

Kleiner Leitfaden für die Praxis

Tiefe Hirnstimulation

Christian Baumann^a, Oguzkan Sürücü^b, Lennart Stieglitz^b, Lukas L. Imbach^a, Ines Zangger^c, Mechtild Uhl^a, Heide Baumann-Vogel^a

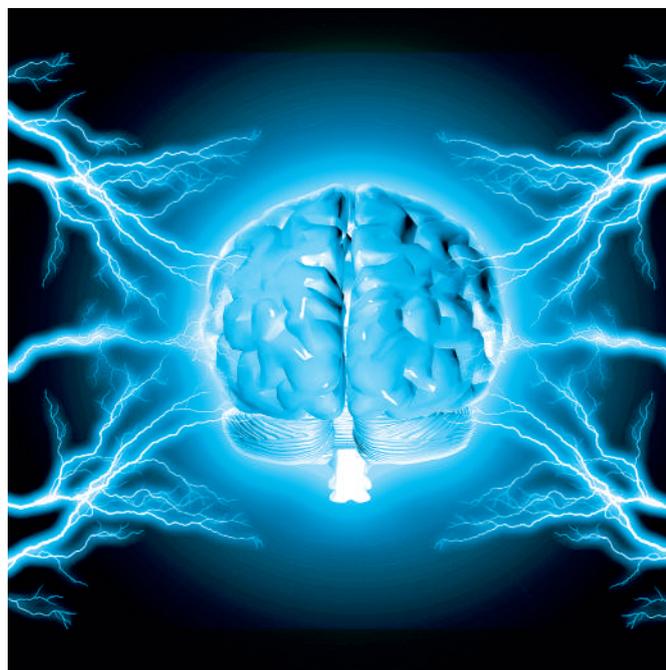
^a Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich; ^b Klinik für Neurochirurgie, UniversitätsSpital Zürich; ^c FMH Neurologie, Uster

Seit Mitte des letzten Jahrhunderts wurden irreversible stereotaktische Läsionen im Gehirn zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen eingesetzt. In den 1980er Jahren wurde nahezu zeitgleich in der Schweiz und in Frankreich an einer reversiblen Methode gearbeitet, um ähnliche therapeutische Effekte zu erzielen. Der Grundgedanke dahinter war, dass mittels hochfrequenter Stimulation durch Ausschalten der neuronalen Aktivität eine funktionelle (reversible) Läsion erzeugt werden kann. Seither wird die tiefe Hirnstimulation in der Behandlung neurologischer Erkrankungen wie zum Beispiel Morbus Parkinson zunehmend erfolgreich eingesetzt.

Einführung

Bereits 1976 hat in Zürich der Neurochirurg Jean Siegfried die tiefe Hirnstimulation mittels stereotaktisch platzierter Elektroden im Gehirn zur Behandlung von chronischen Schmerzen angewandt, und 1987 behandelten sowohl er als auch Alim-Louis Benabid und Pierre Pollak in Grenoble die ersten Tremor- bzw. Parkinson-Patienten. Es folgten die europäischen und nordamerikanischen Zulassungen für Tremor (1993), die Parkinson-Erkrankung (1998) und später auch die Dystonie (2003). Seit mittlerweile gut 15 Jahren ist die Therapie durch tiefe Hirnstimulation etablierter Bestandteil in der Behandlung dieser Bewegungsstörungen, wobei in den letzten Jahren die Anzahl der durchgeführten Operationen weltweit rasant zunahm und die Marke von 120 000 längst überschritten hat. Am weitaus häufigsten wird die tiefe Hirnstimulation weiterhin bei Parkinson-Patienten angewandt, weshalb die vorliegende Arbeit diese Indikation schwergewichtig beleuchten wird. Zahlreiche andere und neue Indikationen sind gegenwärtig im Rahmen von wissenschaftlichen Studien in Erprobung und werden am Schluss erwähnt.

Kurz zusammengefasst werden bei sorgfältig ausgewählten Patienten meist bilateral Elektroden durch millimetergenaue stereotaktische Planung dergestalt implantiert, dass die elektrische Impulse abgebenden Kontakte in vordefinierten Zielgebieten zu liegen kommen (Abb. 1). Die Elektroden werden dann mittels eines subkutan verlaufenden Kabels mit dem eigentlichen



thorakal oder abdominal liegenden Stimulator (Schrittmacher oder Impulsgenerator) verbunden.

Die massgeblichen Vorteile der tiefen Hirnstimulation gegenüber den läsionellen Verfahren sind die Reversibilität und die Modulierbarkeit der Stimulation, auch nach der Operation. Die heute verfügbaren Stimulatoren erlauben eine Vielzahl verschiedener Programmierungen,



Christian Baumann

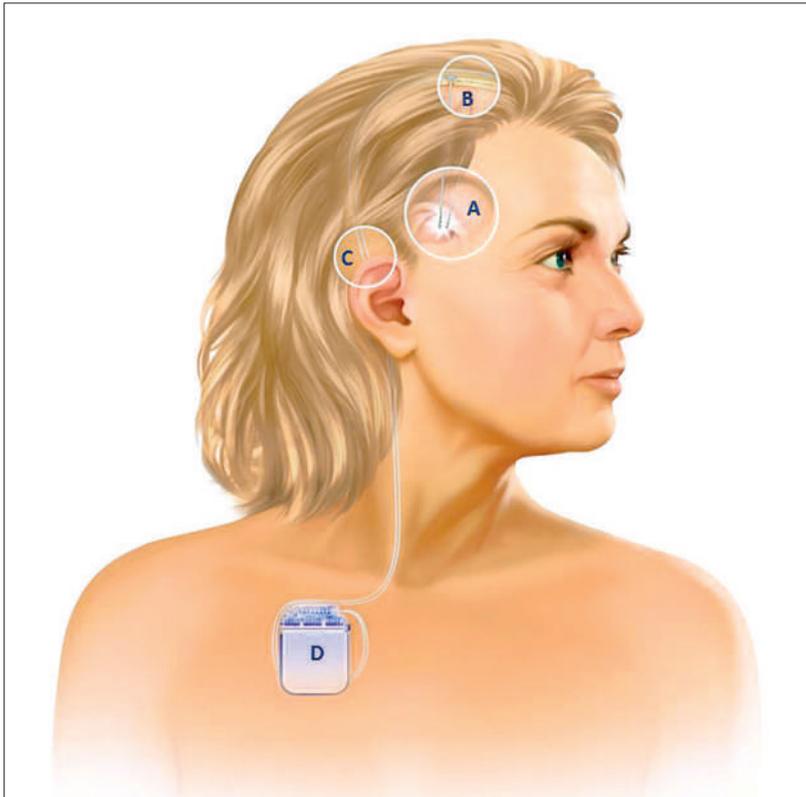


Abbildung 1: Darstellung eines implantierten Systems zur tiefen Hirnstimulation mit zwei implantierten Elektroden (A), die an der Schädeldecke befestigt werden (B), den subkutan verlegten Verlängerungen (C) und dem hier thorakal implantierten Stimulator (D). Modifiziert nach Medtronic (Schweiz) AG.

wobei beliebige Kombinationen von Stromstärke, elektrischer Spannung, Impulsdauer, Impulsbreite und Frequenz der abgegebenen Impulse programmiert werden können. Die Elektroden verfügen ausserdem über mehrere Kontakte, wodurch auch postoperativ das erzeugte Stimulationsfeld entlang der Elektrode verändert werden kann. Die Stimulationseinstellungen können zudem von den Patienten selber in vom Arzt jeweils individuell vordefinierten Grenzen modifiziert werden. Waren bis vor kurzem in der Schweiz ausschliesslich aufladbare und nicht-wiederaufladbare Stimulatoren der Firma *Medtronic* verfügbar, stehen nun mit *St. Jude Medical* und *Boston Scientific* alternative Modelle zur Verfügung.

Die tiefe Hirnstimulation hat eine Wirkung auf die den aktiven Elektrodenkontakten naheliegenden Neuronen und Fasern, wobei das Wirkungsfeld mit zunehmender Spannung oder Stromstärke grösser wird. In den meisten Fällen wird mit den gewählten Programmierungen durch hochfrequente Stimulation eine Hemmung der Nervenzellen und eine Aktivierung der Fasern bewirkt [1]. Im Falle von Parkinson-Patienten führt dies beispielsweise zu einem veränderten Signalverhalten in Basalganglien-Schleifen und thalamokortikalen Verbindungen.

Auch Synapsen, Astrozyten, Neurotransmitter und der lokale Blutfluss werden beeinflusst, was aufzeigt, dass die tiefe Hirnstimulation sowohl elektrische als auch biochemische Effekte, sowohl auf neuronale Strukturen als auch auf Gliazellen hat [2]. Es ist im Detail jedoch weiterhin unklar, inwiefern diese Veränderungen sich auf neurologische oder psychiatrische Symptome auswirken [2].

Da die tiefe Hirnstimulation eine anspruchsvolle, sehr komplexe und in hohem Masse interdisziplinäre Behandlung ist, wird sie in der Schweiz im Rahmen der hochspezialisierten Medizin nur an wenigen Zentren mit entsprechender Erfahrung und genügend grossen Fallzahlen angeboten.

Parkinson-Erkrankung

Zielstrukturen

Die meisten Zentren verwenden heute bei der tiefen Hirnstimulation den Nucleus subthalamicus (STN) als Standard-Zielgebiet für Parkinson-Patienten. Andere – besonders in den Vereinigten Staaten – favorisieren den Globus pallidus internus (GPI). Grössere Vergleichsstudien weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit hin [3–5], weswegen die Wahl des Zielpunktes individuell bestimmt werden muss. Vorteile der subthalamischen Stimulation sind bessere Langzeitergebnisse und eine von den Patienten geschätzte Medikamentenreduktion. Vorteile der pallidalen Stimulation sind das möglicherweise geringere Risiko neuropsychiatrischer Nebenwirkungen und die ausgeprägte Reduktion von Dyskinesien. Bei Patienten mit ausgeprägtem Tremor und wenig Rigor und Akinesie kann ausserdem eine Stimulation im Nucleus ventralis intermedius (Vim) des Thalamus erwogen werden, wobei mit dieser Behandlung ausschliesslich der Tremor verbessert wird. Da eine Progredienz der anderen Kardinalsymptome im Verlauf regelhaft zu erwarten ist, wird nur in Ausnahmefällen zu diesem Zielpunkt eingegriffen.

Verschiedene Gruppen berichteten ausserdem, dass die Stimulation im pedunkulopontinen Nucleus (PPN) zu einer Verbesserung von Parkinson-assoziierten Gangstörungen führe [6, 7]. Aufgrund der beschränkt verfügbaren Daten bleibt dieser Zielpunkt bislang experimentell; zudem zeigte eine Studie auf, dass auch dieser Zielpunkt unerwünschte Effekte wie Dysarthrie auslösen kann [8].

Wirksamkeit

Als Grundregel gilt: Die tiefe Hirnstimulation wirkt insbesondere auf jene Symptome, die auch mit Levodopa positiv beeinflusst werden können, allen voran

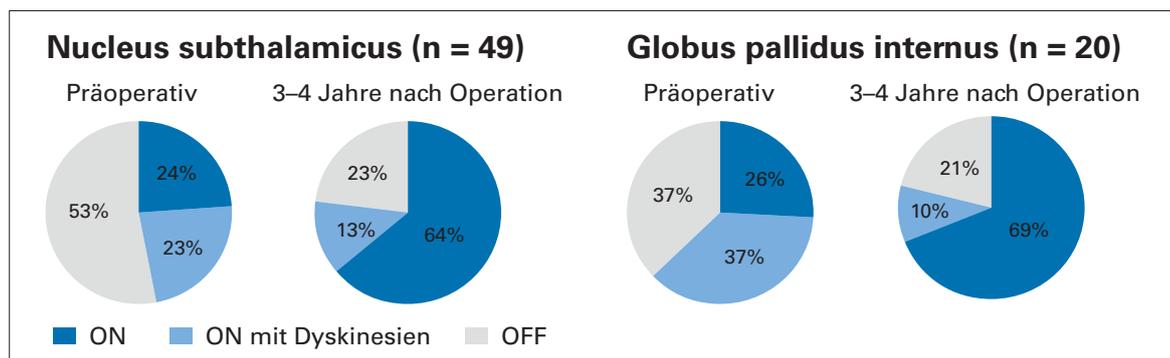


Abbildung 2: Tägliche Zeit während der Wachphase in gutem ON-Zustand (mit guter Beweglichkeit; dunkelblau), im ON mit Dyskinesien (hellblau) und im OFF (mit verminderter Beweglichkeit, Akinesie, Tremor; hellgrau), vor und drei bis vier Jahre nach tiefer Hirnstimulation. Abbildung modifiziert nach: Rodrigues-Oroz MC et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*. 2005;128:2440–9.

Rigor und Akinesie. Der Tremor, der oft weniger gut auf Levodopa anspricht, kann durch die Stimulation positiv beeinflusst werden.

Es gibt mehrere grosse randomisierte, kontrollierte und z.T. doppelt verblindete Studien zur tiefen Hirnstimulation bei Morbus Parkinson [9–12]. Ohne Ausnahme bestätigten sie die Wirksamkeit und die Sicherheit dieses Therapieverfahrens. Behandelte Patienten sind über eine längere Zeit am Tag im guten ON-Zustand (gut beweglich), während die täglichen Zeiten im OFF-Zustand (mit verminderter Beweglichkeit) und die Zeiten im ON mit störenden Dyskinesien durch die Stimulation abnehmen (Abb. 2) [13]. Eine deutsch-französische Studie von Schüpbach und Kollegen zeigte ausserdem eindrücklich, dass die tiefe Hirnstimulation bereits bei frühen motorischen Komplikationen einer medikamentösen Therapie überlegen ist [12]. Eine Metaanalyse von 34 Studien mit subthalamischer tiefer Hirnstimulation an fast 1000 Patienten zeigte motorische Verbesserungen (gemessen an der motorischen Subskala der *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) um 52%, wobei motorische Fluktuationen und Dyskinesien gut kontrolliert werden konnten [14]. Die Medikation konnte im Schnitt um knapp 60% reduziert werden. Die Therapie ist ausserdem langfristig wirksam [15]. Beide Befunde können wir bestätigen. In unserem Zentrum sind die Zahlen im selben Rahmen (motorische Verbesserung: 58%, Medikamentenreduktion: 64%), und aufgrund der sehr frühen Implantationen durch Jean Siegfried in den 90er Jahren sehen wir auch im Langzeitverlauf eine Wirksamkeit der tiefen Hirnstimulation. Vor allem die als ausserordentlich unangenehm empfundenen OFF-Zeiten sind auch nach drei bis vier Jahren deutlich reduziert (Abb. 2). Die Erkrankung wird zwar nicht geheilt, aber langfristig symptomatisch gebessert.

Da der neurodegenerative Prozess jedoch unabhängig von der Behandlung fortschreitet, treten im Verlauf

vermehrt Symptome auf, die nicht auf Levodopa ansprechen und die auch nicht durch die tiefe Hirnstimulation verbessert werden können. Dazu gehören die posturale Instabilität, die zu Stürzen führen kann, aber auch eine Vielzahl von nicht-motorischen Symptomen wie beispielsweise kognitiver Abbau oder autonome Symptome. Gewisse nicht-motorische Symptome wie Levodopa-abhängige Schmerzen können jedoch auf die tiefe Hirnstimulation dramatisch ansprechen [16].

Welche Patienten sollen für eine Operation evaluiert werden?

Folgende Kriterien sprechen für die Erwägung einer tiefen Hirnstimulation bei M. Parkinson:

- Eindeutige Diagnose eines Morbus Parkinson mit signifikantem Ansprechen auf Levodopa;
- Beginnende oder ausgeprägte motorische Fluktuationen/Dyskinesien oder weitgehend therapieresistenter Tremor;
- Keine schwergradige posturale Instabilität;
- Keine Demenz, keine schweren psychiatrischen Erkrankungen;
- Mit dem sozialen Leben nicht vereinbare Impulskontrollstörungen unter dopaminerger Therapie oder das Vorliegen eines Dopamin-Dysregulationssyndroms, also eine übermässige Einnahme dopaminerger Medikamente durch den Patienten (weiche Indikation);
- Guter Allgemeinzustand mit mehreren Jahren Lebenserwartung.

Tremor-Erkrankungen

Seit mehr als 20 Jahren ist die thalamische Hirnstimulation zur Therapie bei Parkinson- und essentiellen Tremor zugelassen. Mittlerweile zeigte sich, dass auch andere Tremorformen wie Mittelhirn-Tremor oder Tremor bei Multipler Sklerose ansprechen können. Der Nucleus ventralis intermedius (Vim) des Thalamus ist

für alle Tremorformen – mit Einschränkung des Parkinsontremors – das Zielgebiet der Wahl. Andere Zielstrukturen wie die kaudale Zona incerta sind noch als experimentell einzustufen. Bei der Parkinson-Erkrankung haben auch der subthalamische Nucleus und etwas weniger der Globus pallidus internus eine Wirkung auf den Tremor.

Die Wirksamkeit der thalamischen Stimulation auf den Tremor ist seit 1991 gut belegt [17]. Das Sicherheitsprofil entspricht weitgehend demjenigen von Parkinson-Patienten, wobei im langjährigen Verlauf weniger Infektionen beobachtet werden. Die stimulationsinduzierten Nebenwirkungen beinhalten vor allem Dysarthrie und Gleichgewichtsstörungen.

Welche Patienten sollten für eine Operation evaluiert werden?

Folgende Kriterien sprechen für die Erwägung einer tiefen Hirnstimulation:

- Therapierefraktäre Tremorerkrankung
Beispiel essentieller Tremor: kein befriedigendes Ansprechen auf Inderal, Primidon, Gabapentin, Clozapin und gegebenenfalls Topiramid;
- Keine Demenz, keine relevante psychiatrische Komorbidität;
- Guter Allgemeinzustand mit mehreren Jahren Lebenserwartung.

Dystonien

Ebenfalls seit mehr als zehn Jahren ist die tiefe Hirnstimulation für Patienten mit Dystonien zugelassen. Die Stimulation im Globus pallidus internus (GPI) ist in der Regel Therapie der Wahl bei Patienten, die mit Medikamenten oder Botulinumtoxin A nicht ausreichend therapiert werden können. Die Wirksamkeit der bilateralen Stimulation über mehrere Jahre ist in mehreren kontrollierten Studien untersucht worden, in den letzten Jahren wurden auch mehrere kleinere Fallserien mit alternativen Zielstrukturen und Dystonieformen wie der sekundären Dystonie publiziert [18]. Sicherheit und Nebenwirkungsprofil sind ähnlich wie bei der Parkinson-Erkrankung.

Welche Patienten sollten für eine Operation evaluiert werden?

Folgende Kriterien sprechen für die Erwägung einer tiefen Hirnstimulation:

- Konservativ (medikamentös, mittels Botulinumtoxin A) nicht befriedigend therapierbare Patienten mit Dystonie;
- Bevorzugt primäre Dystonieformen (insbesondere DYT1);

- Bevorzugt mobile statt fixierte Dystonien;
- Ausschluss eines Ansprechens auf Levodopa (bei diesen Patienten reicht in der Regel eine niedrigdosierte Levodopa-Therapie für einen guten Therapieerfolg);
- Keine Demenz, keine relevante psychiatrische Komorbidität;
- Tardive Dyskinesien/tardive Dystonien;
- Guter Allgemeinzustand mit mehreren Jahren Lebenserwartung.

Sicherheit und Nebenwirkungen

Die tiefe Hirnstimulation ist ein operativer Eingriff und daher mit Risiken verbunden. Am meisten gefürchtet sind intra- und postoperative Blutungen, die mit einer Häufigkeit von bis zu 2% auftreten und meist asymptomatisch sind [19]. Symptomatische Blutungen treten gemäss einer neueren Studie in ca. 1% der operierten Patienten auf [20]. Durch verbesserte Bildgebung zur stereotaktischen Planung konnten die Blutungsraten in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden. Eine weitere Komplikationen sind Infektionen im Operationsgebiet, die mit antibiotischer Therapie und im schlimmsten Fall mit einer Explantation des Systems (Elektroden und/oder Stimulator) behandelt werden müssen. Durch geeignete Massnahmen kann auch das Infektionsrisiko minimiert werden – in Zürich trat beispielsweise bei bislang mehr als 100 operierten Patienten keine Infektion im Bereich der Elektroden auf. Eine multizentrische Studie in Deutschland berichtet eine Mortalitätsrate von 0,4%, verursacht vor allem durch Pneumonien und Lungenembolien [19]. Stimulationsbedingte Nebenwirkungen treten bei einem Teil der Pa-

Eine Vergleichsstudie zwischen subthalamischer und pallidaler Stimulation fand keine signifikanten Unterschiede betreffend Nebenwirkungsprofil

tienten auf. Die in der Schweiz am weitesten häufigsten gewählte subthalamische Stimulation kann zu Dysarthrie, Augenbewegungsstörungen, unwillkürlichen muskulären Kontraktionen, hypomanischen Zustandsbildern und – indirekt über die Reduktion der dopaminergen Medikamente – zu Apathie führen. Durch geeignete Anpassung der Stimulationsparameter können die Nebenwirkungen in den meisten Fällen gut kontrolliert werden, bei einigen Patienten muss jedoch ein gangbarer Kompromiss zwischen Wirkung und Nebenwirkungen gefunden werden. Eine 2013 publizierte Vergleichsstudie zwischen subthalamischer und pallidaler Stimulation fand keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Zielgebieten betreffend Nebenwirkungsprofil [5].

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med.
 Christian Baumann
 UniversitätsSpital Zürich
 Klinik für Neurologie
 Frauenklinikstrasse 26
 CH-8091 Zürich
 christian.baumann[at]usz.ch

Ausblick

Neben den Bewegungsstörungen ist die tiefe Hirnstimulation auch für die Pharmakotherapie-resistente Epilepsie (2010) und die Pharmakotherapie-resistente Zwangsstörung (2009) zugelassen. Die folgende Auflistung zeigt, bei welchen Indikationen ausserdem bereits vergleichsweise kleinere Studien oder Fallserien günstige Resultate gezeigt haben:

- Pharmakotherapie-resistente Depression;
- Hyperkinetische Symptome der Chorea Huntington;
- Gilles-de-la-Tourette-Syndrom;
- Demenzerkrankungen, insbesondere Alzheimer-Erkrankung;
- Anorexia nervosa.

Die ständig wachsende Liste spiegelt wohl das Potential der tiefen Hirnstimulation als chirurgische, prinzipiell reversible und modulierbare Therapieoption wider, die

bei unterschiedlichen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen, insbesondere mit schwerem Verlauf, angewandt wird. Die Entwicklung deutet ausserdem an, dass das Potential der tiefen Hirnstimulation wahrscheinlich noch nicht ausgeschöpft ist. Die meisten neuen Indikationen, besonders jene für psychiatrische Erkrankungen, müssen jedoch noch in grösseren klinischen Studien geprüft werden, bevor sie zum regulären klinischen Einsatz kommen können.

Neben neuen Zielpunkten und Indikationen sind in den nächsten Jahren auch technische Fortschritte zu erwarten, beispielsweise neue Elektroden, die Hirnsignale auch messen können und bedarfsadaptiert stimulieren können, oder solche mit gerichteten elektrischen Feldern, wodurch mit weniger negativen Effekten gerechnet werden kann [21, 22]. Auch die Programmierungsmöglichkeiten und die Batterien der Neurostimulatoren werden laufend weiterentwickelt. Zusammengefasst steht mit der tiefen Hirnstimulation im Bereich Parkinson, Tremor und Dystonie eine etablierte sichere und langjährig erprobte Methode zur Verfügung, die in den kommenden Jahren voraussichtlich auch für andere neurologische Erkrankungen vermehrt eingesetzt werden wird.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Titelbild

© Nicunickie | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die tiefe Hirnstimulation ist heute die operative Goldstandard-Therapie bei Patienten mit Morbus Parkinson, Tremor oder Dystonie.
- Die tiefe Hirnstimulation beim Morbus Parkinson sollte schon im frühen Krankheitsverlauf, das heisst bei Auftreten erster Fluktuationen oder Dyskinesien, erwogen werden. Entsprechend früh sollten betroffene Patienten über die invasiven Therapie-Optionen informiert werden.
- Die tiefe Hirnstimulation ist ein aufwendiger und komplizierter, insgesamt aber wenig invasiver und sicherer Eingriff. Aufgrund ihrer Komplexität wird diese interdisziplinäre Therapie in der Schweiz an wenigen Zentren mit entsprechender Erfahrung angeboten.
- Neue Indikationen und Stimulations-Zielpunkte werden laufend berichtet, müssen aber mehrheitlich noch als experimentell betrachtet werden.

Literatur / Références

- 1 Vitek JL. Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* 2002;17 Suppl 3:S69–72.
- 2 Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1529–38.
- 3 Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:982–6.
- 4 Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al.; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010;362:2077–91.
- 5 Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, Mosch A, Hoffmann CF, Nijssen PC, et al. Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013;12:37–44.
- 6 Mazzone P, Sposato S, Insoia A, Scarnati E. The clinical effects of deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in movement disorders may not be related to the anatomical -target, leads location, and setup of electrical stimulation. *Neurosurgery* 2013;73:894–906.
- 7 Plaha P, Gill SS. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease. *Neuroreport* 2005;16:1883–7.
- 8 Pinto S, Ferraye M, Espesser R, Fraix V, Maillet A, Guirchoum J, et al. Stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: effects on speech and intelligibility. *Brain* 2014;137:2759–72.
- 9 Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006;355:896–908.
- 10 Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:63–73.
- 11 Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, et al. PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010;9:581–91.
- 12 Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. EARLYSTIM Study Group. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013;368:610–22.
- 13 Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, Houeto JL, Pollak P, Rehncrona S, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain* 2005;128:2240–9.
- 14 Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* 2006;21:S290–304.
- 15 Merola A, Zibetti M, Angrisano S, Rizzi L, Ricchi V, Artusi CA, et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients. *Brain* 2011;134:2074–84.
- 16 Sürücü O, Baumann-Vogel H, Uhl M, Imbach LL, Baumann CR. Subthalamic deep brain stimulation versus best medical therapy for L-dopa responsive pain in Parkinson's disease. *Pain* 2013;154:1477–9.
- 17 Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet* 1991;337:403–6.
- 18 Vidailhet M, Jutras MF, Grabli D, Roze E. Deep brain stimulation for dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1029–42.
- 19 Voges J, Hilker R, Bötzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 2007;22:1486–9.
- 20 Fenoy AJ, Simpson RK Jr. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurg* 2014;120:132–9.
- 21 Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, Stieglitz L, Taub E, Fuhr P, et al. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain* 2014;137:2015–26.
- 22 Ineichen C, Glannon W, Temel Y, Baumann CR, Sürücü O. A critical reflection on the technological development of deep brain stimulation (DBS). *Front Hum Neurosci* 2014;8:730.