
Kirurgisk behandling af Parkinsons sygdom og essentiel tremor

MÅNEDENS NORDISKE ARTIKKEL

KAREN ØSTERGAARD

Neurologisk afdeling

NIELS Å. SUNDE

Nerurokirurgisk afdeling GS

ERIK DUPONT

Århus Universitetshospital

Århus Kommunehospital

DK-8000 Århus C

Neurologisk afdeling

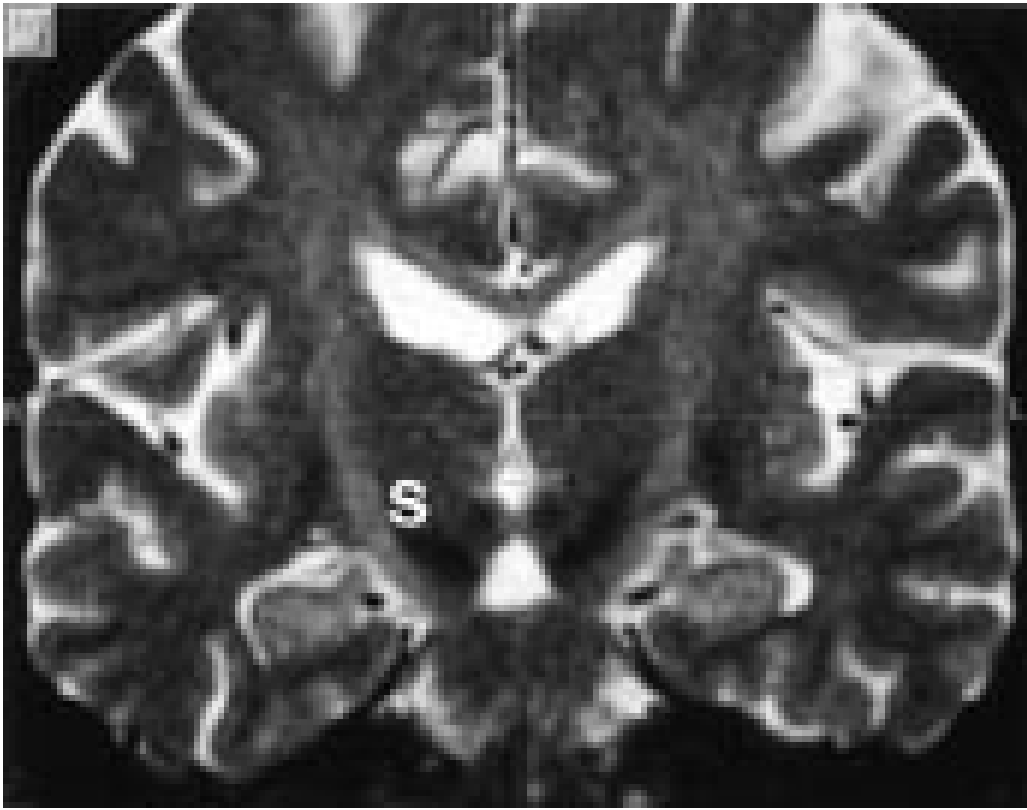
Erkendelse af den med årene ofte svigtende effekt af levodopabehandling af Parkinsons sygdom har været medvirkende til at genoplive interessen for Parkinsonkirurgien. De i 1950'erne og 1960'erne anvendte operationer i form af pallidotomi og talamotomi søges i dag afløst af elektrisk stimulation via en implanteret elektrode i nucleus subthalamicus eller globus pallidus (i den angelsaksiske litteratur benævnt deep brain stimulation = DBS). Talamotomi og pallidotomi er læderende og irreversible behandlinger, som udført bilateralt ofte giver uacceptable komplikationer. Fordelene ved elektrisk stimulation i nucleus subthalamicus eller globus pallidus er dels, at denne teknik muliggør bilateral operation, dels at behandlingen er ikke-læderende og reversibel. Ofte foretrækkes bilateral stimulationsbehandling af nucleus subthalamicus, idet en sådan behandling vil mindske rigiditet, hypokinesi og tremor og signifikant reducere hyperkinesier samt off-perioder, hvorved patientens tilstand stabiliseres i væsentlig grad.

Artikkelen er tidligere publiceret i Ugeskrift for Læger 2000; 162: 5484 – 8

Erkendelse af den med årene ofte svigtende effekt af levodopabehandling af Parkinsons sygdom (PS) har været medvirkende til at genoplive interessen for Parkinsonkirurgien. Den forbedrede billeddiagnostiske teknik i form af CT og MR-scanning kombineret med stereotaktiske kirurgiske principper og computerteknik til beregning af målområdet har øget mulighederne for en meget præcis placering af læsionen/elektroden og tillader inddragelse af anatomisk mindre målområder som fx nucleus subthalamicus (1, se også senere og fig 1 og 2). Formålet med denne artikel er at beskrive aktuelle kirurgiske behandlingsformer af PS og begrunde valget af metode i Danmark i dag.

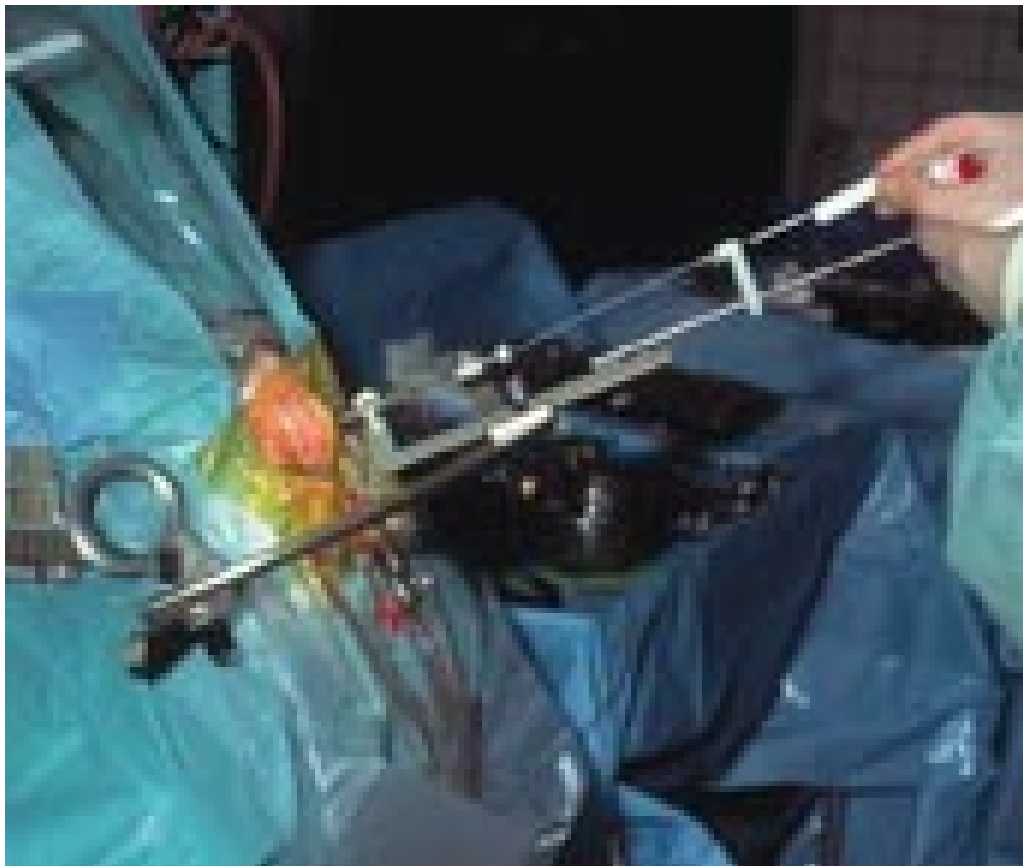


Figur 1 Fantom med stereotaksiramme. Patienten MR-scannes med rammen spændt på kraniet og MR-billederne overføres til en computer. På computeren foretages beregning af x-, y- og z-koordinaterne for elektrodeplaceringen i et givet målorgan



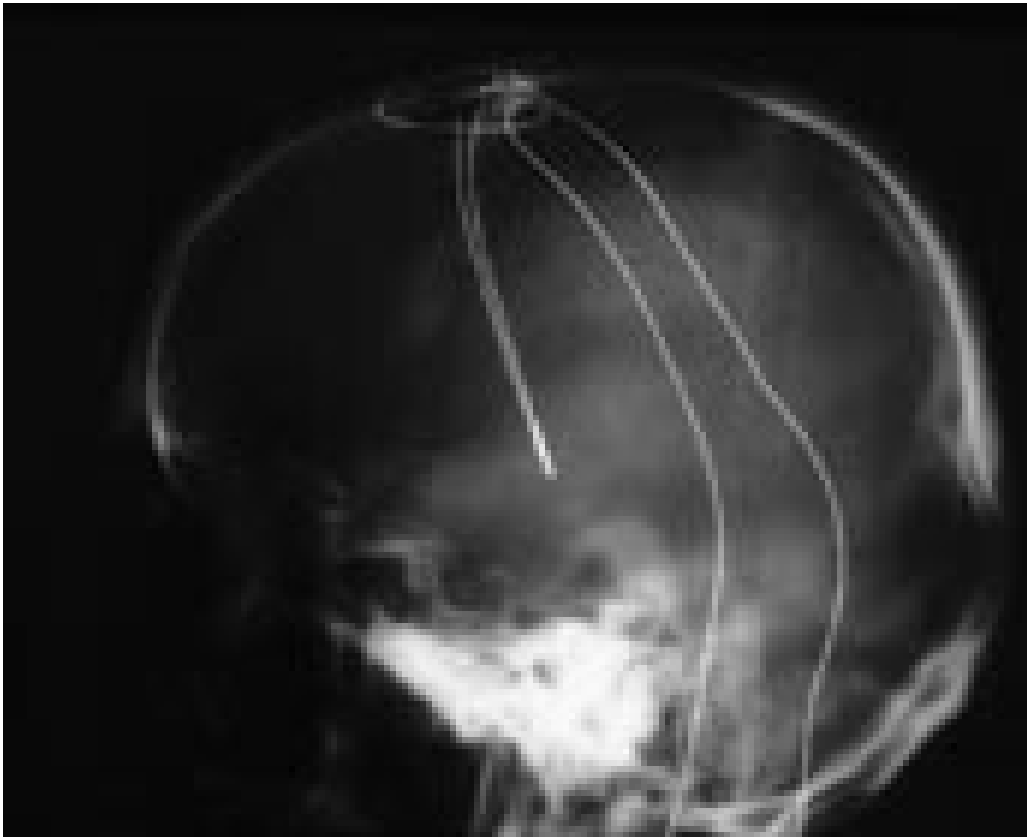
Figur 2 Frontalt snit, som demonstrerer målorganet, i dette tilfælde nucleus subthalamicus (S)

De i 1950'erne og 1960'erne anvendte operationer med læsion, dvs. elektrokoagulation i globus pallidus interna (GPi) (pallidotomi) rettet mod modsidige Parkinsonsymptomer og elektrokoagulation i thalamus (talamotomi) rettet mod modsidig tremor, søges i dag afløst af elektrisk stimulation (neuroinhibition) lokalt i områderne via en implanteret elektrode (fig 3).



Figur 3 Den operative opstilling ved implantation af elektroder i nucleus subthalamicus. Stereotaksirammen er skruet på patientens kranium og en elektrode er vha. de på computeren beregnede koordinater ført igennem et borehul ned i målorganet

Bilateral elektrisk stimulation (neuronal inhibition, i den angelsaksiske litteratur benævnt deep brain stimulation = DBS) via elektroder implanteret i nucleus subthalamicus (STN) synes p.t. at være den mest effektive kirurgiske behandling af både Parkinsons sygdom og levodopainducerede dyskinesier. Elektroderne forbindes via subkutan placerede kabler til en elektronisk pulsgenerator, der placeres i en subkutan lomme på forsiden af brystkassen (fig 4 og 5). Stimulationen kan kobles til og fra ved hjælp af en magnet, som placeres på huden over stimulatoren. Den subkutan placerede generator kan programmeres til at yde en varierende og individuelt optimal stimulation. Fordelene ved elektrisk stimulation er dels, at denne teknik muliggør bilateral operation, dels at behandlingen er ikke-læderende og reversibel i modsætning til talamotomi og pallidotomi, som er læderende, irreversible behandlinger, og som udført bilateralt ofte giver uacceptable komplikationer.



Figur 4 Røntgen af kraniet, som demonstrerer elektrodernes intracerebrale beliggenhed og de fra elektroderne subkutant forløbende kabler, som forbindes til en ligeledes subkutant placeret pulsgenerator (se fig 5)



Figur 5 Pulsgenerator (IPG), som placeres under huden på forsiden af brystkassen

Læsion

1. Talamotomi

Indikation : Talamotomien blev før indførelse af levodopabehandling i 1970'erne anvendt i stor udstrækning til behandling af svær og medicinsk intraktabel Parkinsontremor (2, 3). Talamotomi kan sjældent udføres på patienter over 65 år, og komplikationsfrekvensen stiger betragteligt ved bilateral talamotomi.

Effekt : Hos ca. 90 % af patienterne med Parkinsontremor og essentiel tremor forsvinder den kontralaterale tremor helt, 5 – 10 % (– 20 %) får imidlertid recidiv inden for de første tre måneder. Efter ti år har 22 – 40 % stadig effekt af operationen (2, 3).

Kontralateral rigiditet og levodopainducerede dyskinesier bedres også til en vis grad, men de øvrige Parkinsonsymptomer bedres ikke (tab 1) (2, 3).

Tabel 1

Kirurgisk behandling af Parkinsons sygdom. Effekt på kardinalsymptomer og dyskinesier

	Tremor	Rigiditet	Bradykinesi	Dyskinesier
Talamotomi	+++	+	–	+
ES* i thalamus	+++	+	–	+
Pallidotomi	++	++	+	+++
ES* i GPi	++	++	+	+++
ES* i STN	+++	+++	+++	+++**

- Elektrisk stimulationsbehandling (ES) (i den angelsaksiske litteratur benævnt *deep brain stimulation* = DBS)
- **) Indirekte via reduktion af levodopadosis
- +++ god effekt
- ++ moderat effekt
- – ingen effekt

Komplikationer : Mortaliteten varierer fra 0,4 % til 6 % først og fremmest pga. hæmoragi. Ved unilaterale læsioner er morbiditeten ca. 3,2 %. Ved bilaterale læsioner er dysartri set hos op til 18 % (2, 3). Hukommelsesproblemer og sprogpøblemer kan ses efter unilaterale og især efter bilaterale læsioner (3).

Behandlingen er i dag de fleste steder erstattet af elektrisk stimulation via en elektrode indopereret i thalamus.

2. Pallidotomi

Baggrund : Stereotaktisk læsion i posteroventrale GPi var i 1950'erne den foretrukne Parkinsonoperation (4). Nogle neurokirurger, deriblandt *Leksell*, fortsatte dog med at udføre unilateral pallidotomi med god effekt på modsidig rigiditet og tremor indtil introduktion af levodopabehandlingen i starten af 1970'erne (4).

Indikation : Behandlingen anbefales fortrinsvis til yngre (under 60 år) patienter med idiopatisk Parkinsons sygdom og levodopainducerede komplikationer, først og fremmest hyperkinesier, som ikke kan kontrolleres ved optimering af medicinen (2). Den gode effekt på levodopainducerede hyperkinesier blev beskrevet af *Laitinen et al* i 1992 efter genoptagelse af *Leksells* operationer (5, 6). Flere hundrede Parkinsonpatienter har efterfølgende fået udført pallidotomi (2 – 10). Grundet en hidtidig frygt for komplikationer i form af kognitive forstyrrelser og dysartri udføres denne operation som regel kun unilateralt (2, 4, 10). Alternativer til denne irreversible, læsionelle operation er bilateral elektrisk stimulation i GPi eller STN, hvorved den kognitive funktion ikke forringes (11).

Patofysiologi : I dyremodeller og hos Parkinsonpatienter finder man en øget aktivitet i glutaminerge neuroner i STN. Denne øgede aktivitet fører til øget stimulation af hæmmende "GABA-erge" neuroner i basalgangliernes outputkerner, GPi og substantia nigra pars reticulata (SNr) (1). Den øgede aktivitet i de hæmmende "GABA-erge" outputneuroner til thalamus medfører sekundært hæmning af bevægelsesinitierende kortikale centre og dermed hæmning af bevægelse, dvs. Parkinsonsymptomer. Hæmning af den øgede aktivitet i GPi som fx ved pallidotomi forventes derfor at mindske Parkinsonsymptomer. Det er også vist, at pallidotomi kontralateralt mindsker rigiditet og tremor, men paradoksalt nok ses der primært en udtalt reduktion eller ophør af levodopainducerede hyperkinesier hos stort set alle opererede parkinsonpatienter (2, 5 – 10).

Lokalisation af læsionen : Kontralateral posteroventral pallidotomi i GPi anvendes i dag i de fleste centre. Identifikation af capsula interna og tractus opticus vha. mikroelektroder kan bidrage til at mindske komplikationer i form af hemipareser og hemianopsi, og sandsynligvis bestemmes også målområdet for pallidotomien mest præcist ved elektrofysiologisk mikroelektrode vejledning (*guiding*).

Effekt : Ved læsion placeret ventralt i GPi er hovedvirkningen udtalt kontralateral reduktion eller ophør af levodopainducerede hyperkinesier samt kontralateral reduktion af

tremor og rigiditet (2, 6 – 9) (se også tab 1). Der angives varierende virkning på bradykinesi og ingen virkning på balance- og gangforstyrrelser. Effekten er øjeblikkelig og synes at være langvarig, dog synes kun få patienter at være blevet fulgt i mere end et år (6 – 8). Efter en evt. initial reduktion i den medicinske behandling stabiliserer denne sig på 60 – 100 % af det præoperative niveau. Hos enkelte må levodopadosis øges (7, 8).

Komplikationer : Unilateral pallidotomi: hemianopsi (op til 14 %), hemiparese og intrakranial blødning (2 – 8%) (2, 7, 8); bilateral pallidotomi (få er udført): dysfagi, demens.

Elektrisk stimulation

1. Thalamus

Indikation : Medicinsk behandlingsresistent, svær tremor, fortrinsvis Parkinsontremor og benign essentiel tremor manuum (2).

Hviletremor og postural tremor kontrolleres bedre end aktionstremor, distal ekstremitetstremor bedre end proksimal ekstremitetstremor og tremor i overekstremiteten bedre end tremor i underekstremiteten (12 – 15).

Patofysiologi : Den kontralaterale cerebellare hemisfære sender en projektion dels direkte, dels igennem nucleus ruber til nucleus ventralis intermedius (VIM). Formentlig afbryder læsion/elektrisk stimulation (neuronal inhibition) i VIM oscillationer i det cerebellare kredsløb, hvorved tremor mindskes (3). Imidlertid er man nu også blevet klar over, at bilateral stimulation i STN kan mindske eller fjerne Parkinsontremor, hvorfor betydningen af oscillation i neuronale kredsløb, som involverer STN, er blevet understreget (16).

Lokalisation af elektrisk stimulation/læsion : Modsidige VIM-thalamuserne.

Elektrisk stimulation : Højfrekvens (130 Hz) stimulationsbehandling i VIM blev introduceret i 1987 af *Benabid et al* (12 – 15) som førstevalgsbehandling frem for talamotomi ved svær Parkinsontremor og essentiel tremor, som ikke kan behandles medicinsk. Elektrisk stimulation kan udføres kontralateralt til en evt. talamotomi og kan modsat talamotomi også udføres bilateralt. Der er i dag foretaget flere hundrede operationer med indsættelse af elektrode i VIM. På neurokirurgisk/neurologisk afd., Århus Kommunehospital, har vi hidtil behandlet 18 patienter med indsættelse af elektrode i VIM-kernen i thalamus, hos både patienter med essentiel tremor og patienter med Parkinsontremor.

Effekt : Hos Parkinsonpatienter forsvandt tremor helt hos 88 %, og yderligere 11 % havde moderat bedring bedømt tidligst seks måneder postoperativt (14). Parkinsonpatienter fik også en moderat reduktion af rigiditet, mens hypokinesien ikke ændrede sig (12).

Hos patienter med essentiel tremor var de tilsvarende tal henholdsvis 61 % og 17 % (14).

Komplikationer : Disse er milde og forsvinder ofte, når stimulationen reduceres eller stoppes. Komplikationerne er hemifaciale eller ekstremitetsparæstesier, dystoni, cerebellar dysmetri, dysartri og balanceforstyrrelser (12 – 14). Sjældent ses blødning og infektion. Blandt 250 opererede er der set ti tilfælde med blødning, kun i et tilfælde med permanente neurologiske deficietter.

Toleransudvikling : Nogle patienter med essentiel tremor udvikler tolerans over for elektrisk stimulationsbehandling (13 – 15).

2. Globus pallidus interna (GPi)

Indikation : Bilateral implantation og elektrisk stimulation via en elektrode i GPi til behandling af Parkinsonsymptomer og levodopainducerede dyskinesier er indtil videre en eksperimentel behandling, som er udført på et meget lille antal Parkinsonpatienter (2, 17 – 20). Betydende klinisk effekt er beskrevet, men de kliniske data er endnu utilstrækkelige. Elektrisk stimulationsbehandling i GPi har den fordel ligesom STN-stimulation, at den kan udføres bilateralt. Sædvanligvis beskrives der ikke udvikling af demens ved bilateral GPi eller STN-stimulation, medmindre der er en i forvejen bestående demens (11, 21, 22).

Patofysiologi : Se pallidotomi.

Resultater : Især levodopainducerede hyperkinesier synes at forsvinde eller formindskes betydeligt; virkningen på øvrige Parkinsonsymptomer er mere usikker (se nedenfor).

Elektrodeplacering : Hvorvidt det optimale målområde for elektrisk stimulationsbehandling er den posteroventrale del af GPi, er ikke fastlagt (20, 23). Dog foreligger der nu publikationer, som synes at forklare, hvorfor nogle primært opnår effekt på levodopainducerede hyperkinesier og andre især på hypokinesi (20, 23). Ved placering af stimulationspunktet i den dorsale del af GPi opnås en forbedring af *off*-fase-hypokinesi, rigiditet og gang med en tendens til at provokere dyskinesi. Placering af stimulationspunktet i den ventrale del dæmper især levodopa-inducerede dyskinesier med risiko for at forværre hypokinesien. Ved brug af et mellemliggende stimulationspunkt er der mulighed for et acceptabelt kompromis (20).

Komplikationer : Intracerebral hæmoragi, kronisk subduralt hæmatom og infektioner.

3. Nucleus subthalamicus (STN)

Baggrund : Primater behandlet med MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin) udvikler typiske Parkinsonsymptomer, og ved elektrofysiologiske målinger er der påvist øget aktivitet i STN (24). Efterfølgende ibotensyrelæsion af STN er vist at medføre betydelig reduktion af Parkinsonsymptomerne tremor, rigiditet og bradykinesi. Et af de to behandlede dyr udviklede lette og permanente dyskinesier (24). Lignende resultater er opnået af andre efter termokoagulation i STN hos primater (25).

Der opstod derfor et begrundet håb om, at fokal læsion eller elektrisk stimulation (neuronal inhibition) i STN hos Parkinsonpatienter ville have samme gavnlige indflydelse på symptomerne. Frygten for udvikling af hemiballisme efter læsion i STN, som det ses hos patienter med infarkt/hæmoragi i samme område, har afholdt de fleste neurokirurger fra at foretage subthalamotomi (2), hvorimod bilateral elektrisk stimulation nu efterhånden er en relativt udbredt kirurgisk behandling, som udføres af flere centre i Europa. På neurokirurgisk/neurologisk afd., Århus Kommunehospital, har vi siden juni 1998 opereret 34 Parkinsonpatienter med indsættelse af elektroder bilateralt i STN. Behandlingen blev i august 1999 også indført på Rigshospitalet i samarbejde med Bispebjerg Hospital.

Resultater : Bilateral STN-stimulation medfører signifikant reduktion af rigiditet, akinesi og tremor samt undertiden reduktion af gang- og balanceproblemer både med og uden medicin. Behandlingen stabiliserer Parkinsonpatientens tilstand, idet dyskinesier og *off*-perioder forsvinder eller mindskes signifikant (16, 21, 22, 26, 27). Det anbefales derfor nu, at man anvender elektrisk stimulation i STN frem for i thalamus til behandling af Parkinsontremor, idet man også kan forvente effekt på andre Parkinsonsymptomer som bradykinesi, rigiditet og gangforstyrrelser (16).

På grund af den generelle forbedring af kardinalsymptomerne på PS kan levodopadosis reduceres, hvorved man også opnår betydende reduktion og ofte ophør af levodopainducerede hyperkinesier (26). Umiddelbar postoperativ virkning på hyperkinesierne er dog også rapporteret – altså før reduktion af levodopadosis (2, samt egne erfaringer). Ved stimulation i GPi synes man ikke at få samme gode virkning på Parkinsonsymptomerne, men levodopainducerede hyperkinesier ophører helt. Grundet bedre virkning på især hypokinesien anbefales bilateral stimulation i STN frem for GPi (15, 28, 29).

Elektrodeplacering : Behandlingseffektiviteten er afhængig af en elektrodeplacering inden for ca. 3 mm. I sammenligning med talamisk stimulation er bestemmelse af målområdet mere vanskelig.

Komplikationer : Intracerebral hæmatom, infektion, dysartri, øjenlågsapraksi, progression af præoperative kognitive forstyrrelser (21, 22).

Konklusion

Behandling af Parkinsontremor og essentiel tremor med elektrisk stimulation (neuronal inhibition) via en elektrode implanteret i den kontralaterale VIM-thalamuskerne er i dag en etableret behandling med udtalt bedring eller ophør af tremor hos 88 % af de behandlede Parkinsonpatienter og 61 % af de behandlede patienter med essentiel tremor, men med ingen eller kun begrænset effekt på de øvrige Parkinsonsymptomer (tab 1) (15).

Hyperkinesier eller ufrivillige overbevægelser er en hyppig komplikation til levodopabehandling især hos yngre Parkinsonpatienter. Pallidotomi har vist sig at kunne fjerne eller i betydelig grad reducere kontralaterale levodopainducerede hyperkinesier, hvorfor denne behandling i dag er genetableret og udført på flere hundrede Parkinsonpatienter (tab 1), men operationen udføres sædvanligvis kun unilateralt grundet en hidtil herskende frygt for udvikling af kognitive forstyrrelser ved bilateral pallidotomi.

Pallidotomi er imidlertid en irreversibel elektrokoagulation, hvorimod elektrisk stimulationsbehandling (neuronal inhibition) via en implanteret elektrode er ikke-læderende og reversibel. Elektrisk stimulationsbehandling udføres bilateralt både i GPi og STN til behandling af henholdsvis hyperkinesier og Parkinsonsymptomer.

I dag foretrækkes bilateral stimulationsbehandling af STN, idet en sådan behandling vil mindske rigiditet, hypokinesi og tremor samt undertiden bedre balance- og gangforstyrrelser og ikke mindst signifikant reducere eller fjerne hyperkinesier og off-perioder. Herved stabiliseres patientens tilstand i væsentlig grad. Ved stimulation i GPi opnås også en signifikant reduktion af levodopainducerede hyperkinesier, men Parkinsonsymptomerne synes ikke at blive reduceret i samme grad som ved STN-stimulation.

Forkortelser

DBS = deep brain stimulation

GABA = gamma-amino-smørsyre

GPi = globus pallidus interna

IPG = pulsgenerator

MPTP = 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetra-
hydropyridin

PS = Parkinsons sygdom

SNr = substantia nigra pars reticulata

STN = nucleus subthalamicus

VIM = nucleus ventralis intermedius

Nøglepunkter vedr. deep brain stimulation (DBS)

Bilateral elektrisk stimulationsbehandling i thalamus reducerer signifikant tremor hos 88 % med Parkinsontremor og 61 % med essentiel tremor.

Bilateral elektrisk stimulationsbehandling i nucleus subthalamicus (STN) vil signifikant mindske Parkinsonpatientens motoriske fluktuationer og stabilisere patientens tilstand.

LITTERATUR

1. Østergaard K, Sunde N, Dupont E. Basalgangliesygdomme: funktionel neuroanatomi og behandlingsperspektiver. Ugeskr Læger 2000; 162: 5480 – 3.
2. Surgery for Parkinson's disease [editorial]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 2 – 8.
3. Burchiel KJ. Thalamotomy for movement disorders. Neurosurg Clin N Am 1995; 6: 55 – 71.

4. Svennilson E, Torvik A, Lowe R, Leksell L. Treatment of parkinsonism by stereotactic thermolesions in the pallidal region. *Acta Neurol Scand* 1960; 35: 358 – 77.
5. Laitinen LV, Bergenheim AT, Haritz MI. Leksell's posteroventral pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosurg* 1992; 76: 53 – 61.
6. Bronstein JM, DeSalles A, DeLong MR, for the workshop participants. Stereotactic pallidotomy in the treatment of Parkinson's disease. An expert opinion. *Arch Neurol* 1999; 56: 1064 – 9.
7. Iacono RP, Lonser RR, Mandybur G, Morenski JD, Yamada S, Shima F. Stereotactic pallidotomy results for Parkinson's exceed those of fetal graft. *Am Surg* 1994; 60: 777 – 82.
8. Dogali M, Fazzini E, Kolodny E, Eidelberg D, Sterio D, Devinsky O et al. Stereotactic ventral pallidotomy for Parkinson's disease. *Neurology* 1995; 45: 753 – 61.
9. Johansson F, Malm J, Nordh E, Hariz M. Usefulness of pallidotomy in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 125 – 32.
10. Ghika J, Ghika-Schmid F, Fankhauser H, Assal G, Vingerhoets F, Albanese A et al. Bilateral contemporaneous posteroventral pallidotomy for the treatment of Parkinson's disease: neuropsychological and neurological side effects. Report of four cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1999; 91: 313 – 21.
11. Ardouin C, Pillon B, Peiffer E, Bejjani P, Limousin P, Damier P 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 – 23.
12. 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.
13. Benabid AL, Pollak P, Seigneuret E, Hoffmann D, Gay E, Perret J. Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl* 1993; 58: 39 – 44.
14. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E et al. Chronic electrical stimulation of the ventral intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203 – 14.
15. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord* 1998; 13: 119 – 25.

16. Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL. Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease. *Lancet* 1997; 350: 1675.
17. Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms. *Neurosurgery* 1994; 35: 1126 – 9.
18. Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, Favre J, Assal G, Ghika-Smid 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 – 8.
19. Volkmann J, Sturm V, Weiss P, Kappler J, Voges J, Koulousakis A et al. Bilateral high-frequency stimulation of the internal globus pallidus in advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: 953 – 61.
20. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Benazzouz A, Le Bas JF et al. Opposite motor effects of pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 180 – 92.
21. Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D et al. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1105 – 11.
22. Kumar R, Lozano AM, Kim YJ, Hutchison WD, Sime E, Halket E et al. Double-blind evaluation of subthalamic nucleus deep brain stimulation in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: 850 – 5.
23. Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D et al. Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 1997; 49: 1564 – 9.
24. Bergman H, Wichmann T, deLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436 – 8.
25. Aziz TZ, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord* 1991; 6: 288 – 92.
26. 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.
27. Østergaard K, Sunde NÅ, Sørensen JCH, Dupont E. Behandling af svær Parkinsons sygdom med elektrisk stimulation i nucleus subthalamicus. *Ugeskr Læger* 2000; 162: 5491 – 6.
28. Krack P, Pollak P, Limousin P, Hoffmann D, Xie J, Benazzouz A et al. Subthalamic nucleus or internal pallidal stimulation in young onset

Parkinsons disease. *Brain* 1998; 121: 451 – 7.

29. Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, Lang AE. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 73 – 82.

Publisert: 10. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 23. juni 2026.