλαγές^{21,95}. Η γενίκευση αυτών των ευρημάτων είναι περιορισμένη, καθώς πολλές μελέτες απέκλεισαν ασθενείς πάνω από κάποια ηλικία (συνήθως 70 ετών) ή ασθενείς με άνοια. Πολλές μελέτες απέκλεισαν ασθενείς με “σημαντικές” γνωστικές διαταραχές, χωρίς να δίνουν έναν ικανοποιητικό ορισμό των κριτηρίων αποκλεισμού. Παρά την έλλειψη ξεκάθαρων στοιχείων, υπάρχουν κάποια στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η μεγάλη ηλικία και οι σοβαρές προεγχειρητικές γνωστικές διαταραχές μπορεί να σχετίζονται με λιγότερο ικανοποιητικά νευρολογικά αποτελέσματα^{23,96,103-105}.

Η βαριά κατάθλιψη αποτελεί εξίσου σημαντικό κριτήριο αποκλεισμού με την άνοια. Πρόσφατα βρέθηκε ότι η βαριά προεγχειρητική κατάθλιψη σχετίζεται με βαριά μετεγχειρητική κατάθλιψη μεγάλης διάρκειας ¹⁰⁶. Δεδομένου του ρίσκου απορρύθμισης, οι ασθενείς με κατάθλιψη δεν πρέπει να χειρουργούνται αν δεν θεραπευτεί πρώτα η κατάθλιψή τους. Τα συμπτώματα που προκαλούνται από την αντιπαρκινσονική θεραπεία μπορεί να μειωθούν από τη μετεγχειρητική μείωση των δόσεων. Πάντως, οι ασθενείς με ψυχωσικά συμπτώματα θα πρέπει να εκτιμούνται πολύ προσεκτικά, γιατί αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι ενδεικτικά πρώιμων γνωστικών ελλειμμάτων μη ντοπαμινεργικής αιτιολογίας. Η επιλογή ασθενών με βαριά προεγχειρητική, από τα φάρμακα προκαλούμενη, μανία, ψύχωση και σύνδρομο απορρύθμισης της ντοπαμίνης εξαρτάται από τη βαρύτητα των προηγούμενων συμπτωμάτων και την πιθανή σχέση με τη φαρμακοθεραπεία και θα πρέπει να αποφασίζεται ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή.

Το ποσοστό της μετεγχειρητικής κατάθλιψης που αναφέρεται, κυμαίνεται μεταξύ 1% και 25%. ^{81,84,23,33,103,107} Πάντως, η αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής εκτίμησης της κατάθλιψης δεν είναι πάντα γνωστή. Δύο μελέτες που εστίασαν στο κατά πόσο η προεγχειρητική κατάθλιψη είναι παράγοντας ρίσκου για τη μετεγχειρητική κατάθλιψη, κατέληξαν σε αντιφατικά αποτελέσματα. ^{23,107} Καμία μελέτη δεν έκανε το διαχωρισμό μεταξύ της προεγχειρητικής κατάθλιψης και των συμπτωμάτων της διακοπής της ντοπαμίνης. Η σχέση μεταξύ προεγχειρητικής κατάθλιψης, μετεγχειρητικής κατάθλιψης, ηλεκτρικού ερεθισμού, αλλαγών της φαρμακοθεραπείας, χαρακτηριστικών της ασθένειας και ψυχοκοινωνικών παραγόντων δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως.

Χειρουργική επέμβαση σε νόσο Πάρκινσον. Μέρος 2^ο

Προετοιμασία για τη χειρουργική επέμβαση

Πριν τη χειρουργική επέμβαση συστήνεται μία τουλάχιστον 12ωρη διακοπή της αντιπαρκινσονικής αγωγής. Οι ασθενείς που δεν είναι σε θέση να ανεχτούν την κατάσταση off και εκείνοι στους οποίους η δυστονία δεν επιτρέπει μια τέτοια διακοπή φαρμάκων, μπορούν να λάβουν την αγωγή τους, αλλά σε μια τέτοια δόση που να επιτρέπει στο χειρουργό να τοποθετήσει το στερεοτακτικό πλαίσιο και στον ασθενή να ανεχτεί τη χειρουργική διαδικασία. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, οι περισσότερες ομάδες διακόπτουν τα αντιπαρκινσονικά φάρμακα πριν την είσοδο του ασθενούς στη χειρουργική αίθουσα. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγεται η σύγχυση των καταγραφών που επιτυγχάνονται με τα μικροηλεκτρόδια (MER) και των στοιχείων που προκύπτουν από την κλινική εξέταση κατά τον διεγχειρητικό ηλεκτρικό ερεθισμό.

Επιλογή του πυρήνα στόχου

Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί στόχοι νευροτροποποίησης για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της ν.Πάρκινσον : ο υποθαλάμιος πυρήνας (STN), ο διάμεσος πλάγιος κοιλιακός πυρήνας του θαλάμου (Vim) και η ωχρά σφαίρα (Gpi). Η επιλογή ενός από αυτούς τους τρεις πυρήνες-στόχους εξαρτάται από τα συμπτώματα που πρέπει να εξαλειφθούν. Ο Vim χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του τρόμου και παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα και χαμηλότερα ποσοστά μακροπρόθεσμων νευρολογικών επιπλοκών σε σύγκριση με τις θαλαμοτομές.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Ο STN και ο Gpi επιλέγονται όχι μόνο για τη θεραπεία του τρόμου, αλλά και των υπόλοιπων συμπτωμάτων της ν. Πάρκινσον, όπως η βραδυκίνησια, η δυσκαμψία, η ακινησία, η δυστονία σε κατάσταση off και οι υπερκινησίες.

Ο υποθαλάμιος πυρήνας και η ωχρά σφαίρα παρουσιάζουν παρόμοια ποσοστά αποτελεσματικότητας.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Πάντως, από τη βιβλιογραφία προκύπτει μία τάση που καθιστά τον STN πιο αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ν. Πάρκινσον.¹¹¹ Η συχνή επιλογή του STN εις βάρος του Gpi βασίζεται σε διάφορους παράγοντες, όπως η κλινική εμπειρία, η χειρουργική επιδεξιότητα, οι μικρότερες απαιτήσεις ηλεκτρικής ενέργειας που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη διάρκεια ζωής της μπαταρίας και η μεγάλη τάση για σημαντική μείωση της

ντοπαμινεργικής θεραπείας που αποφέρει η διέγερση του STN, σε αντίθεση με τον GPi.¹¹²⁻¹²⁰ Η διέγερση του GPi ίσως προτιμάται για ασθενείς που παρουσιάζουν προεγχειρητικά οριακές γνωστικές διαταραχές. Το STN DBS έχει μάλλον μεγαλύτερο αντίκτυπο στις εκτελεστικές λειτουργίες του πρόσθιου λοβού από ότι το GPi DBS.¹²¹

Στερεοτακτική στόχευση

Για να πραγματοποιηθεί στερεοτακτικά η εύρεση του πυρήνα στόχου του DBS, είναι απαραίτητη η τοποθέτηση ενός στερεοτακτικού πλαισίου στο κεφάλι του ασθενούς. Υπάρχουν διάφορα στερεοτακτικά πλαίσια και όλα έχουν χρησιμοποιηθεί σε άλλες στερεοτακτικές διαδικασίες όπως βιοψίες, θαλαμοτομές και ωχροτομές, μέσω των οποίων έχει ήδη εξακριβωθεί η ακρίβειά τους. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν τα διάφορα πλαίσια μεταξύ τους, αλλά καμία δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδικά για το DBS στη θεραπεία του Πάρκινσον.

Μετά την τοποθέτηση του στερεοτακτικού πλαισίου, ακολουθεί ο εντοπισμός του στόχου-πυρήνα που πραγματοποιείται απεικονιστικά. Η απεικόνιση είναι ένα από τα πιο κρίσιμα σημεία της στερεοτακτικής διαδικασίας και μπορεί να πραγματοποιηθεί με κοιλιογραφία, CT ή MRI. Αν και ιστορικά η κοιλιογραφία αποτελούσε το gold standard, έχει σε μεγάλο βαθμό αντικατασταθεί από την CT και την MRI. Παρόλα αυτά, κάποιες ομάδες συνεχίζουν να βασίζονται στην κοιλιογραφία.¹²²⁻¹²⁴ Και οι τρεις αυτές μέθοδοι είναι ακριβείς σε επίπεδο χιλιοστού και η έλλειψη μελετών που να συγκρίνουν τα αποτελέσματά τους δεν μας επιτρέπει να βγάλουμε συμπεράσματα για την ανωτερότητα κάποιας από αυτές.

Στη συνέχεια είναι δυνατή η επιβεβαίωση του στόχου με τη χρήση συστημάτων νευροπλοήγησης. Τα συστήματα αυτά απλοποιούν, ή τουλάχιστον αυτοματοποιούν, πολλές από τις διαδικασίες και κατ' αυτόν τον τρόπο μπορούν να μειώσουν τα λάθη που προκύπτουν από τους ανθρώπινους χειρισμούς. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η χρήση κάποιου συστήματος νευροπλοήγησης είναι απαραίτητη για να επιτευχθούν ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, ο Alterman και οι συνεργάτες του¹²⁵ επέδειξαν καλή ανακούφιση από τον τρόμο με τοποθέτηση ηλεκτροδίων στον Vim, χωρίς τη χρήση συστήματος νευροπλοήγησης.

Αναισθησία

Η χειρουργική αυτή επέμβαση πραγματοποιείται με τοπική αναισθησία με παρουσία του αναισθησιολόγου για έλεγχο και θεραπεία των ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς. Ο ασθενής πρέπει να είναι ξύπνιος κατά τη διάρκεια της επέμβασης, ώστε να συνεργάζεται με το νευρολόγο για την εξέταση της κινητικής ανταπόκρισης στους διάφορους νευρωνικούς πληθυσμούς κατά τη διάρκεια της ηλεκτροφυσιολογικής χαρτογράφησης, αλλά και για να επιτρέψει τη λεπτομερή

εξέταση των αποτελεσμάτων της διέγερσης με βάση την κλινική βελτίωση και τις παρενέργειες. Κάποιες ομάδες χρησιμοποιούν ενδοφλέβια αναισθησία για τις τομές και την κρανιοανάρτηση μέχρι να αρχίσει η ηλεκτροφυσιολογική χαρτογράφηση. Αν και μπορεί να χρησιμοποιηθεί αναισθησία, υπάρχει ένα πιθανό ρίσκο παρέμβασης στις καταγραφές με τα μικροηλεκτρόδια. Παράγοντες όπως η προποφόλη είναι γρήγορα αναστρέψιμοι και μπορεί να προτιμηθούν από άλλους με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η επέμβαση μπορεί να πραγματοποιηθεί υπό γενική αναισθησία.

Ηλεκτροφυσιολογική χαρτογράφηση

Μετά τον εντοπισμό του πυρήνα-στόχου, ακολουθεί η χαρτογράφηση αυτού, ώστε να καθοριστούν με ακρίβεια τα όρια του και η γειτνίασή του με άλλες δομές (π.χ. έσω κάψα, οπτική ταινία) και κατά συνέπεια να οριστεί το ακριβές σημείο εμφύτευσης του ηλεκτροδίου. Οι τεχνικές χαρτογράφησης μπορούν αδρά να χωριστούν σε δύο κατηγορίες: 1) σε εκείνες που βασίζονται στη χρήση μικροηλεκτροδίων και 2) σε εκείνες που χρησιμοποιούν αποκλειστικά τα μακροηλεκτρόδια.

1. Τα μικροηλεκτρόδια και τα ημιμικροηλεκτρόδια τοποθετούνται στο σημείο εντοπισμού του στόχου και καταγράφουν την ηλεκτρική δραστηριότητα των κυττάρων του. Η δραστηριότητα των κυττάρων του στόχου είναι χαρακτηριστική και μόλις αυτή αναγνωριστεί, σημαίνει ότι το μικροηλεκτρόδιο βρίσκεται στο ακριβές σημείο όπου στη συνέχεια θα πρέπει να γίνει η εμφύτευση του μόνιμου ηλεκτροδίου (μακροηλεκτρόδιο) που θα διοχετεύει το ηλεκτρικό ρεύμα. Επιπλέον, με τα μικροηλεκτρόδια είναι δυνατή η τοπογράφηση του ίδιου του πυρήνα, κάτι που επιτρέπει τη στόχευση συγκεκριμένων περιοχών εντός του πυρήνα, όπως π.χ. η αισθητικοκινητική περιοχή του STN ή του Gpi. Ο μικροερεθισμός μπορεί να βοηθήσει στο να γίνει αντιληπτό ότι το ηλεκτρόδιο βρίσκεται σε κάποια δομή που παράγει επιπλοκές, όπως η οπτική ταινία, ο έσω λημνίσκος και η έσω κάψα. Παρόλα αυτά, ο μικροερεθισμός δεν μπορεί να αντικαταστήσει τον μακροερεθισμό στον καθορισμό ενός ασφαλούς σημείου για την τελική τοποθέτηση του ηλεκτροδίου.

Υπάρχουν διάφορες στρατηγικές χρήσης των μικροηλεκτροδίων για τη χαρτογράφηση. Τα περισσότερα κέντρα πραγματοποιούν την αρχική τοποθέτηση του μικροηλεκτροδίου σε ένα επίπεδο (π.χ. στο οβελιαίο επίπεδο) και στη συνέχεια την επανατοποθέτησή του πλάγια ή προς τη μέση γραμμή σε απόσταση 1-3mm. Ο αριθμός αυτών των δοκιμών διαφέρει από κέντρο σε κέντρο. Κάποια κέντρα περιορίζουν τις δοκιμές σε 1 ή 2, ενώ άλλα πραγματοποιούν περισσότερες δοκιμές ώστε να συλλέξουν περισσότερες πληροφορίες για τα όρια του πυρήνα. Κάποιες άλλες ομάδες αντιθέτως, χρησιμοποιούν μία συσκευή (“Ben’s gun”) που επιτρέπει τη σύγχρονη τοποθέτηση 5 παράλληλων ηλεκτροδίων σε συγκεντρική παράταξη (ένα κεντρικό και 4 περιφερικά σε απόσταση 2mm) και κατά συνέπεια τη σύγκριση

των 5 διαφορετικών καταγραφών μεταξύ τους (Pollak and colleagues¹²⁶ and Bajjani and colleagues¹²⁷).

2. Τα μακροηλεκτρόδια χρησιμοποιούνται σχεδόν αποκλειστικά για τον ηλεκτρικό ερεθισμό. Ουσιαστικά, όλες οι ομάδες χρησιμοποιούν κάποιου είδους μακροερεθισμό πριν καταλήξουν σε μία τελική θέση για το DBS. Το μακροηλεκτρόδιο τοποθετείται στο στόχο και στη συνέχεια διοχετεύεται ρεύμα αυξανόμενης έντασης. Σε κάθε αύξηση της έντασης εξετάζονται προσεκτικά η βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και η τυχόν εμφάνιση παρενεργειών. Από την αναλογία βελτίωσης-παρενεργειών καθορίζεται αν το ηλεκτρόδιο έχει τοποθετηθεί σωστά. Αν το θεραπευτικό παράθυρο μεταξύ οφέλους και παρενεργειών δεν είναι ικανοποιητικό, το ηλεκτρόδιο πρέπει να επανατοποθετηθεί. Κάποιες ομάδες χρησιμοποιούν τον μακροερεθισμό χωρίς πριν να έχουν πραγματοποιήσει τη χαρτογράφηση με μικροηλεκτρόδια. Η χαρτογράφηση που πραγματοποιείται με αυτόν τον τρόπο είναι φυσικά λιγότερο ακριβής, αλλά μπορεί να είναι ικανοποιητική, διότι μιμείται τις πιθανές παρενέργειες του μακροερεθισμού χρησιμοποιώντας το τελικό ηλεκτρόδιο του DBS. Η εισαγωγή του μακροηλεκτροδίου συνήθως προκαλεί μια μικροβλάβη η οποία, αν και είναι παροδική, συχνά είναι αρκετά σημαντική ώστε να παρεμποδίσει τη σωστή εκτίμηση των ευεργετικών αποτελεσμάτων του ηλεκτρικού ερεθισμού. Αυτό είναι κάτι που δεν συμβαίνει με τη χρήση μικροηλεκτροδίων και αποτελεί ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης αυτών.

Εμφύτευση του τελικού ηλεκτροδίου και έλεγχος

Μετά τον ακριβή καθορισμό του σημείου τοποθέτησης του τελικού ηλεκτροδίου, μπορεί πλέον να πραγματοποιηθεί η εμφύτευσή του. Υπάρχουν δύο διαφορετικοί τύποι ηλεκτροδίων στο εμπόριο. Και οι δύο έχουν 4 πόλους, καθένας από τους οποίους δρα σαν άνοδος ή κάθοδος επιτρέποντας την εκπομπή ή τη λήψη ηλεκτρικού ερεθίσματος και η διαφορά τους έγκειται μόνο στην απόσταση μεταξύ των πόλων (1,5mm ή 0,5mm). Στη συνέχεια ελέγχεται ακτινοσκοπικά η σωστή τοποθέτηση του ηλεκτροδίου.

Σε αυτό το σημείο, οι περισσότερες ομάδες πραγματοποιούν έλεγχο της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών του τελικού ηλεκτροδίου, αλλά υπάρχουν και ομάδες που βασίζονται αποκλειστικά στην καταγραφή και τον ερεθισμό με τα μικροηλεκτρόδια που προαναφέρθηκε. Όταν το ηλεκτρόδιο εμφυτεύεται στον STN, κατά το διεγχειρητικό ερεθισμό αναμένεται να παρατηρηθεί μείωση του τρόμου, της δυσκαμψίας και της βραδυκινησίας. Αντιθέτως, όταν στόχος είναι ο Gpi, αναμένεται μία μικρότερη διεγχειρητική βελτίωση των συμπτωμάτων του Πάρκινσον, αλλά η ουδός των παρενεργειών θα πρέπει οπωσδήποτε να καθοριστεί. Οι παράμετροι που χρησιμοποιούνται γι' αυτό το διεγχειρητικό έλεγχο είναι παρόμοιοι με εκείνους του τελικού προγραμματισμού: διπολικός ερεθισμός εύρους 60-90msec και συχνότητας 130Hz. Η ένταση του

ρεύματος αυξάνεται σταδιακά και τα αποτελέσματα καταγράφονται. Ένα καλά τοποθετημένο ηλεκτρόδιο επιτρέπει την αύξηση της έντασης του ρεύματος μέχρι τα 4 Volts χωρίς να προκαλεί παρενέργειες. Χαμηλότερες ουδοί παρενεργειών υποδεικνύουν την εγγύτητα του ηλεκτροδίου σε άλλες εγκεφαλικές δομές και μπορεί να είναι απαραίτητη η επανατοποθέτησή του.

Πιθανές παρενέργειες είναι οι αλλαγές στην ομιλία του ασθενούς, η παρέκκλιση των οφθαλμών, συζυγής (φλοιονωτιαία ενεργοποίηση) και μη συζυγής (ενεργοποίηση του τρίτου νεύρου), η φλοιονωτιαία ενεργοποίηση (άνω άκρο, κάτω άκρο και πρόσωπο/γλώσσα), οι παραισθήσεις και οι μυϊκές συσπάσεις.

Εμφύτευση του νευροδιεγέρτη

Η εμφύτευση του νευροδιεγέρτη (IPG) αποτελεί το τελικό στάδιο της επέμβασης και πραγματοποιείται υπό γενική αναισθησία. Ο νευροδιεγέρτης είναι ουσιαστικά η μπαταρία που θα τροφοδοτεί με ρεύμα τα ηλεκτρόδια και για την τοποθέτησή του πραγματοποιείται μια υποδόρια τσέπη στην περιοχή κάτω από την κλείδα (2cm κάτω από την κλείδα και 4cm από τη μέση γραμμή ή 2cm από το πλάγιο άκρο της ξιφοειδούς απόφυσης). Σε κάποιους ασθενείς είναι απαραίτητη η τοποθέτηση του νευροδιεγέρτη σε διαφορετικό σημείο του σώματος για διάφορους λόγους, όπως μια προηγούμενη χειρουργική επέμβαση στο ίδιο σημείο, η σωματική τους διάπλαση (πολύ λεπτοί ασθενείς) ή και για αισθητικούς λόγους. Τέλος, ο νευροδιεγέρτης συνδέεται με τα ηλεκτρόδια.

Αμέσως μετά την επέμβαση, ο ασθενής επανέρχεται στην προεγχειρητική του φαρμακευτική αγωγή και πραγματοποιούνται αξονικές και/ή μαγνητικές τομογραφίες για την εκτίμηση της θέσης των ηλεκτροδίων και της κατάστασης του εγκεφάλου. Επιπλέον, πραγματοποιούνται ακτινογραφίες για την εξακρίβωση της θέσης και της γεωμετρίας των ηλεκτροδίων και του νευροδιεγέρτη. Ο ασθενής μπορεί να επιστρέψει σπίτι του το νωρύτερο 24 ώρες μετά την επέμβαση.

Χειρουργικές επιπλοκές

1.Ενδοκράνια αιμορραγία

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ενδοκράνια αιμορραγία εμφανίζεται σε ποσοστό 1-5% των περιπτώσεων^{71,88,89}. Υπάρχουν μόνο στοιχεία IV τάξης και δεν υπάρχουν αναφορές που να συγκρίνουν ή να προτείνουν ιδιαίτερους τρόπους για την αντιμετώπισή της.

2.Φλεγμονή του νευροδιεγέρτη, του λαιμού ή του κρανίου

Υπάρχουν μόνο τάξης IV ενδείξεις και τα αναφερόμενα ποσοστά των μετεγχειρητικών φλεγμονών κυμαίνονται μεταξύ 1% και 15%. Αυτή η μεγάλη διακύμανση οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στο διαφορετικό ορισμό που δίνει κάθε ομάδα στη φλεγμονή. Τα κριτήρια διάγνωσης της φλεγμονής δεν είναι καλά

καθορισμένα στη βιβλιογραφία. Οι φλεγμονές που σχετίζονται με το DBS ποικίλουν όσον αφορά στα σημεία και στο χρόνο εμφάνισής τους.¹³¹ Οι φλεγμονές στο σημείο εμφύτευσης του νευροδιεγέρτη τείνουν να εμφανίζονται αμέσως μετά την επέμβαση, όπως επίσης και οι φλεγμονές της κρανιοανάτρησης. Οι φλεγμονές στον συνδετήρα σχετίζονται με διάβρωση σε αυτό το σημείο και παρουσιάζονται σε διαφορετικούς χρόνους μετά την εμφύτευση. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι αντιμετώπισης αυτών των φλεγμονών. Στην περίπτωση ενεργού φλεγμονής, οι θεραπευτικές στρατηγικές αφορούν κυρίως στην αφαίρεση της συσκευής. Όταν πάντως δεν υπάρχει διάβρωση, μπορεί να εφαρμοστεί αντιβιοτική θεραπεία χωρίς την αφαίρεση της συσκευής,^{128,134} κάτι που παρουσιάζει όμως υψηλό δείκτη αποτυχίας.¹³¹ Σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να υποστούν μία ακόμη χειρουργική επέμβαση, λύση αποτελεί η μεγάλης διάρκειας χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων.¹³² Πάντως, σε αντίθεση με τους βηματοδότες καρδιάς,¹³⁵⁻¹³⁸ δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά σήψης ή θανάτου από μολυσμένα ηλεκτρόδια DBS και άρα αξίζει αρχικά να γίνει μια προσπάθεια αντιβιοτικής θεραπείας χωρίς την αφαίρεση της συσκευής. Όταν η φλεγμονή περιορίζεται στο νευροδιεγέρτη, δεδομένης της μεγάλης πιθανότητας μετάδοσης της φλεγμονής στα ηλεκτρόδια, μπορεί να γίνει αφαίρεση του νευροδιεγέρτη και του συνδετικού ηλεκτροδίου, χωρίς όμως να αφαιρεθούν τα ηλεκτρόδια.¹³³

3.Θραύση του ηλεκτροδίου, κατανάλωση της μπαταρίας, δυσλειτουργία του συνδετικού ηλεκτροδίου ή δυσλειτουργία του νευροδιεγέρτη

Κάθε μία από αυτές τις επιπλοκές, προκαλεί μείωση της αποτελεσματικότητας για τον ασθενή, γι' αυτό, μόλις διαπιστωθεί ποιο είναι το εξάρτημα που παρουσιάζει το πρόβλημα, θα πρέπει να αντικατασταθεί.

4.Μετακίνηση του ηλεκτροδίου

Παρατηρείται συχνότερα τους πρώτους μήνες μετά τη χειρουργική επέμβαση ή και αμέσως μετά από αυτή, αλλά μπορεί να εμφανιστεί και αρκετούς μήνες αργότερα. Μοναδική θεραπεία αποτελεί μια δεύτερη χειρουργική επέμβαση για την επανατοποθέτηση ή και αντικατάσταση των ηλεκτροδίων.

5.Διάβρωση του δέρματος

Διάβρωση του δέρματος μπορεί να παρατηρηθεί πάνω από τα διάφορα τεχνικά μέρη του όλου συστήματος (IPG, συνδετήρας, κρανιοανάτρηση). Αποτελεί ασυνήθιστο φαινόμενο η παρουσία της πάνω από το νευροδιεγέρτη και συνήθως σχετίζεται με τον συνδετήρα.^{134,135} Ο τρόπος αντιμετώπισής της εξαρτάται από το σημείο όπου βρίσκεται και από την παρουσία ή όχι μόλυνσης. Στην περίπτωση απουσίας μόλυνσης, απαιτείται απλώς η μετακίνηση του εξαρτήματος σε διαφορετικό σημείο.

6.Αντίδραση ξένου σώματος

Η αντίδραση ξένου σώματος έχει αναφερθεί σε μερικές περιπτώσεις καρδιακών βηματοδοτών και αντιμετωπίζεται με την απομάκρυνση του ξένου σώματος. Αυτό μπορεί να γενικευτεί και για τους νευροδιεγέρτες.¹³⁸

7.Πόνος πάνω από το νευροδιεγέρτη

Μερικές φορές ο πόνος δεν συνοδεύεται από κανένα σημάδι πάνω στο δέρμα που καλύπτει τον IPG. Και σε αυτή την περίπτωση, λύση αποτελεί η αφαίρεση του IPG ή η χρήση κρέμας με τοπικό αναισθητικό.¹²⁸

8.Μετατόπιση του νευροδιεγέρτη

Λύση στην υποδότη μετατόπιση του νευροδιεγέρτη στο θωρακικό τοίχωμα αποτελεί η σταθεροποίησή του με ράμματα στην υποκείμενη μυική περιτονία.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, που διαθέτει μόνο IV τάξης στοιχεία, όλες οι επιπλοκές που σχετίζονται με το μηχανικό μέρος της μεθόδου, αφορούν στο 1-50% των ασθενών.^{128,129,131,133,134,136,137-147} Το μεγάλο εύρος αυτού του ποσοστού εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η διάρκεια του follow-up, η χειρουργική τεχνική, η επιλογή των ασθενών, η εξέλιξη των διαφόρων μηχανικών εξαρτημάτων που εμφυτεύονται και η εμπειρία του εκάστοτε χειρουργού. Είναι πολύ σημαντικό να προσέξουμε ότι στις περισσότερες μελέτες, το μεγαλύτερο ποσοστό των επιπλοκών που σχετίζονται με το μηχανικό μέρος, παρουσιάστηκαν στους πρώτους ασθενείς που χειρουργήθηκαν, ενώ στη συνέχεια, με την απόκτηση μεγαλύτερης εμπειρίας, παρουσίασαν μία φθίνουσα πορεία. Μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών παρουσίασαν διάφορα κέντρα με μικρή σχετικά εμπειρία στην χρήση παρόμοιων συσκευών.

Μετεγχειρητικός προγραμματισμός του DBS

Όπως προαναφέρθηκε, είναι απαραίτητη η επανέναρξη της αντιπαρκινσονικής αγωγής αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση, ώστε να ανακουφιστεί ο ασθενής αλλά και να μειωθεί το ρίσκο της οξείας ντοπαμινεργικής απόσυρσης (withdrawal) και της κακοήθους υπερθερμίας.

Αντιθέτως, η ενεργοποίηση και ο προγραμματισμός του DBS δεν πραγματοποιούνται ποτέ αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση. Αυτό γίνεται διότι η εμφύτευση των ηλεκτροδίων μπορεί να προκαλέσει μικροβλάβες στον πυρήνα-στόχο, με αποτέλεσμα μία παροδική βελτίωση της συμπτωματολογίας του Πάρκινσον και άρα μια ψευδή βάση έναρξης του προγραμματισμού. Για την επίτευξη μιας ακριβούς αντιπροσώπευσης των συμπτωμάτων του ασθενούς, τα

περισσότερα κέντρα προτιμούν να καθυστερούν τον προγραμματισμό μέχρι την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων του Πάρκινσον,^{148,149} και τη θεραπεία των μικροβλαβών του εγκεφάλου.¹⁵⁰ Η διάρκεια του χρόνου που παρεμβάλλεται μέχρι την έναρξη του προγραμματισμού και ο χρόνος νοσηλείας, ποικίλουν από κέντρο σε κέντρο. Έχουν αναφερθεί π.χ. προγραμματισμός του DBS 1 με 2 εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση^{149,157,152,153} ή νοσηλεία 1 εβδομάδας με έναρξη του προγραμματισμού 3 με 4 εβδομάδες μετά την επέμβαση.^{148,151,154,155} Κάποια άλλα κέντρα αναφέρουν νοσηλεία των ασθενών κατά τη διάρκεια του προγραμματισμού και της αναπροσαρμογής των φαρμάκων.¹⁵⁰ Τέλος, ένα άλλο κέντρο αναφέρει νοσηλεία 4-7 ημερών ενός ασθενούς και έναρξη του ηλεκτρικού ερεθισμού με προκαθορισμένες παραμέτρους, πριν το τέλος της νοσηλείας. Στον ασθενή αυτό δόθηκαν οδηγίες για τη μείωση των αντιπαρκινσονικών φαρμάκων, δυνατότητα επίσκεψης σε ειδικευμένη νοσοκόμα και ορίστηκε επίσκεψη στον θεράποντα ιατρό 6 εβδομάδες μετά την επέμβαση.¹⁵⁶ Βλέπουμε λοιπόν ότι η διαχείριση του ασθενούς μετά τη χειρουργική επέμβαση ποικίλει και αυτό δεν επηρεάζει τα θεραπευτικά αποτελέσματα του DBS.

Ο προγραμματισμός του DBS πραγματοποιείται σε δύο διαφορετικά στάδια.

1. Στο πρώτο στάδιο, προτεραιότητα αποτελεί ο καθορισμός του ιδανικού πόλου, μέσα από τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας και των επιπλοκών του κάθε πόλου ξεχωριστά. Θεωρητικά, ιδανικός είναι εκείνος ο πόλος που παρουσιάζει το μεγαλύτερο θεραπευτικό παράθυρο, δηλ. το μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ του μικρότερου ηλεκτρικού δυναμικού που απαιτείται για να έχουμε κλινική βελτίωση και του χαμηλότερου δυναμικού που μπορεί να προκαλέσει επιπλοκές. Το είδος των παρενεργειών που προκαλούνται έχει διαφορετική σημασία. Για παράδειγμα, η πρόκληση δυσκινησιών αποτελεί καλό προγνωστικό παράγοντα, ενδεικτικό μιας καλής τοποθέτησης του ηλεκτροδίου. Ενώ άλλες παρενέργειες μπορεί να οφείλονται στην εξάπλωση του ηλεκτρικού ρεύματος σε άλλες εγκεφαλικές δομές γύρω από τον πυρήνα. Αυτές οι παρενέργειες περιλαμβάνουν την ετερόπλευρη παρέκκλιση του βλέμματος, συσπάσεις μυών του ημισώματος, μη συζυγείς παρεκκλίσεις των οφθαλμών, κορμική αστάθεια, αταξία βάδισης, εφίδρωση και μυδρίαση. Η επιλογή του κατάλληλου πόλου απαιτεί το διαχωρισμό μεταξύ παροδικών και μόνιμων επιπλοκών.

Για τη διοχέτευση του ηλεκτρικού ρεύματος επιλέγεται γενικά ο μονοπολικός ερεθισμός. Για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας και των παρενεργειών κάθε πόλου, γίνονται δοκιμές αυξάνοντας σταδιακά την ένταση του ηλεκτρικού ερεθισμού σε συγκεκριμένες σταθερές τιμές εύρους και συχνότητας κι έτσι επιλέγεται ο πόλος με τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και τις λιγότερες επιπλοκές. Ο μονοπολικός ερεθισμός θεωρείται η πιο αποτελεσματική επιλογή και στο μεγαλύτερο μέρος των ασθενών ο προγραμματισμός είναι επιτυχής.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Ο διπολικός ερεθισμός χρησιμοποιείται όταν είναι απαραίτητο ένα πιο στενό εύρος ρεύματος για την ελάττωση της πρόκλησης επιπλοκών.¹⁵⁶ Αν μόνο ένα ηλεκτρόδιο

δεν επαρκεί για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος, μπορεί να πραγματοποιηθεί διπλός μονοπολικός ερεθισμός.¹⁵⁰

Μετά την επιλογή του ιδανικού πόλου, επιβεβαιώνεται η βελτίωση των συμπτωμάτων. Η δυσκαμψία είναι η πιο χρήσιμη παράμετρος, γιατί είναι αναπαραγωγίμη και δεν εξαρτάται από τη συνεργασία του ασθενούς. Ο τρόμος, αν υπάρχει, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δευτερεύον σύμπτωμα-στόχος. Τέλος, η βραδυκινησία είναι λιγότερο αξιόπιστη, δεδομένης της πιθανής εξάρτησής της από την κούραση του ασθενούς και οι αλλαγές της μπορεί να είναι τόσο μικρές που δύσκολα αναγνωρίζονται και μετρούνται.

2. Στο δεύτερο στάδιο πραγματοποιείται έλεγχος της κλινικής κατάστασης του ασθενούς και αναπροσαρμογή της θεραπείας και των παραμέτρων του ερεθισμού.

Στόχος του χρόνιου ηλεκτρικού ερεθισμού είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η βελτίωση των φαινόμενων on-off, των δυσκινησιών και των διαταραχών του ύπνου. Η χρήση Levodopa και ο ερεθισμός του STN έχουν παρόμοια και συνεργικά αποτελέσματα, αλλά ο ερεθισμός του STN έχει το πλεονέκτημα του συνεχούς και μη κυμαινόμενου ελέγχου των συμπτωμάτων. Ο ιδανικός στόχος είναι η σταδιακή μείωση των φαρμάκων με το βέλτιστο ερεθισμό.

Δεν υπάρχουν επίσημα κριτήρια για τον προγραμματισμό επισκέψεων ή τηλεφωνικών επαφών μετά τη χειρουργική επέμβαση. Στα περισσότερα κέντρα οι ασθενείς επικοινωνούν με τη θεραπευτική τους ομάδα όποτε είναι απαραίτητο.^{161,164} Ο αριθμός των επισκέψεων τείνει να μειωθεί μετά τον πρώτο χρόνο από την επέμβαση, όταν δηλαδή οι παράμετροι του ερεθισμού και η αναπροσαρμογή της φαρμακοθεραπείας έχουν σταθεροποιηθεί.¹⁶¹ Αντιθέτως, κάποια κέντρα προγραμματίζουν τακτικές επισκέψεις σε προκαθορισμένα διαστήματα.^{155,159,162}

Στον ασθενή δίνεται ένας ειδικός προγραμματιστής, με τον οποίο μπορεί πολύ εύκολα να τροποποιεί την ένταση του ρεύματος που διοχετεύεται στον εγκέφαλο, εντός συγκεκριμένων βέβαια ορίων που έχουν τεθεί από το γιατρό. Με αυτό τον τρόπο, ο ασθενής είναι σε θέση να τροποποιεί κάποια συμπτώματά του, όταν και αν αυτό είναι απαραίτητο.

Μετεγχειρητικά προβλήματα και αντιμετώπισή τους

1. Αύξηση σωματικού βάρους

Μετά τη χειρουργική θεραπεία της ν.Πάρκινσον έχει παρατηρηθεί αύξηση του σωματικού βάρους των ασθενών με επίπτωση από 6% ως 100% στο STN DBS^{164,159,163,165-167} και από 26% ως 96% στο Gpi DBS.¹⁶⁸ Αντιθέτως, δεν υπάρχουν αναφορές για αύξηση του βάρους στο Vim DBS. Το μέγεθος της αύξησης αυτής, μπορεί να είναι μεγαλύτερο στο STN DBS^{169,170} από ότι στο Gpi DBS.¹⁶⁸ Η αιτιολογία της αύξησης του βάρους δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη, αλλά πιθανότατα οφείλεται σε διάφορους παράγοντας, όπως η δράση του DBS στα κέντρα του

υποθαλάμου, η μείωση της ντοπαμίνης και η μείωση της κατανάλωσης ενέργειας εξαιτίας της βελτίωσης των δυσκινησιών.^{169,170}

Στους υποψήφιους γι' αυτή τη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να δίνονται συμβουλές διατροφής, ώστε να αποφευχθεί μια υπερβολική αύξηση βάρους. Βάσει μακροχρόνιων μη ελεγχόμενων ωστόσο παρατηρήσεων στους περισσότερους ασθενείς το σωματικό βάρος ομαλοποιείται μετά από 1 ή 2 χρόνια.

2. Υπερκινησίες

Το STN DBS μπορεί να ενεργοποιήσει αρχικά χορειακές, βαλλιστικές ή δυστονικές κινήσεις, που μπορεί να μοιάζουν με δυσκινησίες προκαλούμενες από τη Levodopa.^{171,172} Η παρουσία δυσκινησιών επιβεβαιώνει τη σωστή εμφύτευση του ηλεκτροδίου στον STN,¹⁷³⁻¹⁷⁵ και οι δυσκινησίες συνήθως εξαφανίζονται με τη χρόνια διέγερση αυτού του πυρήνα.¹⁷¹ Δεδομένου ότι η δράση του ηλεκτρικού ερεθισμού του STN είναι παρόμοια με αυτή της φαρμακευτικής αγωγής, η μετεγχειρητική μείωση της δοσολογίας της ντοπαμίνης θεωρείται σημαντικός στόχος σε πολλές μελέτες.^{176,177-179} Συστήνεται λοιπόν μονοθεραπεία με ταχείας αποδέσμευσης Levodopa και όχι με αγωνιστές της ντοπαμίνης για έναν πιο εύκολο έλεγχο των συμπτωμάτων του ασθενούς.

Δεν υπάρχουν αναφορές για την πρόκληση δυσκινησιών από Gpi DBS, αντιθέτως, θεωρείται ότι εμποδίζει την εμφάνισή τους. Τέλος, το Vim DBS έχει ελάχιστη επιρροή στις δυσκινησίες που προκαλούνται από τη Levodopa.

3. Επιδείνωση της βάδισης και ισορροπίας

Η επιδείνωση της βάδισης και της ισορροπίας (axial symptoms) αναφέρεται στις διάφορες μελέτες ως ειδική επιπλοκή του STN DBS^{180,,181,158,182,183,167,184-188} αν και η επίπτωση τους είναι χαμηλή. Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν κορμική (postural) αστάθεια,¹⁸⁰ περιοδική επιδείνωση της ισορροπίας¹⁵⁸ και αύξηση των πτώσεων.¹⁶⁷ Σύμφωνα με κάποιες μελέτες, το STN DBS οδηγεί, γενικά, σε βελτίωση αυτών των συμπτωμάτων μετεγχειρητικά, σε σύγκριση με την προεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς σε off και σε on κατάσταση.^{189,190,167,191-194} Κάποια άλλη μελέτη αντιθέτως, αναφέρει μία λιγότερο ευεργετική δράση του STN DBS σε αυτά τα συμπτώματα, σε σύγκριση με την on κατάσταση του ασθενούς.¹⁹⁵ Μια άλλη μελέτη πάλι, υποστηρίζει ότι η βελτίωση αυτών των συμπτωμάτων μπορεί να επιτευχθεί προσαρμόζοντας τη φαρμακοθεραπεία με τον ηλεκτρικό ερεθισμό, δεδομένου του ότι έχουν συνεργική δράση.¹⁹² Πάντως αυτή η επιδείνωση της κορμικής αστάθειας, του βαδίσματος και της ομιλίας που παρατηρούνται από 2 ως 5 χρόνια μετά τη χειρουργική επέμβαση, αποδίδονται όχι τόσο στο DBS, αλλά περισσότερο στην πρόοδο της ίδιας της ασθένειας.

Επιδείνωση των axial symptoms αναφέρεται και στην περίπτωση του Gpi DBS, όπου παρατηρείται μία παροδική αύξηση του freezing,^{189,196} πτώσεις,¹⁶⁷ και μία παροδική επιδείνωση της ισορροπίας.¹⁵⁸ Κατά μέσο όρο, οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι τα axial symptoms βελτιώνονται μετά το Gpi DBS, σε σχέση με την προεγχειρητική κατάσταση του ασθενούς.^{189,158,196,190,167,198-200} Σε κάποιες άλλες

μελέτες αναφέρεται μακροπρόθεσμη επιδείνωση των axial symptoms που περιλαμβάνει ανικανότητα έναρξης της βάδισης,¹⁹⁸ απώλεια της σταθερότητας αυτής και κορμική αστάθεια.^{201,202}

Στο Vim DBS έχουν αναφερθεί προβλήματα ισορροπίας σε ποσοστό 3-7,5%,^{182,183,204,184-188,203} τα οποία τις περισσότερες φορές σχετίζονται με αμφοτερόπλευρο ερεθισμό.^{182,204}

Για την αντιμετώπιση αυτών των επιπλοκών θα πρέπει να γίνουν αλλαγές στις παραμέτρους του ηλεκτρικού ερεθισμού ή/και αλλαγή των ενεργών πόλων των ηλεκτροδίων. Αν αυτές οι αλλαγές δεν αποφέρουν τα επιθυμητά αποτελέσματα θα πρέπει να γίνει επιπλέον μια προοδευτική αύξηση της ντοπαμινεργικής θεραπείας.

4.Δυσλειτουργία της ομιλίας

Η υποφωνία και η δυσαρθρία περιγράφονται σαν κοινά προβλήματα μετά το STN και το Vim DBS, ενώ σπάνια αναφέρονται μετά από Gpi DBS^{189,167,205}. Η πρόσπτωσή τους στο STN DBS κυμαίνεται μεταξύ 4-17%,^{206,155,159,162,163,207,208-210} ενώ στο Vim DBS από 5% ως 25%.^{183,204,184-188,203}

Η δυσαρθρία μετά το DBS οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, με πιο σημαντικό την εξάπλωση του ηλεκτρικού ρεύματος στην έσω κάψα, εξαιτίας της εγγύτητάς της στον STN και το Vim.^{150,211,212} Έχει αποδειχθεί ότι το STN DBS από μόνο του δεν μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία της ομιλίας.²¹³

Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν αυξάνοντας την ένταση του ρεύματος ή εφαρμόζοντας διπολικό ερεθισμό. Πάντως, οι περισσότεροι ασθενείς αποδέχονται μια μικρή δυσλειτουργία της ομιλίας, σε αντάλλαγμα με όλα τα ευεργετικά αποτελέσματα του DBS.¹⁵⁰

5.Μυϊκές συσπάσεις

Τονικές μυϊκές συσπάσεις αναφέρονται ως κοινό φαινόμενο στους ασθενείς στους οποίους αυξάνονται οι παράμετροι του ερεθισμού σε πολύ υψηλές τιμές.²¹⁴ Το φαινόμενο αυτό οφείλεται πιθανότατα και στην εξάπλωση του ηλεκτρικού ρεύματος στην έσω κάψα.²¹¹ Οι συσπάσεις αυτές είναι συχνά ορατές στο πρόσωπο ή στο χέρι ετερόπλευρα και με την αύξηση της έντασης του ρεύματος μπορεί να προχωρήσουν και στο κάτω άκρο.¹⁵⁰ Η χρόνια παρουσία αυτών των μυϊκών συσπάσεων είναι σπάνια.

Για την αντιμετώπισή τους, είναι απαραίτητη η μείωση των παραμέτρων του ρεύματος τουλάχιστον 10% κάτω από το όριο στο οποίο γίνονται ορατές οι μυϊκές συσπάσεις.¹⁵⁰ Αν το θεραπευτικό παράθυρο είναι μικρό, ίσως είναι απαραίτητη η μετατόπιση του ηλεκτροδίου. Πάντως, θα πρέπει να γίνουν διαγνωστικά τεστ για το διαχωρισμό μεταξύ τονικών μυϊκών συσπάσεων και δυστονίας.

6.Παραισθήσεις

Οι παραισθήσεις αποτελούν συχνή επιπλοκή του STN και του Vim DBS, κατά την αύξηση της έντασης του ερεθισμού.^{164,181,155,162,190,165,207,209} Αντιθέτως δεν αποτελούν συχνό πρόβλημα στην περίπτωση του Gpi DBS.

Τις περισσότερες φορές αυτές οι παραισθήσεις εξαφανίζονται μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα ή λεπτά. Στην περίπτωση που αυτό δεν συμβαίνει, απαιτείται αλλαγή των παραμέτρων του ρεύματος ή της πολικότητας των ηλεκτροδίων. Αν αυτές οι αλλαγές δεν αποδώσουν, ίσως χρειαστεί επανατοποθέτηση των ηλεκτροδίων.

7. Διαταραχές των ματιών και των βλεφάρων

Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν παρέκκλιση των ματιών και απραξία των βλεφάρων. Η παρέκκλιση των ματιών μπορεί να αποφέρει διπλωπία ή θαμπή όραση και μπορεί να προκαλέσει προσαγωγή ή παρέκκλιση προς τα πάνω ή προς τα κάτω του ομόπλευρου ματιού, όπως επίσης συζυγείς κινήσεις και των δύο ματιών.^{150,215} Στο STN DBS η συνολική επίπτωση των σοβαρών διαταραχών της κίνησης των ματιών είναι χαμηλή, ενώ οι συζυγείς κινήσεις των ματιών παρατηρούνται συχνά. Η απραξία των βλεφάρων αναφέρεται σε πολλές μελέτες με επίπτωση μεταξύ 1,8% και 30%,^{180,164,155,159,175,207} μπορεί να εμφανιστεί σύντομα μετά την επέμβαση και να βελτιωθεί ή να παραμείνει για πολύ καιρό.¹⁵⁹ Οι ενέσεις αλαντοτοξίνης κάθε 2 ή 3 μήνες αποτελούν μια αποτελεσματική μέθοδο για τον έλεγχο αυτού του συμπτώματος.^{216,217}

Η παρέκκλιση του ενός μόνο οφθαλμού μπορεί να αντιμετωπιστεί με μείωση των παραμέτρων του ηλεκτρικού ρεύματος, αλλαγή των πόλων ή μετατροπή του μονοπολικού σε διπολικό ερεθισμό. Αν όλα αυτά αποδειχθούν ανεπαρκή, είναι απαραίτητη η επανατοποθέτηση του ηλεκτροδίου. Η συζυγής παρέκκλιση των ματιών συνήθως υποχωρεί και αν όχι, απαιτείται αλλαγή των παραμέτρων του DBS.

8. Γνωστικά προβλήματα και προβλήματα συμπεριφοράς

Προβλήματα συμπεριφοράς και γνωστικά προβλήματα έχουν αναφερθεί μετά από DBS και στους τρεις διαφορετικούς πυρήνες, αλλά παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση στην περίπτωση του STN. Κατά τη διάρκεια της περιόδου που ακολουθεί την ενεργοποίηση του STN DBS μπορεί να εμφανιστούν υπομανία, κατάθλιψη, απάθεια αλλά και απόπειρες αυτοκτονίας.

Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται, μετεγχειρητικά, νευροψυχολογικός έλεγχος όταν η κλινική τους κατάσταση το απαιτεί. Ειδικότερα, οι ασθενείς που προεγχειρητικά παρουσιάζουν φανερή γνωστική έκπτωση ή αλλαγές συμπεριφοράς όπως impulse control, φτωχή κρίση, παθολογικό τζόγο ή υπερσεξουαλικότητα θα πρέπει να παρακολουθούνται.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. www.who.int
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. www.ninds.nih.gov
3. Speelman JD, Bosch DA. Resurgence of functional neurosurgery for Parkinson's disease: a historical perspective. *Mov Disord* 1998;13:582-88
4. Bucy P, Buchanan DN. Athetosis. *Brain* 1932;55:479-92
5. Meyers R. Surgical experiments in the therapy of certain extrapyramidal diseases: a current evaluation. *Acta Psychiatr Neurol* 1951;67:1-42
6. Guridi J, Lozano AM. A brief history of pallidotomy. *Neurosurgery* 1997;41:1169-80
7. Hassler R, Riechert T. Indicationen and lokalisations method der gezielten Hirnoperationen. *Nervenz* 1954; 25:441-47
8. Spiegel E.A, Wycis H.T. Stereoccephalotomy. Part II. Clinical and physiological applications. Grune & Stratton, New York, 1962.
9. Selby G. Stereotactic surgery for the relief of Parkinson's disease. An analysis of the results in a series of 303 patients (413 operations). *J Neural Sci* 1967;5:343-75
10. Laitinen L.V. Leksell's unpublished pallidotomies of 1958-1962. *Stereot Funct Neurosurg* 2000;74: 1-10
11. Albe-Fessard D, Arfel G, Guiot G. Activities caracteristiques de quelques structures cerebrales chez l'homme. *Ann Chirurgie* 1963;17: 1185-1214
12. Laitinen L.V, Bergenheim A.T, Hariz M.I. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992;76:53-61
13. Favre J, Taha 1M, Nguyen T.T et al. Pallidotomy: a survey of current practice in North America. *Neurosurgery* 1996;39:883-90
14. Payne B.R, Bakay R.A, Vitek IK. Pallidotomy for treatment of Parkinson's disease. In : *Surgery for parkinson's disease and movement disorders* (Krauss 1K, Jankovic J, Grossman RG, eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, P A, pp.161-69
15. Jankovic J, Cardoso F, Grossman RG, et al. Outcome after stereotactic thalamotomy for parkinsonian, essential and other types of tremor. *Neurosurgery* 1995;37:680-87
16. Bergman H, Wichmann T, DeLong M.R. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-38
1991 ;337:403-06
17. Defer GL, Widner H, Marie RM, Remy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999;14:572-584.
18. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-1111.
19. Houeto JL, Damier P, Bejjani PB, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000;57:461-465.
20. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002;59:932-934.
21. Saint-Cyr JA, Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE. Neuropsychological

- consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 2000;123(Pt. 10):2091-2108.
22. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121(Pt. 3):451-457.
 23. Houeto JL, Mesnage V, Mallet L, et al. Behavioural disorders, Parkinson's disease and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:701-707.
 24. Mesnage V, Houeto J, Welter M, et al. Parkinson's disease: neurosurgery at an earlier stage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:778-779.
 25. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
 26. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:956-963.
 27. Ostergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 2002;17:693-700.
 28. Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain* 2002; 125(Pt. 3):575-583.
 29. Broggi G, Franzini A, Feltoni P, et al. Effect of bilateral subthalamic electrical stimulation in Parkinson's disease. *Surg Neurol* 2001 ;56:89-94.
 30. Moro E, Scerrati M, Romito LM, Roselli R, Tonali P, Albanese A. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease. *Neurology* 1999;53:85-90.
 31. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289-296.
 32. Kumar R, Lang AE, Rodriguez-Oroz MC, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(Suppl. 6):S34-S39.
 33. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 2001 ;56:548-551.
 34. Kumar R, Lazana AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:850-855.
 35. Pinter MM, Alesch F, Murg M, Seiwald M, Hetscher RJ, Binder H. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for control of extrapyramidal features in advanced idiopathic parkinson's disease: one year follow-up. *J Neural Transm* 1999;106:693-709.
 39. Lagrange E, Krack P, Moro E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves health-related quality of life in PD. *Neurology* 2002;59:1976-1978.
 40. Romito LM, Scerrati M, Cantarina MF, Bentivoglio AR, Tonali P, Albanese A. Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1546-1550.
 36. Houeto JL, Mesnage V, Welter ML, Mallet L, Agid Y, Bejjani BP. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2003;60: 154-155.
 37. Fraix V, Pollak P, Van Blercom N, et al. Effect of subthalamic nucleus stimulation on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:1921-1923.
 38. Lapiana L, Rizzane M, Bergamasca B, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: clinical effectiveness and safety. *Neurology* 2001 ;56:552-554.

41. Grass C, Raugier A, Guehl D, Baraud T, Julien J, Baulac B. High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: a study of seven cases. *J Neurosurg* 1997; 87 :491-498.
42. Pahwa R, Wilkison S, Smith D, Lyans K, Miyawaki E, Koller We. High-frequency stimulation of the globus pallidus for the treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:249-253.
43. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Fayre J, Assal G, Ghika-Schmid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998;89:713-718.
44. Valkmann J, Allert N, Vages J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:871-875.
45. Valkmann J, Sturm V, Weiss P, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:953-961.
46. Molinuevo JL, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Levodopa withdrawal after bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson disease. *Arch Neurol* 2000;57:983-988.
47. Lopiano L, Torre E, Benedetti F, et al. Temporal changes in movement time during the switch of the stimulators in Parkinson's disease patients treated by subthalamic nucleus stimulation. *Eur Neurol* 2003;50:94-99.
48. Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Polio C, Pralong E, Ghika I. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002;58:396-401.
49. Krause M, Fogel W, Heck A, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: subthalamic nucleus versus globus pallidus internus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70: 464-470.
50. Pinter MM, Alesch F, Murg S, Hirsch DJ, Binder H. Apomorphine test: a predictor for motor responsiveness to deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol* 1999;246:907-913.
51. Iansek R, Rosenfeld JV, Huxham FE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Med J Aust* 2002; 177: 142-146.
52. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003;99:489-495.
53. Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Nieman F, Celik H, Beuls E. Long-term motor effect of unilateral pallidal stimulation in 26 patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003;99:701-707.
54. Broggi G, Franzini A, Manas C, Romito L, Albanese A. Surgery of Parkinson's disease: inclusion criteria and follow-up. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl. 1):S38-S40.
55. Thobois S, Mertens P, Guenot M, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: clinical evaluation of 18 patients. *J Neurol* 2002;249:529-534.
56. Peppe A, Pierantozzi M, Altibrandi MG, et al. Bilateral GPi DBS is useful to reduce abnormal involuntary movements in advanced Parkinson's disease patients, but its action is related to modality and site of stimulation. *Eur J Neurol* 2001 ;8:579 -586.
57. Lohr TJ, Burgunder JM, Pohle T, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Long-term pallidal deep brain stimulation in patients with advanced Parkinson disease: 1-year follow-up study. *J Neurosurg* 2002;96:844-853.
58. Vesper J, Klostermann F, Stockhammer F, Funk T, Brock M. Results of chronic subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Surg Neurol* 2002;57: 306-311.
59. Valldeoriola F, Pilleri M, Talasa E, Malinueva JL, Rumia J, Ferrer E. Bilateral subthalamic stimulation as therapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov Disord* 2002;17:125-132.
60. Figueiras-Mendez R, Regidor I, Riva-Meana C, Magarinas-Ascañe CM. Further

supporting evidence of beneficial subthalamic stimulation in Parkinson's patients. *Neurology* 2002;58:469-470.

61. Durif F, Lemaire JJ, Debilly B, Dardain G. Acute and chronic effects of anteromedial globus pallidus stimulation in Parkinson's disease. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1999;67:315-322.
62. Troster AI, Fields JA, Wilkinson S, Pahwa R, Koller WC, Lyons KE. Effect of motor improvement on quality of life following subthalamic stimulation is mediated by changes in depressive symptomatology. *Stereo Funct Neurosurg* 2003;80:43-47.
63. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Neuropsychological changes after subthalamic nucleus stimulation: a 12 month follow-up in nine patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;10:73-79.
64. Welter ML, Houeto JL, Bonnet AM, et al. Effects of high frequency stimulation on subthalamic neuronal activity in parkinsonian patients. *Arch Neural* 2004;61:89-96.
65. Devos D, Labyt E, Derambure P, et al. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. *Brain* 2004;127(pt. 2):408-419.
66. Varma TR, Fox SH, Eldridge PR, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: effectiveness in advanced Parkinson's disease patients previously reliant on apomorphine. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2003;74:170-174.
67. Fukuda M, Barnes A, Simon ES, et al. Thalamic stimulation for parkinsonian tremor: correlation between regional cerebral blood flow and physiological tremor characteristics. *Neuroimage* 2004;21:608-615.
68. Cintas P, Simonetta-Moreau M, Ory F, et al. Deep brain stimulation for parkinson's disease: correlation between intraoperative subthalamic nucleus neurophysiology and most effective contacts. *Stereo Funct Neurosurg* 2003;80:108-113.
69. Abosch A, Lozano A. Stereotactic neurosurgery for movement disorders. *Can J Neurol Sci* 2003;30 (Suppl. 1):S72-S82.
70. Gerschlagner W, Ales-H F, Cunnington R, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation improves frontal cortex function in Parkinson's disease: an electrophysiological study of the contingent negative variation. *Brain* 1999;122(Pt. 12):2365-2373.
71. Faist M, Xie J, Kurz D, et al. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on gait in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124(Pt. 8):1590-1600.
72. Carella F, Genitrini S, Bressanelli M, et al. Acute effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on clinical and kinematic parameters in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:651-655.
73. Tavella A, Bergamasco B, Bosticco E, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: longterm follow-up. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl. 2):S111-S112.
74. Rodriguez-Oroz MC, Gorospe A, Guridi J, et al. Bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(12 Suppl. 6):S45-S51.
75. Rizzone M, Lanette M, Bergamasco B, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2001;71:215-219.
76. Pollak P, Benabid AL, Limousin P, Benazzouz A. Chronic intracerebral stimulation in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997;74:213-220.
77. Schroeder U, Kuehler A, Hennenlotter A, et al. Facial expression recognition and subthalamic nucleus stimulation. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2004;75:648-650.
78. Gironell A, Kulisevsky J, Rami L, Fortuny N, Garcia-Sanchez C, Pascual-Sedano B. Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease: a controlled comparative study. *J Neurol* 2003;250:917-923.
79. Capus L, Melatini A, Zorzon M, et al. Chronic bilateral electrical stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of advanced Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2001;22:57-58.
80. Simuni T, Jaggi JL, Mulholland H, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: a study of efficacy and safety. *J Neurosurg* 2002;96:666-672.
80. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*

2002;17:372-377.

81. Visser-Vandewalle V, van der Linden C, Temel Y, Nieman F, Celik H, Beuls E. Long-term motor effect of unilateral pallidal stimulation in 26 patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003;99:701-707.
83. Esselink RA, de Bie RM, de Haan RJ, et al. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in PD: a randomized trial. *Neurology* 2004;62:20J-207.
84. Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1332-1337.
85. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:595-600.
86. Allert N, Volkmann J, Datse S, Hefer H, Sturm V, Freund HJ. Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:1076-1085.
87. Patel NK, Plaha P, O'Sullivan K, McCarter R, Heywood P, Gill SS. MRI directed bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1631-1637.
88. Littlechild P, Varma TR, Eldridge PR, et al. Variability in position of the subthalamic nucleus targeted by magnetic resonance imaging and microelectrode recordings as compared to atlas coordinates. *Stereo Funct Neurosurg* 2003;91:213-228.
89. Goetz CG. Treatment of advanced Parkinson's disease: an evidence-based analysis. *Adv Neurol* 2003;91:93-94.
90. Chou KL, Forman MS, Trojanowski JQ, Hurtig HI, Baltuch GH. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in a patient with levodopa-responsive multiple system atrophy: case report. *J Neurosurg* 2004;100:553-556.
91. Tarsy P, Apetuerova D, Ryan P, Norregaard T. Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy. *Neurology* 2003;61:247-249.
92. Krack P, Dawsey PL, Benabid AL, et al. Ineffective subthalamic nucleus stimulation in levodopa-resistant parkinsonism. *Neurology* 2000;54:2182-2184.
93. Landi A, Parolin M, Piolti R, et al. Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease: the experience of the Neurosurgical Department in Monza. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl. 1):S43-S44.
94. Dramey C, Kumar R, Lang AE, Lazana AM. An investigation of the effects of subthalamic nucleus stimulation on acoustic measures of voice. *Mov Disord* 2000;15:1132-1138.
95. Hariz MI, Johansson F, Shamsgovara P, Johansson E, Hariz GM, Fagerlund M. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in a parkinsonian patient with preoperative deficits in speech and cognition: persistent improvement in mobility but increased dependency: a case study. *Mov Disord* 2000;15:136-139.
96. Jarraya B, Bonnet AM, Duyckaerts C, et al. Parkinson's disease, subthalamic stimulation, and selection of candidates: a pathological study. *Mov Disord* 2003;18:1517-1520.
97. Ondo W, Jankovic J, Schwartz K, Almaguer M, Simpson RK. Unilateral thalamic deep brain stimulation for refractory essential tremor and Parkinson's disease tremor. *Neurology* 1998;51:1063-1069.
98. Daniele A, Albanese A, Contarino MF, et al. Cognitive and behavioural effects of chronic stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:175-182.
99. Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for involuntary movements. *Clin Neurol* 2001;41:1079-1080.
100. Broggi G, Franzini A, Manas C, Romito L, Albanese A. Surgery of Parkinson's disease: inclusion criteria and follow-up. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl. 1):S38-S40.
101. Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, et al. Deep brain stimulation of the

- subthalamic nucleus in PD: an analysis of the exclusion causes. *J Neural Sci* 2002;] 95:167-170.
102. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, et al. Bilateral subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease affects neither memory nor executive functions: a consecutive series of 62 patients. *Ann Neurol* 1999;46:217-223.
 103. Dujardin K, Defebvre L, Krystkowiak P, Blond S, Destee A. Influence of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on cognitive function in Parkinson's disease. *J Neurol* 2001 ;248:603-611.
 105. Trepanier LL, Kumar R, Lozano AM, Lang AE, Saint-Cyr JA. Neuropsychological outcome of GPi pallidotomy and GPi or STN deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2000; 42:324-347.
 106. Funkiewiez A, Ardouin C, Caputo E, et al. Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75: 834 - 839.
 107. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, et al. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease: a consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002;59: 1427-1429.
 108. Burchiel KJ, Anderson VC, Fayre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999;45: 1375-1382.
 109. Vitek JL. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: a critical re-evaluation of STN versus GPi DBS. *Stereotact Funct Neurosurg* 2002;78: 119-131.
 110. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001 ;345:956-963.
 111. Peppe A, Pierantozzi M, Bassi A, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus compared with the globus pallidus internus in patients with Parkinson disease. *J Neurosurg* 2004;101:195-200.
 112. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
 113. Benabid AL, Krack PP, Benazzouz A, Limousin P, Koudsie A, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for Parkinson's disease: methodologic aspects and clinical criteria. *Neurology* 2000;55(12 Suppl. 6):S40-S44.
 114. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, et al. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002; 59:932-934.
 115. Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1332-1337.
 116. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, Lozano AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003;99:489-495.
 117. Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Lancet* 1997;350: 1676.
 118. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for severe Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995;10:672-674.
 119. Limousin P, Krack P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-1111.
 120. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121(Pt. 3):451-457.
 121. Jahanshahi M, Ardouin CM, Brown RG, et al. The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson's disease. *Brain* 2000; 123(Pt. 6): 1142-1154.
 122. Benabid AL, 'Koudsie A, Berazzouz A; eta!. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Arch Med Res* 2000;31 :282~289.

123. Cuny E, Guehl J, Burbaud P, Gross C, Dousset V, Rougier A. Lack of agreement between direct magnetic resonance imaging and statistical determination of a subthalamic target: the role of electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2002;97:591-597.
124. Schuurman PR, de Bie RM, Majoie CB, Speelman JD, Bosch DA. A prospective comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ventriculography for target-coordinate determination in frame-based functional stereotactic neurosurgery. *J Neurosurg* 1999;91:911-914.
125. Alterman RL, Reiter GT, Shils J, et al. Targeting for thalamic deep brain stimulator implantation without computer guidance: assessment of targeting accuracy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:150-153.
126. Pollak P, Krack P, Fraix V, et al. Intraoperative micro- and macrostimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl. 3): S155-S161.
127. Bejjani BP, Dormont D, Pidoux B, et al. Bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease by using three-dimensional stereotactic magnetic resonance imaging and electrophysiological guidance. *J Neurosurg* 2000;92:615-625.
128. Beric A, Kelly PJ, Rezai A, et al. Complications of deep brain stimulation surgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;77:73-78.
129. Hariz MI. Complications of deep brain stimulation surgery. *Mov Disord* 2002;17:162-166.
130. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002;50:1268-1274.
131. Oh MY, Hodaie M, Kim SH, Alkhani A, Lang AE, Lozano AM. Deep brain stimulator electrodes used for lesioning: proof of principle. *Neurosurgery* 2001;49:363-367.
132. Baddour LM. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci* 2001;322:209-212.
133. Umemura A, Jaggi JL, Hurtig HI, et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg* 2003;98:779-784.
134. Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, et al. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg* 2002;97:370-387.
135. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001;104:1029-1033.
136. Cohen MI, Bush DM, Gaynor JW, Vetter VL, Tanel RE, Rhodes LA. Pediatric pacemaker infections: twenty years of experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:821-827.
137. Mounsey Jp, Griffith MJ, Tynan M, et al. Antibiotic prophylaxis in permanent pacemaker implantation: a prospective randomised trial. *Br Heart J* 1994;72:339-343.
138. Wade JS, Cobbs CG. Infections in cardiac pacemakers. *Curr Clin Top Infect Dis* 1988;9:44-61.
148. Byrd DL, Marks WJ Jr, Starr PA. Deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease. *AORN J* 2000;72:387-408.
149. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403-406.
150. Krack P, Fraix V, Mendes A, Benabid AL, Pollak P. Postoperative management of subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(Suppl. 3):S188-S197.
151. Eriksen SK, Tuite PJ, Maxwell RE, Sullivan M, Low WC, Ebo TJ. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for the treatment of Parkinson's disease: results of six patients. *J Neurosci Nurs* 2003;35:223-231.
152. Doshi PK, Chhaya NA, Bhatt MA. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Neurol Ind* 2003;51:43-47.

153. Koller W, Pahwa R, Busenbark K, et al. High-frequency unilateral thalamic stimulation in the treatment of essential and parkinsonian tremor. *Ann Neurol* 1997;42:292-299.
154. Hariz GM, Bergenheim AT, Hariz MI, Lindberg M. Assessment of ability/disability in patients treated with chronic thalamic stimulation for tremor. *Mov Disord* 1998;13:78-83.
155. Kleiner-Fisman G, Fisman DN, Sime E, Saint-Cyr JA, LOZEY AM, Lang AE. Long-term follow up of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with advanced Parkinson disease. *J Neurosurg* 2003;99:489-495.
156. Patel NK, Plaha P, O'Sullivan K, McCarter R, Heywood P, C SS. MRI directed bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74: 1631-1637.
157. Bejjani B, Damier P, Amulic I, et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease: two targets? *Neurology* 1997;49:1564-1569.
158. Burchiel KJ, Anderson VC, Fayre J, Hammerstad JP. Comparison of pallidal and subthalamic nucleus deep brain stimulation: advanced Parkinson's disease: results of a randomized, blinded pilot study. *Neurosurgery* 1999;45:1375-1382.
159. Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003;349:1925-1934.
160. Hubble JP, Busenbark KL, Wilkinson S, et al. Effects of thalamic deep brain stimulation based on tremor type and diagnosis. *Mov Disord* 1997;12:337-341.
161. Panikar D, Kishore A. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurol Ind* 2003;51: 167-175.
162. Pallua R, Wilkinson SB, Overman J, Lyons KE. Bilateral subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease: long-term follow up. *J Neurosurg* 2003;99:71-77.
163. Valldeoriola F, Pilleri M, Tolosa E, Molinuevo JL, Rumia J, Ferrer E. Bilateral subthalamic stimulation monotherapy in advanced Parkinson's disease: long-term follow-up of patients. *Mov Disord* 2002; 17: 125-132.
164. Romito LM, Scerrati M, Contarino MF, Bentivoglio AR, Tonali P, Albanese A. Long-term follow up of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Neurology* 2002;58:1546-1550.
165. Martinez-Martin P, Valldeoriola F, Tolosa E, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation and quality of life in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:372-377.
166. Tamma F, Rampini P, Egidi M, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: the experience of the Policlinico-San Paolo Group in Milan. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl. 1):S41-S42.
167. Figueiras-Mendez R, Regidor I, Riva-Meana C, Magarinos-Ascone CM. Further Supporting evidence of beneficial subthalamic stimulation in Parkinson's patients. *Neurology* 2002;58:469-470.
168. Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology* 2001;56:548-551.
169. Macia F, Perlemoine C, Coman I, et al. Parkinson's disease patients with bilateral subthalamic deep brain stimulation gain weight. *Mov Disord* 2004;19:206-212.
170. Barichella M, Marczevska AM, Mariani C, Landi A, Vairo A, Pezzoli G. Body weight gain rate in patients with Parkinson's disease and deep brain stimulation. *Mov Disord* 2003;18:1337-1340.
171. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Deuschl G, Benabid A. From off-period dystonia to peak-dose chorea: the clinical spectrum of varying subthalamic nucleus activity. *Brain* 1999; 122(Pt. 6):1133-1146.
172. Limousin P, Pollak P, Hoffmann D, Benazzouz A, Perret JE, Benabid AL. Abnormal involuntary movements induced by subthalamic nucleus stimulation in parkinsonian patients. *Mov Disord* 1996;11:231-235.
173. Benabid AL, Benazzouz A, Limousin P, et al. Dyskinesias and the subthalamic nucleus.

Ann Neurol 2000;47(Suppl. 1):S189-S192.

174. Houeto JL, Welter ML, Bejjani PB, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: intraoperative predictive factors. *Arch Neurol* 2003;60:690-694.
175. Umemura A, Jaggi JL, Hurtig HI, et al. Deep brain stimulation for movement disorders: morbidity and mortality in 109 patients. *J Neurosurg* 2003;98:779-784.
176. Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, Polio C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2002;58:396-401.
177. Moro E, Esselink RJ, Benabid AL, Pollak P. Response to levodopa in parkinsonian patients with bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Brain* 2002; 125(Pt. 11):2408-2417.
178. Kleiner-Fisman G, Saint-Cyr J, Miyasaki T, Lozano A, Lmg A. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;59: 1293-1294.
179. Lang A, Kleiner-Fisman G, Saint-Cyr J, Miyasaki T, Lozano A. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up. *Neurology* 2003;60: 154-155.
180. Limousin P, Knick P, Pollak P, et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998;339:1105-1111.
181. Simuni T, Jaggi JL, Mulholland H, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: a study of efficacy and safety. *J Neurosurg* 2002;96:666-672.
182. Benabid AL, Pollak P, Gao D, et al. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedius nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996;84:203-214.
183. Albanese A, Nordera GP, Caraceni T, Moro E. Long-term ventralis intermedius thalamic stimulation for parkinsonian tremor. Italian Registry for Neuromodulation in Movement Disorder. *Adv Neurol* 1991;50:631-634.
184. Alesch F, Pinter MM, Hellscher RJ, Fertl L, Benabid AL, Koos WT. Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurochir* 1995;136:75-81.
185. Hariz MI, Shamsgovara P, Johansson F, Hariz G, Fodstad H. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:208-218.
186. Lyons KE, Koller WC, Wilkinson SB, Pahwa R. Long term safety and efficacy of unilateral deep brain stimulation of the thalamus for parkinsonian tremor. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2001;71: 682-684.
187. Obwegeser AA, Ditti RJ, Witte RJ, Lucas JA, Turk MF, Wharen RE Jr. Quantitative and qualitative outcome measures after thalamic deep brain stimulation to treat disabling tremors. *Neurosurgery* 2001;48:274-281.
188. 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;342:461-468.
189. Krack P, Pollak P, Limousin P, et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset Parkinson's disease. *Brain* 1998;121(Pt. 3):451-457.
190. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study G. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345:956-963.
191. Rizzone M, Lanotte M, Bergamasco B, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: effects of variation in stimulation parameters. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:215-219.
192. Bejjani BP, Gervais D, Arnulf I, et al. Axial parkinsonian symptoms can be improved: the role of levodopa and bilateral subthalamic stimulation. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2000;68:595-600.

193. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998;51:850-855.
194. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord* 1998;13:907-914.
195. Allert N, Volkmann J, Dotse S, Hefter H, Sturm V, Freund HJ. Effects of bilateral pallidal or subthalamic stimulation on gait in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001;16:1076-1085.
196. Volkmann J, Sturm V, Weiss P, et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:953-961.
197. Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;345:956-963.
198. Ghika I, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Schmid F. Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review. *J Neurosurg* 1998;89:713-718.
199. Defebvre LJ, Krystkowiak P, Blatt JL, et al. Influence of pallidal stimulation and levodopa on gait and preparatory postural adjustments in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:76-83.
200. Lohr TJ, Burgunder JM, Pohle T, Weber S, Sommerbaldler R, Krauss JK. Long-term pallidal deep brain stimulation in patients with advanced Parkinson disease: 1-year follow-up study. *J Neurosurg* 2002;96:844-853.
201. Volkmann J, Allert N, Voges J, Sturm V, Schnitzler A, Freund HJ. Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;55:871-875.
202. Houeto JL, Bejjani IOB, Damier P, et al. Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD. *Neurology* 2000;55:728-730.
203. Kumar K, Kelly M, Toth C. Deep brain stimulation of the ventral intermediate nucleus of the thalamus for control of tremors in Parkinson's disease and essential tremor. *Stereotact Funct Neurosurg* 1999;72:47-61.
204. Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:289-296.
205. Kumar R, Lang AE, Rodriguez-Oroz MC, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus pars interna in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55(Suppl. 6):S34-S39.
206. Taveira A, Bergamasco B, Bosticco E, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: longterm follow-up. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl. 2):S III-SI 12.
207. Herzog J, Volkmann J, Krack P, et al. Two-year follow-up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1332-1337.
208. Broggi G, Franzini A, Ferroli P, et al. Effect of bilateral subthalamic electrical stimulation in Parkinson's disease. *Surg Neurol* 2001;56:89-94.
209. Iannsek R, Rosenfeld JV, Huxham FE. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Med J Aust* 2002;177:142-146.
210. Ostergaard K, Sunde N, Dupont E. Effects of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with severe Parkinson's disease and motor fluctuations. *Mov Disord* 2002;17:693-700.
211. Ashby P, Kim YJ, Kumar R, Lang AE, Lozano AM. Neurophysiological effects of stimulation through electrodes in the human subthalamic nucleus. *Brain* 1999;122(Pt. 10):1919-1931.
212. Tamma F, Caputo E, Chiesa V, et al. Anatomico-clinical correlation of intraoperative stimulation-induced side-effects during HF-DBS of the subthalamic nucleus. *Neurol Sci* 2002;23(Suppl. 2):S109-S110.

213. Gentil M, Garcia-Ruiz P, Pollak P, Benabid AL. Effect of bilateral deep-brain stimulation on oral control of patients with parkinsonism. *Eur Neurol* 2000;44:147-152.
214. Kumar R. Methods for programming and patient management with deep brain stimulation of the globus pallidus for the treatment of advanced Parkinson's disease and dystonia. *Mov Dis* 2002;17(Suppl. 3):S198-S207.
215. Spiegel EA, Wycis HT, Szekely EG, et al. Stimulation of Forel's field during stereotaxic operations in the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1964; 16:537-548.
216. Forget R, Tozlovanu V, Iancu A, Boghen D. Botulinum toxin improves lid opening delays in blepharospasm-associated apraxia of lid opening. *Neurology* 2002;58: 1843- 1846.
217. Boghen D, Tozlovanu V, Iancu A, Forget R. Botulinum toxin therapy for apraxia of lid opening. *Ann NY Acad Sci* 2002;956: 482-483.