



HAL
open science

Quoi de neuf en stimulation cérébrale profonde en 2020 ?

S. Meoni, V. Fraix, E. Moro

► **To cite this version:**

S. Meoni, V. Fraix, E. Moro. Quoi de neuf en stimulation cérébrale profonde en 2020 ?. Pratique Neurologique - FMC, 2020, 11, pp.122 - 128. 10.1016/j.praneu.2020.01.003 . hal-03489621

HAL Id: hal-03489621

<https://hal.science/hal-03489621>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Quoi de neuf en stimulation cérébrale profonde en 2020 ?

What's new about deep brain stimulation in 2020?

S. Meoni,^{a,b} V. Fraix^{a,b}, E. Moro^{a,b}

^a Service de Neurologie, Unité Troubles du Mouvement, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Université de Grenoble Alpes, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 Grenoble, France

^b Univ. Grenoble Alpes, Inserm, U1216, CHU Grenoble Alpes, Grenoble Institut Neurosciences, GIN, 38000 Grenoble, France

Sara Meoni, neurologue, PHC

Tél 00 33 4 76 76 57 91

Fax 00 33 4 76 76 71 10

e-mail: smeoni@chu-grenoble.fr

Valérie Fraix, neurologue, PH

Tél 00 33 4 76 76 57 91 71 10

e-mail : VFraix@chu-grenoble.fr

Adresse pour correspondance :

Elena Moro, MD, PhD

Unité Troubles du Mouvement

Service de Neurologie,

Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CS 10217 38043 Grenoble CEDEX 9 France

e-mail: elenamfmo@gmail.com

Résumé

La stimulation cérébrale profonde (SCP) constitue l'une des avancées les plus importantes dans les neurosciences cliniques au cours des trois dernières décennies. En tant qu'outil chirurgical, la SCP permet d'étudier directement l'activité cérébrale pathologique et peut fournir une stimulation réglable pour un effet thérapeutique dans plusieurs troubles du mouvement, corrélés aux circuits dysfonctionnels. Le développement de la SCP a ouvert également de nouvelles opportunités dans un large éventail de troubles neuropsychiatriques. Malgré le succès de la SCP, des questions cruciales demeurent, y compris les structures cérébrales à cibler et la sélection des patients. Cet article résume l'état de l'art de la SCP dans la prise en charge des principaux troubles du mouvement (maladie de Parkinson, dystonie, tremblement essentiel) et décrit les défis non résolus, les nouvelles technologies émergentes et les orientations futures dans le domaine de la SCP.

Summary

The use of deep brain stimulation (DBS) has been among the most significant advances in clinical neurosciences in the past three decades. As a surgical tool, DBS can directly investigate pathological brain activity and can provide adjustable stimulation for a therapeutic effect in several movement disorders correlated to dysfunctional circuits. The development of DBS has also opened up new opportunities in a wide range of neuropsychiatric disorders. Despite the success of DBS, some crucial questions still remain, including the brain structures to target and the selection of patients. This article summarizes the state of the art of DBS in the main movement disorders (Parkinson's disease, dystonia, essential tremor) and describes the unmet challenges, the new emerging technologies and the future directions in the field of DBS.

Mot clés : dystonie, maladie de Parkinson, noyau subthalamique, stimulation cérébrale profonde, tremblement essentiel,

Keywords: deep brain stimulation, dystonia, essential tremor, Parkinson's disease, subthalamic nucleus.

Introduction

Depuis les années 1980, la stimulation cérébrale profonde (SCP) a été appliquée à plus de 160 000 patients dans le monde, pour la plupart présentant des troubles du mouvement, le plus souvent une maladie de Parkinson (MP), une dystonie ou un tremblement essentiel (TE) [1]. La plus récente application de la SCP dans d'autres troubles neurologiques, comme la maladie d'Alzheimer et l'épilepsie, et dans certaines troubles psychiatriques, est limitée aux patients et affections hautement réfractaires, généralement dans le contexte de soins experts multidisciplinaires et de recherche clinique [2].

La SCP est une procédure chirurgicale de neuromodulation qui implique l'implantation d'électrodes dans des cibles cérébrales spécifiques, au travers desquelles une stimulation électrique constante ou intermittente est délivrée à partir d'une source d'énergie caractérisée par une batterie implantée [3]. Depuis son application, grâce à la possibilité d'intervenir directement dans les circuits neuronaux pathologiques, la SCP a changé la prise en charge et la compréhension de certains troubles du mouvement. En tant qu'outil clinique, le SCP offre plusieurs avantages par rapport à d'autres approches chirurgicales. Ces avantages comprennent la nature non lésionnelle de la SCP, la capacité d'adaptation des paramètres de stimulation pour optimiser les bénéfices thérapeutiques et réduire les effets indésirables. En tant qu'outil scientifique, la SCP peut être utilisée pour étudier les mécanismes des dysfonctions cérébrales à la base des manifestations cliniques, ce qui permet d'identifier et de corriger les signatures neuronales pathologiques, pour améliorer les résultats cliniques et d'orienter l'innovation technologique [4]. De plus, en tant qu'intervention hautement focalisée vers des cibles anatomiques généralement de l'ordre du millimètre, la SCP a contribué aux théories du circuit de la dysfonction cérébrale (« circuitopathie ») en démontrant que la dysfonction et la stimulation localisée peuvent largement influencer les réseaux cérébraux [5]. Cette dualité de la SCP en tant que sonde et modulateur des circuits cérébraux a conduit à étudier son potentiel thérapeutique dans un large éventail de troubles, y compris ceux affectant les fonctions motrices, limbiques, mémorielles et cognitives [1].

Malgré ses avantages, la SCP a plusieurs limites. Des défis cliniques et techniques existent également à l'heure actuelle. D'abord, la SCP en tant qu'intervention chirurgicale invasive présente des risques associés faibles mais potentiellement graves, notamment d'hémorragie et d'infection. De plus, la SCP peut provoquer des effets secondaires limitant les bénéfices thérapeutiques (dysarthrie, dyskinésies, dystonie, etc...), liés dans la plupart de cas à la

localisation de l'électrode. En outre, la SCP peut avoir une efficacité réduite ou absente sur certains symptômes (les troubles axiaux dans la MP, par exemple). La sélection de patients, le choix de la cible anatomique, les facteurs prédictifs de la bonne réponse clinique à la SCP et le moment de l'intervention restent encore des sujets importants de discussion, même dans les indications établies telles que la MP. Enfin, la SCP reste un traitement symptomatique, aucun effet neuroprotecteur n'ayant été montré à ce jour.

A l'heure actuelle, les défis techniques se posent principalement sur l'innovation du matériel implanté, sur l'amélioration du repérage des cibles anatomiques et la recherche de cibles alternatives par des nouvelles techniques de neuroimagerie, et sur le développement de stratégies de stimulation innovantes, visant à optimiser la gestion post-opératoire du patient.

Dans ce chapitre nous allons faire le point sur l'état actuel de la SCP dans les principaux troubles du mouvement (MP, dystonie, TE) en mettant en évidence ses défis futurs et les nouvelles technologies et stratégies émergentes.

La maladie de Parkinson

La SCP du noyau subthalamique (NST) est actuellement reconnue comme le traitement neurochirurgical de référence pour la MP au stade des complications motrices [6–8]. Le NST, une structure clé de relais moteur pour laquelle un dysfonctionnement a été lié aux symptômes parkinsoniens, est la cible la plus couramment utilisée pour la SCP depuis les 20 dernières années, devant les résultats moteurs excellentes et maintenus au long cours [9]. Le globus pallidum interne (GPi) est également une cible commune, et le choix entre le STN et le GPi est le plus souvent éclairé par des discussions au sein d'une équipe multidisciplinaire et dicté par le profil clinique et les besoins du patient. Malgré une efficacité similaire à la stimulation du NST, de la stimulation du GPi sur les signes cardinaux de la maladie, les fluctuations motrices et les dyskinésies, elle ne permet pas la réduction des médicaments dopaminergiques [10,11].

De nombreuses études ont montré que la SCP du NST fournit une amélioration persistante des symptômes même 10 ans après la chirurgie [9,12-14], mais avec une détérioration de la cognition et de la marche, secondaires à la progression de la dégénérescence neuronale sous-jacente [15]. La SCP a été qualifiée de «deuxième lune de miel» dans le traitement de la MP (le traitement dopaminergique étant le premier). Cependant, la SCP chronique a également créé un nouveau phénotype de la MP : les patients chez qui la triade motrice (bradykinésie,

tremblement, rigidité), les fluctuations motrices et les dyskinésies sont améliorées, présentent des troubles progressifs de la marche, de la parole et de la cognition [16]. Les troubles de la marche, en particulier, deviennent invalidants et difficiles à gérer aux stades avancés de la maladie [17]. Pour cela, des nouvelles cibles de stimulation ont été étudiées. En particulier, la SCP de la zone du noyau pédonculopontin a été proposée comme stratégie thérapeutique pour améliorer le freezing de la marche (FOG) et l'instabilité posturale dans le but de réduire les chutes associées. Bien que les résultats des études disponibles soient positifs, ils ne sont pas concluants devant le petit échantillon des patients, la variabilité des caractéristiques cliniques et de la position des électrodes [18]. Plus récemment, des essais cliniques randomisés de SCP de la substantia nigra pars reticulata (SNr) en association à la stimulation du NST ont montré une amélioration du FOG par rapport à la SCP subthalamique seule [19, 20]. Ces résultats seront à valider dans des études plus larges. Enfin, la stimulation de cordons postérieurs de la moelle épinière a été proposée comme nouvelle stratégie de neuromodulation pour le traitement de troubles de la marche parkinsonienne, devant les résultats positifs observés dans de petites séries de patients [21]. Des études randomisées en double aveugle et également au long cours sont actuellement nécessaires pour valider l'efficacité de cette stratégie dans la MP.

La SCP du NST a démontré son efficacité également sur de nombreux symptômes non moteurs (troubles du sommeil, cardiovasculaires, urinaires et gastro-intestinaux, fatigue, hallucinations) à 2 ans de la chirurgie, avec une amélioration de la qualité de vie et des activités de la vie quotidienne associée [22]. La stimulation subthalamique n'influence pas globalement les fonctions cognitives chez les patients opérés, bien qu'une réduction de la fluidité verbale puisse être observée [23]. L'incidence et la sévérité de la démence chez les patients opérés est comparable à celle des patients sous traitement médical [24]. Une étude récente sur une large cohorte de patients traités par SCP du STN a permis de démontrer que la prévalence de démence à 10 ans est de 29,8% [Bove et al., 2020, sous presse]. Sur le plan comportemental, les troubles du contrôle des impulsions liés au syndrome hyperdopaminergique peuvent être améliorés par la SCP du NST grâce à la réduction du traitement dopaminergique en post-opératoire [25]. L'impact de la SCP subthalamique sur les troubles de l'humeur à type de dépression, est variable: ils peuvent être améliorés, inchangés ou aggravés après stimulation. Une apathie peut survenir ou s'aggraver, souvent secondairement à la réduction du traitement dopaminergique en postopératoire. Les tentatives de suicide et le suicide chez les patients stimulés sont rares mais possibles, avec un risque

augmenté dans les trois ans suivant la chirurgie, pour lequel un suivi au long cours est recommandé [26].

Concernant les critères de sélection des candidats à la SCP du NST, il existe un consensus général basé sur le programme CAPSIT (Core Assessment Program for Surgical Interventional Therapies in Parkinson's disease) (maladie avancée, au stade des complications motrices, une bonne dopa-sensibilité et une fonction cognitive globale préservée) [27,28]. Cependant, les résultats de l'étude EARLYSTIM, qui suggèrent que la SCP subthalamique aux premiers stades des fluctuations de la MP est associée à un bénéfice clinique substantiel, ont élargi le spectre des patients à qui la SCP peut être proposée [29]. En effet, plus récemment des essais ont étudié l'application de la SCP du NST chez des patients qui ne présentent pas de fluctuations motrices et qui peuvent être bien gérés avec le traitement médical [30]. Cependant, étant donné le risque d'hémorragie et d'infection inhérents à la SCP, de telles études peuvent poser des défis éthiques. Enfin, des travaux en cours étudient actuellement le rôle de la SCP dans d'autres cas qui ne rentrent pas dans les critères standardisés de sélection, y compris chez les patients qui pourraient être considérés comme trop âgés pour la chirurgie - une population qui est généralement exclue des essais et autres interventions chirurgicales, mais qu'il faudra prendre en considération devant le vieillissement général de la population mondiale [31].

La dystonie

Plusieurs essais cliniques ont démontré l'efficacité de la SCP du GPi pour la dystonie généralisée et segmentaire (héréditaire et idiopathique) [32,33], et pour la dystonie cervicale [34]. La SCP pallidale est désormais considérée comme un traitement de première intention dans certaines dystonies généralisées de l'enfance. L'âge au moment de la chirurgie et la durée de la dystonie ont été identifiés comme les prédicteurs des résultats moteurs les plus importants [35-37]. Le terrain génétique a également été noté comme ayant un rôle majeur; par exemple, le bénéfice pourrait être supérieur chez les patients atteints de dystonie associée à la mutation DYT1 par rapport à ceux porteurs de la mutation DYT6 [38]. En conséquence, il a été suggéré de tester génétiquement les patients atteints de dystonie, candidats à une SCP, afin d'identifier les patients les plus susceptibles d'être améliorés par la procédure [39]. La stimulation pallidale a été montrée être également un traitement efficace au long cours pour la dystonie myoclonique (associée aux mutations du ϵ -sarcoglycan) [40].

La partie latérale postéro-ventrale du GPi est devenue la cible de référence pour la SCP dans la dystonie [41]. La stimulation pallidale permet une nette amélioration de nombreuses manifestations de la dystonie avec une faible fréquence d'effets indésirables. Cependant, la survenue de bradykinésie et de troubles de la marche ont été observés chez des patients (en particulier des adultes). Ce phénomène n'est pas encore complètement compris, mais il a ouvert de nouvelles perspectives sur la fonction des noyaux gris centraux [41,42]. Ces effets indésirables peuvent généralement être gérés avec une adaptation des réglages de la stimulation, mais parfois aux frais d'une réduction de l'efficacité sur la dystonie.

D'autres cibles de SCP sont à l'étude pour la dystonie, comprenant le NST et le thalamus. Cependant, malgré les résultats préliminaires prometteurs de la stimulation subthalamique, son utilisation clinique jusqu'à présent a été limitée [43]. Une autre cible intéressante est le thalamus sensorimoteur, qui était considéré comme la cible standard de la dystonie à l'ère des lésions par radiofréquence [44]. Un défi pour la recherche future sera de déterminer quelle région du thalamus ventrolatéral serait la cible idéale pour la SCP - les régions antérieures (c'est-à-dire la Voa selon la nomenclature de Hassler), postérieures (le Vim) ou intermédiaires (la région anciennement appelée Vop).

Les mécanismes par lesquels la SCP réalise son effet clinique dans la dystonie sont complexes, comme le démontre l'amélioration souvent retardée et progressive présentée par les patients sur une période de plusieurs mois. Fait intéressant, bien que la dystonie puisse réapparaître quelques minutes à quelques heures après la désactivation de la stimulation au début de la période postopératoire [45], les avantages de la stimulation administrée pendant plusieurs années peuvent persister pendant des jours et des semaines après l'arrêt [46]. Les hypothèses concernant le mécanisme sous-jacent incluent la modification de la plasticité cérébrale anormale et de l'inhibition, l'apprentissage moteur progressif, et les altérations de l'activité oscillatoire pathologique dans les circuits des noyaux gris centraux [47].

Un problème non résolu est le bénéfice limité de la SCP dans les formes acquises de dystonie et chez les patients dont la dystonie est associée à d'autres symptômes neurologiques, y compris la neuro-dégénérescence associée à la pantothénate kinase (PKAN) [48]. En particulier, dans ce groupe de patients, très hétérogène sur le plan étiologique et clinique, les futures évaluations des résultats doivent aller au-delà de la mesure des améliorations uniquement avec des échelles spécifiques qui se concentrent sur la gravité de la dystonie. Les caractéristiques spécifiques au patient, telles que l'état fonctionnel de base, les changements

dans le handicap et la qualité de vie, doivent être pris en compte, et la définition du succès ou échec du traitement chez les patients gravement handicapés nécessite d'être revue [49].

Le tremblement essentiel

Le tremblement essentiel a été la première indication dans les troubles du mouvement pour lequel la SCP a été approuvée par la FDA en 1997 [50]. Après que son efficacité a été prouvée dans de nombreuses études, la SCP thalamique (noyau Vim) est devenue un traitement de routine [51]. Les phénomènes de tolérance et l'émergence d'effets indésirables à long terme, tels que la dysarthrie et l'ataxie de la marche chez un sous-groupe de patients après plusieurs années de stimulation chronique, restent des défis dans le traitement par SCP des patients présentant un tremblement essentiel [52]. Une question non résolue à ce jour concerne l'intérêt du ciblage de la région subthalamique ou le ciblage direct des fibres dans cette zone, qui pourrait permettre une meilleure amélioration à long terme. Bien que la SCP soit sûre et efficace, des thérapies lésionnelles telles que l'ablation par radiofréquence, la radiochirurgie et, de plus en plus, les ultrasons focalisés guidés par résonance magnétique sont également souvent envisagés [53]. Cependant, la SCP reste la procédure de choix pour les procédures bilatérales en raison de la sécurité qui accompagne l'adaptabilité de la stimulation - ce que la chirurgie lésionnelle n'offre pas.

Technologies et stratégies émergentes

L'évolution de la SCP et sa place dans la prise en charge des patients atteints de troubles du mouvement sont intimement liées aux progrès technologiques. Ces avancées ont d'abord impliqué le matériel implanté et ses composants avec une amélioration de la tolérance et du confort du patient (par exemple, les batteries rechargeables et de petite taille, l'intégration de la technologie sans fil dans les appareils). En outre, les nouvelles électrodes à huit plots permettent d'optimiser les réglages de stimulation au niveau spatial par rapport aux modèles à quatre plots, en ciblant plusieurs structures anatomiques/circuits en même temps, en reliant par exemple le thalamus, la voie dentato-rubro-thalamique et la région subthalamique postérieure pour le traitement du tremblement postural et d'action. Les électrodes multidirectionnelles permettent soit de réduire les effets secondaires de la SCP soit de

focaliser la stimulation sur des structures/circuits spécifiques grâce à une stimulation orientée (modalité en current steering) [54,55].

Les progrès dans les techniques de résonance magnétique cérébrale (IRM) ont permis l'intégration de la SCP à l'imagerie à haute résolution, qui peut désormais améliorer nos connaissances des effets cliniques de la stimulation et de son impact sur les circuits et les réseaux cérébraux. Le concept émergent de « connectome » humain [56] a été récemment appliqué à la SCP. Il s'agit d'une nouvelle ressource dérivée des données d'IRM fonctionnelle de milliers de sujets sains, qui fournit une carte des connexions cérébrales. Avec l'utilisation du connectome, des lésions cérébrales à différents endroits qui causent le même symptôme peuvent être liées à des réseaux communs. Basée sur ce principe, la connectivité structurale et fonctionnelle a été proposée pour prédire les effets de la SCP dans la MP [57], redéfinir la cible thérapeutique optimale et suggérer de nouvelles cibles, comme par exemple le cervelet pour la dystonie cervicale [58].

La nouvelle technologie d'imagerie a permis ainsi le développement de logiciels spécifiques pour les prévisions de paramètres de stimulation appropriés, qui peuvent être dérivées d'hypothèses concernant le volume cible, les éléments cibles et les modèles de calcul. Cette méthode a été utilisée avec succès pour modéliser la forme et l'amplitude du volume du tissu cérébral activé par la SCP, et des outils pour cette tâche sont maintenant disponibles dans le commerce permettant une visualisation anatomique du volume de tissu activé par la stimulation. Cependant, les modèles prédictifs des interactions complexes et dynamiques entre les paramètres de stimulation et les réseaux neuronaux qui sous-tendent les circuitopathies sont beaucoup plus difficiles à développer. Les nouveaux logiciels récemment développés peuvent aider également dans la procédure de repérage anatomique de la cible en phase préopératoire et pour vérifier la correcte position des électrodes en postopératoire (Figure).

Enfin, la tendance actuelle de la SCP est de pouvoir proposer une stratégie de stimulation appelée « adaptative » (SCPA), visant à adapter les paramètres de stimulation à l'état clinique du patient et donc améliorer les résultats de la SCP. À l'heure actuelle, les systèmes de SCP standard utilisés sont en boucle ouverte (SCPBO), c'est-à-dire qu'ils ne s'appuient pas sur une évaluation en direct de l'état du cerveau / corps pour ajuster les paramètres du système. Le système SCPBO est actuellement limité par le coût, les effets secondaires, la tolérance et l'efficacité partielle. Au contraire, dans l'approche en boucle fermée (SCPBF), un ou plusieurs

des paramètres de stimulation sont réglés par rapport à la réponse du cerveau / corps en temps réel. On parle de SCPA, lorsque les paramètres de stimulation des systèmes SCPBF évoluent au cours du temps en fonction des états cérébraux. Le concept de la SCPA dans les troubles du mouvement est fondé sur l'hypothèse que les potentiels de champs locaux (PCLs) pallidaux ou subthalamiques enregistrés par le système chez les patients traités par SCP reflètent les changements de l'état clinique du patient [59]. Plusieurs études suggèrent que l'activité neuronale pathologique au niveau des PCLs est caractérisée par des oscillations synchrones augmentées dans la bande de la basse fréquence (4-12 Hz) dans la dystonie [60] et dans la bande beta (20-40 Hz) chez les parkinsoniens et que cette activité peut être modulée par la SCP [4,61].

L'application de la SCPA pour la MP dans des études cliniques préliminaires a permis de réduire les effets secondaires de la stimulation, comme la dysarthrie [62] et les dyskinésies liées à la lévodopa [63]. Néanmoins, des études plus larges et au long cours seront nécessaires dans le futur pour valider l'efficacité thérapeutique de la SCPA dans les troubles du mouvement. Enfin, un avantage pratique important de la technologie de la SCPA est qu'elle peut être adaptée à des dispositifs implantables [64], tout en sachant que la technologie actuelle n'est validée chez l'homme que pour des prototypes externes non implantables.

Conclusions

La SCP est un outil puissant qui peut être utilisé pour traiter plusieurs troubles du mouvement et étudier leur physiopathologie sous-jacente. Plusieurs essais ont également étudié son efficacité dans un certain nombre d'indications émergentes non motrices. Les opportunités importantes et les besoins non satisfaits dans le domaine comprennent la sélection de patients, le choix de la cible anatomique, les facteurs prédictifs de la réponse à la SCP et le moment opportun de l'intervention. L'innovation technologique est actuellement focalisée sur l'amélioration de l'efficacité et de la tolérabilité, une meilleure intégration avec l'imagerie et le développement de nouvelles stratégies de stimulation, pour améliorer les résultats en postopératoire. Le domaine de la SCP est sensé évoluer encore dans le futur, tout en tenant compte de l'objectif essentiel de traiter les patients de la manière la plus sûre et efficace possible.

Légende Figure

Exemple de reconstruction bilatérale de la position des électrodes dans le noyau subthalamique (en vert) chez un patient avec la maladie de Parkinson (« courtesy » Pr S. Chabardes, CHU Grenoble Alpes).

Déclaration des conflits d'intérêts

S.M.: aucun

V.F.: a reçu des honoraires de Boston Scientific pour un cours sur la SCP.

E.M.: a reçu des honoraires de Medtronic et Newronika pour des cours et consultations scientifiques.

Références

- [1] Lozano AM, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat. Rev. Neurol* 2019; 15:148-160.
- [2] Nuttin B, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1003-1008.
- [3] Schuepbach WMM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013; 368:610-22.
- [4] Kuhn AA, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses oscillatory beta activity in patients with Parkinson's disease in parallel with improvement in motor performance. *J Neurosci* 2008; 28:6165-6173.
- [5] Ballanger B, Lozano AM, Moro E, van Eimeren T, Hamani C, Chen R, et al. Cerebral blood flow changes induced by pedunculopontine nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: a [(15)O] H2O PET study. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:3901-9.
- [6] Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schafer H, Botzel K, et al. randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:896-908.
- [7] Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, Pollak P. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus

- for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2009; 8:67-81.
- [8] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, et al. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:2077-91.
- [9] Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15:234-42.
- [10] Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010; 25:578-86.
- [11] Ramirez-Zamora A, Ostrem JL. Globus Pallidus Interna or Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: A Review. *JAMA Neurol* 2018; 75:367-72.
- [12] Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1925-34.
- [13] Castrioto A, Lozano AM, Poon Y-Y, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011; 68:1550-6.
- [14] Zibetti M, Merola A, Rizzi L, Ricchi V, Angrisano S, Azzaro C, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26:2327-34.
- [15] Rizzone MG, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20: 376-381.
- [16] Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2012; 27:1718-1728.
- [17] Fasano A, Lang AE. Unfreezing of gait in patients with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2015; 14:675-677.
- [18] Thevathasan W, Debu B, Aziz T, Bloem BR, Blahak C, Butson C, et al. Movement Disorders Society PPN DBS Working Group in collaboration with the World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery. Pedunculo-pontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: A clinical review. *Mov. Disord*. 2018; 33:10-20.
- [19] Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial. *Brain* 2013; 136:2098-2108.
- [20] Valldeoriola F, Muñoz E, Rumià J, Roldán P, Cámara A, Compta Y, et al. Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: A pilot study. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2019; 60:153-157.
- [21] Fonoff ET, de Lima-Pardini AC, Coelho DB, Monaco BA, Machado B, Pinto de Souza C, et al. Spinal Cord Stimulation for Freezing of Gait: From Bench to Bedside. *Front Neurol*. 2019; 27; 10:905.
- [22] Dafsari HS, Silverdale M, Strack M, Rizos A, Ashkan K, Mahlstedt P, et al. Nonmotor symptoms evolution during 24 months of bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2018; 33:421-30.
- [23] Combs HL, Folley BS, Berry DTR, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ, et al. Cognition and Depression Following Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Globus Pallidus Pars Internus in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev*. 2015; 25(4): 439-54.
- [24] Kim H-J, Jeon BS, Paek SH, Lee K-M, Kim J-Y, Lee J-Y, et al. Long-term cognitive outcome of bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. Jun 2014; 261(6):1090-6.
- [25] Lhommee E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain* 2012; 135:1463-77.
- [26] Giannini G, Francois M, Lhommee E, Polosan M, Schmitt E, Fraix V, et al. Suicide and suicide attempts after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Neurology* 2019; 93(1): 97-105.
- [27] 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(4):572-84.
- [28] Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol* 2011; 68(2):165.
- [29] Schuepbach WM, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med*. 2013; 368:610-622.
- [30] Hacker ML, et al. Deep brain stimulation may reduce the relative risk of clinically important worsening in early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015; 21:1177-1183.
- [31] DeLong MR, et al. Effect of advancing age on outcomes of deep brain stimulation for Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2014; 71:1290-1295.
- [32] Krauss JK, Pohle T, Weber S, Ozdoba C, Burgunder JM. Bilateral stimulation of globus pallidus internus for treatment of cervical dystonia. *Lancet*. 1999; 354:837-838.
- [33] Kupsch A, et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N Engl J Med*. 2006; 355:1978-1990.
- [34] Volkmann J, et al. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13:875-884.
- [35] Andrews C, Aviles-Olmos I, Hariz M, Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A meta-regression of individual patient outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1383-1389.
- [36] Isaias IU, et al. Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *J Neurol*. 2011; 258:1469-1476.
- [37] Lumsden DE, et al. Proportion of life lived with dystonia inversely correlates with response to pallidal deep brain stimulation in both primary and secondary childhood dystonia. *Dev Med Child Neurol*. 2013; 55:567-574.
- [38] Panov F, et al. Pallidal deep brain stimulation for DYT6 dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83:182-187.
- [39] Jinnah HA, et al. Deep brain stimulation for dystonia: a novel perspective on the value of genetic testing. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017; 124:417-430.
- [40] Kosutzka Z, Tisch S, Bonnet C, Ruiz M, Hainque E, Welter ML, et al. Long-term GPI-DBS improves motor features in myoclonus-dystonia and enhances social adjustment. *Mov Disord*. 2019; 34(1):87-94.
- [41] Moro E, et al. Efficacy of pallidal stimulation in isolated dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2017; 24:552-560.
- [42] Schrader C, et al. GPI-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology*. 2011; 77:483-488.
- [43] Ostrem JL, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology* 2011; 76:870-878.
- [44] Pauls KA, et al. Deep brain stimulation in the ventrolateral thalamus/subthalamic area in dystonia with head tremor. *Mov Disord*. 2014; 29:953-959.
- [45] Grips E, et al. Patterns of reoccurrence of segmental dystonia after discontinuation of deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78:318-320.
- [46] Cif L, et al. The influence of deep brain stimulation intensity and duration on symptoms evolution in an OFF stimulation dystonia study. *Brain Stimul*. 2013; 6:500-505.
- [47] Ruge D, et al. Deep brain stimulation effects in dystonia: time course of electrophysiological changes in early treatment. *Mov Disord*. 2011; 26:1913-1921.
- [48] Vidailhet M, Grabli D, Roze E. Pathophysiology of dystonia. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22:406-413.
- [49] Gimeno H, Lin JP. The International Classification of Functioning (ICF) to evaluate deep brain stimulation neuromodulation in childhood dystonia-hyperkinesia informs future clinical & research priorities in a multidisciplinary model of care. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017; 21:147-167.
- [50] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*. 1987; 50:344-346.

- [51] Hariz MI, et al. Multicentre European study of thalamic stimulation for parkinsonian tremor: a 6 year follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79:694-699.
- [52] Cury RG, Fraix V, Castrioto A, Pérez Fernández MA, Krack P, Chabardes S, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. *Neurology*. 2017; 89(13):1416-1423.
- [53] Elias WJ, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*. 2016; 375:730-739.
- [54] Schüpbach WMM, Chabardes S, Matthies C, Pollo C, Steigerwald F, Timmermann L, et al. Directional leads for deep brain stimulation: Opportunities and challenges. *Mov Disord*. 2017;32(10):1371-1375.
- [55] Dembek TA, Reker P, Visser-Vandewalle V, Wirths J, Treuer H, et al. Directional DBS increases side-effect thresholds-A prospective, double-blind trial. *Mov Disord*. 2017; 32(10):1380-1388.
- [56] Fox MD. Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome. *N Engl J Med*. 2018; 379(23):2237-2245.
- [57] Horn A, Reich M, Vorwerk J, Li N, Wenzel G, Fang Q, et al. Connectivity predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2017; 82(1):67-78.
- [58] Corp DT, Joutsa J, Darby RR, Delnooz CCS, van de Warrenburg BPC, Cooke D, et al. Network localization of cervical dystonia based on causal brain lesions. *Brain* 2019; 142(6):1660-1674.
- [59] Priori A, Foffani G, Rossi L, S. Marceglia. Adaptive deep brain stimulation (aDBS) controlled by local field potential oscillations. *Exp Neurol*. 2013; 245:77-86
- [60] Sharott A, Grosse P, Kuhn AA, et al. Is the synchronization between pallidal and muscle activity in primary dystonia due to peripheral afference or a motor drive? *Brain* 2008; 131: 473- 84.
- [61] Eusebio A, Thevathasan W, Doyle Gaynor L, et al. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 569-73.
- [62] Little S, Tripoliti E, Beudel M, Pogosyan A, Cagnan H, Herz D, et al. Adaptive deep brain stimulation for Parkinson's disease demonstrates reduced speech side effects compared to conventional stimulation in the acute setting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1388-1389.
- [63] Rosa M, Arlotti M, Marceglia S, Cogiamanian F, Ardolino G, Fonzo AD, et al. Adaptive deep brain stimulation controls levodopa-induced side effects in Parkinsonian patients. *Mov Disord*. 2017;32(4):628-629.
- [64] Rossi L, Foffani G, Marceglia S, Bracchi F, Barbieri S, Priori A An electronic device for artefact suppression in human local field potential recordings during deep brain stimulation. *J Neural Eng*. 2007; 4:96-106.

