

Efectividad de la estimulación cerebral profunda de núcleo subtalámico en pacientes con enfermedad de Parkinson: experiencia en Antioquia

Effectiveness of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease: experience in Antioquia

Mauricio Rueda-Acevedo (1), José Libardo Bastidas Benavides (2), José Bareño Silva (3)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico es una terapia efectiva en el tratamiento de los síntomas motores de la Enfermedad de Parkinson; sin embargo, el éxito de la terapia depende del protocolo de selección de pacientes, de la exactitud en la implantación de los electrodos y de la programación de los mismos.

OBJETIVO. Describir los resultados de un programa de cirugía funcional en Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional de corte transversal, en el que se describen los resultados de estimulación cerebral profunda realizada en una cohorte de 38 pacientes utilizando la escala UPDRS-III, los cambios en medicamentos y complicaciones luego de un año de seguimiento.

RESULTADOS: Se obtuvo disminución significativa del 51% en la severidad de la escala motora UPDRS-III después de cirugía en el estado On estimulación Off medicación un año después del procedimiento en comparación al estado Off medicación prequirúrgico. También hubo disminución significativa de las subescalas de temblor (-84%), rigidez (-70%), bradicinesia (-44%), marcha (-49%) y estabilidad postural (-73%). Hubo empeoramiento leve no significativo del habla (8%). La dosis equivalente de levodopa se redujo en 64%, la principal complicación fue la confusión post-operatoria que se presentó en el 5,3%, dos pacientes.

CONCLUSIÓN: Los resultados obtenidos, aplicando un protocolo estructurado en la selección de pacientes, cirugía y programación, están de acuerdo a los resultados descritos en la literatura médica, siendo estos factores determinantes en la implementación de la terapia y en su justificación bajo el paradigma costo-efectividad.

PALABRAS CLAVE. Estimulación cerebral profunda, núcleo subtalámico, Enfermedad de Parkinson (DECS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus is an effective therapy in the treatment of Parkinson's disease's motor symptoms. However, the success of the therapy depends on whether the patient fulfills the program's protocol, on the accuracy in the implantation of the electrodes, and the programming of the electrodes.

OBJECTIVE. To describe the results of a functional Neurosurgery program in Colombia.

MATERIALS AND METHODS: This is a observational cross-sectional study, where the results of deep brain stimulation performed in a cohort of 38 patients using the UPDRS -III scale are described, as well as changes of levodopa equivalent doses and surgical complications after one year of follow up.

RESULTS: A 51% decrease in the severity of the UPDRS-III motor scale after surgery was obtained in the On stimulation Off medication status one year after the procedure compared to the preoperative Off medication status. There was also significant reduction in the subscales of tremor (-84%), stiffness (-70%), bradykinesia (-44%), gait (-49%) and balance (-73%). There was no significant speech worsening (8%). The levodopa equi-

- (1) Neurólogo Clínico. Especialista en Movimientos Anormales, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bucaramanga. Clínica Soma, Medellín
- (2) Neurocirujano. Especialista en neurocirugía funcional y dolor. Clínica Soma, Medellín. Docente ad honorem, Universidad de Antioquia.
- (3) MSc en Epidemiología, Especialista en Estadística. Docente de la Universidad CES e investigador del INDEC

Recibido: 8/02/14. Aceptado: 15/07/14.

Correspondencia: Mauricio Rueda Acevedo: mrueda@parkinsoncolombia.com

valent daily dose was reduced by 64%. The main postoperative complication was a display of confusion that was present in two patients.

CONCLUSION: The results obtained by applying a structured protocol in patient selection, surgery and programming are consistent with the results described in the medical literature. These determining factors are very important in the implementation of DBS therapy and its justification on the cost-effectiveness paradigm.

KEY WORDS. Deep brain stimulation, subthalamic nucleus, Parkinson's Disease(MeSH).

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva que afecta la funcionalidad y calidad de vida por la presencia de síntomas motores como la rigidez, bradicinesia, temblor e inestabilidad en la marcha y de síntomas no motores como depresión, ansiedad, y síntomas psicóticos por mencionar algunos (1).

En algún momento de la evolución de la EP todos los pacientes van a estar en tratamiento con levodopa, ésta actúa al servir de sustrato para convertirse en dopamina en las terminales del circuito dopaminérgico nigroestriado (2). Sin embargo, este beneficio clínico se ve opacado por la presencia de complicaciones motoras. Las más importantes son las fluctuaciones motoras en las que el beneficio clínico de la levodopa se ve acortado significativamente, acercándose a la vida media del medicamento, que es de hora y media; por otra parte, están los movimientos discinéticos que son movimientos de tipo coreico inducidos por la levodopa (3). En muchos casos la presencia de estas dos complicaciones hace que no existan periodos libres de síntomas, afectándose la funcionalidad y calidad de vida de la persona con EP (4).

La estimulación cerebral profunda (ECP) consiste en la implantación de un electrodo en el Núcleo Subtalámico (NST) o Globo pálido interno (GPi) de forma unilateral o bilateral, conectado a través de una extensión a un generador de impulsos. Este sistema genera cambios en la fisiología del circuito Gangliobasal y talamocortical a través de modificaciones en el patrón de oscilación, sincronización y descargas de estas redes neuronales. Esto se traduce en una mejoría significativa de los síntomas motores y de las complicaciones motoras de la EP por mecanismos que aún no son muy claros (5). Esta mejoría clínica se ha correlacionado con una mejoría de la funcionalidad en actividades de la vida diaria y mejoría de la calidad de vida de los pacientes (6), habiéndose demostrado que es una terapia efectiva en el tratamiento de la EP (7). En el camino de evaluar el rol de la cirugía funcional frente a las mejores alternativas farmacológicas, Deuschl (8) publicó un estudio realizado sobre 156 pacientes en el que comparó ambas alternativas de tratamiento. En éste, encontró que el grupo de cirugía funcional tenía mejor puntaje en escalas de calidad de vida, menores puntajes en la escala UPDRS (Unified Parkinson's

disease rating scale – III) en estadio Off, mejoría significativa en puntajes de escalas de discinesia y disminución de tiempo Off en el día, además de una importante reducción de medicamentos dopaminérgicos.

Uno de los mayores retos en países en vías de desarrollo es la implementación de la terapia por varias limitantes, entre las que se incluyen el costo de la terapia, la falta de profesionales formalmente entrenados, la no aplicación de protocolos en la selección de pacientes y las dificultades en el seguimiento a largo plazo, que representan un gran riesgo para obtener los resultados deseados en cada paciente (9). A este respecto se han hecho recomendaciones internacionales para la ejecución de un programa de cirugía funcional (10) y así evitar la banalización y mal uso de la ECP. Dentro de las recomendaciones se encuentra la conformación de un grupo multidisciplinario, así como aspectos técnicos de la implantación de los electrodos (11) y la aplicación de protocolos estructurados en la programación de los electrodos (12).

En el presente artículo describimos los resultados obtenidos en una serie de casos de pacientes con EP sometidos a cirugía funcional teniendo como diana el núcleo subtalámico basados en un programa ajustado a recomendaciones internacionales en los aspectos de selección de pacientes, procedimiento quirúrgico y programación de electrodos cerebrales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal, en el que se evaluaron 42 pacientes con diagnóstico de EP sometidos a proceso de selección que incluyó test de levodopa, evaluación neuropsicológica, evaluaciones por especialistas en movimientos anormales, psiquiatría, neurocirugía funcional, y neuropsicología.

Los criterios tenidos en cuenta para la inclusión al programa quirúrgico son: mejoría mayor o igual al 30% de los síntomas motores con levodopa usando la escala UPDRS-III, ausencia de demencia o deterioro cognitivo con afectación de actividades instrumentales complejas en evaluación neuropsicológica, estabilidad de síntomas psiquiátricos como depresión y ansiedad medido con la escala de Beck, ausencia de contraindicaciones anatómicas que impidieran un adecuado acceso neuroquirúrgico al blanco de

estimulación, expectativas reales del paciente y la familia, una adecuada red de apoyo familiar y, finalmente, disponibilidad para asistir a las citas de programación de electrodos. Los criterios de exclusión fueron una mejoría de síntomas motores con levodopa medidos en la escala UPDRS menor del 30%, evaluación neuropsicológica sugestiva de demencia, síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad y psicosis no controlados, ausencia de apoyo familiar, expectativas irreales acerca de los resultados del procedimiento, incapacidad para seguir en controles a largo plazo. En los casos unilaterales la decisión estuvo basada en la asimetría de los síntomas motores entre los dos hemisferos. En todos los casos el hemisfero más afectado tenía presencia de movimientos discinéticos y síntomas motores moderados a severos, mientras que en el hemisfero contralateral los síntomas motores eran leves o leves a moderados sin consecuencias funcionales.

Se realizó ECP de núcleo subtalámico uní o bilateral según decisión de la junta médica. Se excluyeron del análisis el 9.5% (4) de los pacientes sometidos a cirugía, dos de ellos por vivir en otra ciudad y no contar con los datos para el análisis y los otros dos por no haber terminado la fase de programación de los electrodos al momento de corte de este estudio.

Se evaluaron los datos de 38 pacientes, incluyendo la UPDRS-III en estado Off prequirúrgico y se comparó con la misma escala en estado Off medicación - On estimulación un año después de la cirugía. Se comparó el puntaje total de la escala y los puntajes de las sub-escalas de temblor (Puntajes 0-28), rigidez (0-20), bradicinesia (0-32), marcha (0-4), estabilidad postural (0-4), y habla (0-4).

Se midieron los cambios en la cantidad de medicamentos dopaminérgicos que tomaban por día antes y después de cirugía, expresándose en términos de levodopa de liberación inmediata con las siguientes equivalencias: 100 mg de Levodopa equivalen a 1 mg de Pramipexole, a 75 mg de Levodopa-Carbidopa-Entacapone, 10 mg de Bromocriptina (13). También se registraron las complicaciones que se presentaron.

Procedimiento Quirúrgico

Previo a la cirugía se realizó una resonancia magnética de cráneo de cortes finos, con la cual se lleva a cabo la planeación quirúrgica del blanco, la trayectoria y punto de entrada de acuerdo con las características anatómicas de cada paciente. Para el blanco quirúrgico se utiliza la combinación de un método indirecto a partir del núcleo rojo y la ubicación directa del NST en la imagen.

Se utilizó el marco estereotáxico Leksell modelo G para el procedimiento. La fijación del equipo se realizó bajo anestesia local y se fusionaron las imágenes de Tomografía

Computarizada (TC) y Resonancia Magnética (RM) para el cálculo de las coordenadas estereotáxicas, se utilizó la ayuda del software Surgiplan® de Elekta, se obtuvieron los valores en los ejes X, Y y Z para el blanco inicial en el procedimiento.

La implantación de los electrodos fue realizada bajo anestesia local con asistencia de un anestesiólogo en caso de requerir analgesia y sedación. Se realizó microregistro cerebral con el sistema Guideline 4000 (FHC), con electrodo único, para determinar los bordes del NST y para la identificación del área somatotópica en el mismo.

Una vez identificado el sitio de ideal de estimulación, se implantó el electrodo cerebral, se verificó la mejoría de los síntomas motores y umbrales para efectos secundarios, se implantó el generador en región subclavicular. Este último paso se llevó a cabo con anestesia general.

Análisis Estadístico

En primera instancia se realizó un análisis descriptivo de la población que cumplió los criterios para este análisis, las variables categóricas se expresaron en porcentajes y las variables cuantitativas como media y desviación estándar o medianas con su rango intercuartílico, dependiendo de su distribución normal respectiva.

Para las comparaciones o análisis pre y postquirúrgica se utilizó en las variables cualitativas la prueba de Mc Nemar con sus intervalos de confianza al 95%, y para las variables cuantitativas se hicieron comparaciones de medias con la prueba t de student pareada, por ser de distribución normal, y la significancia con los respectivos intervalos de confianza al 95% y un valor de p menor de 0.05. Este análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 18.

RESULTADOS

Se evaluaron 42 pacientes, un 9,5% no cumplía con los criterios para ser incluidos en el análisis o no habían terminado la fase de programación al momento de corte del estudio, por lo que se incluyeron los datos de 38 pacientes con ECP. El 65.8% (25) fueron masculinos, la edad promedio fue de 54 (DE: 7.12) con un rango de edad entre 43-69 años. Los procedimientos se realizaron entre los años 2009 y 2012, y el tiempo de evolución de la EP al momento de la cirugía fluctuó entre 4 y 15 años, exceptuando una paciente con EP de 37 años de evolución con mutación de gen parkin. En el grupo de cirugía se incluyó una paciente con cuatro años de evolución de EP; esta decisión fue motivada por la intolerancia severa a todas las estrategias de tratamiento farmacológico y a la presencia de síntomas motores con deterioro funcional sin existir otras alternativas de tratamiento. (La evolución mínima recomendada es de 5 años,

fundamentada en que es el tiempo prudente para no llevar a cirugía casos de parkinsonismo con buena respuesta inicial a levodopa que podrían confundirse con EP idiopática).

Se realizó un procedimiento unilateral en el 15,8% (seis) pacientes por solo tener síntomas significativos en un hemisferio. El blanco quirúrgico en esta serie de pacientes fue el NST.

Al realizar la comparación pre - post, los síntomas motores medidos con la escala UPDRS-III en estado Off medicación antes de la cirugía, comparados con el puntaje obtenido un año después en estado On estimulación-Off medicación, mostraron mejoría del 51%. Las subescalas de temblor, rigidez, bradicinesia, marcha y estabilidad postural mostraron mejoría significativa, la cual fue mayor para las subescalas de temblor y rigidez. No se obtuvo mejoría del habla; por el contrario, hubo un leve empeoramiento que no mostró significancia estadística (Tabla 1).

La dosis promedio equivalente de levodopa en el preoperatorio fue de 1042mg día, al finalizar el primer año fue de 375mg día, lo que equivale a una reducción del 64% en medicamentos. Esta es una diferencia de 667mg (DE: 192) significativa, P menor de 0.001 con intervalo de confianza al 95% (603.8-730.1). Dentro del grupo de pacientes se evidenció que al 7.9% (tres) de ellos se les suspendieron totalmente los medicamentos y luego de un año siguieron sin requerir medicación.

La complicación más frecuente fue confusión transitoria, que se presentó en dos pacientes con recuperación en los primeros tres días del postoperatorio (Tabla 2). Un paciente tuvo un infarto venoso que se manifestó con hemiparesia que recuperó antes de un mes. Un paciente tuvo una infección tardía posterior a un trauma de cráneo que obligó al retiro del sistema de estimulación en un lado del cerebro. Un

paciente tuvo pérdida del efecto de la estimulación después de un año de terapia. Se revisó nuevamente la programación, obteniendo impedancias normales y umbrales para cápsula alrededor de 5 voltios con ausencia de estimulación de tercer par. Se revisó su ubicación con escanografía cerebral y fusión con imágenes preoperatorias, llegando a la conclusión de que estaba ubicado hacia el aspecto posteromedial del núcleo subtalamico. Esto llevó a su recolocación. Finalmente, un paciente presentó rechazo inmune del sistema, obligando al retiro total a pesar de un buen efecto terapéutico.

DISCUSIÓN

Este estudio observacional descriptivo demuestra el efecto benéfico de la ECP sobre la severidad de los síntomas motores en la población estudiada. La mejoría obtenida en forma global de la escala UPDRS fue del 51% en la severidad de los síntomas motores. Esta es una mejoría estable registrada luego de un año de neuroestimulación y luego de varios meses de haber terminado el proceso de ajuste de estimulación y de medicamentos.

Esta reducción en la escala UPDRS es acorde a lo que se obtuvo en los estudios que sirvieron de referencia para la elaboración de las recomendaciones basadas en la evidencia de ECP del NST de la Movement Disorders Society (7). En los estudios en que se basó la recomendación se obtuvo disminución de la escala UPDRS III del 48% (14), 53% (15), 41% (16), 25% (17), 42% (18), y 69% (19), este último estudio realizado en pacientes jóvenes con corta evolución de EP. Nuestros resultados también concuerdan con la mejoría informada del 52% en un metanálisis que incluyó 37 estudios de ECP del NST en EP (20).

El aspecto fundamental que influyó en los resultados fue la implementación de un procedimiento estándar para

Tabla 1. Comparación pre y pos cirugía según escala UPDRS III

Sub escala	Promedio		Diferencia	Diferencia en Porcentaje	valor de P**
	Antes	Después			
Habla	0,95	1,03	-0,08	8%	0,571
Temblor	9,18	1,47	7,71	84%	< 0,001
Rigidez	9,01	2,78	6,24	70%	< 0,001
Bradicinesia	19,88	11,05	8,83	44%	< 0,001
Marcha	2.16	1.08	1,08	49%	< 0,001
E. postural*	1.11	0.24	0,87	73%	< 0,001
Global	39.92	19.53	20.38	51.1%	< 0,001

* E: estabilidad. ** Test t student pareada con 37 grados de libertad. Fuente propia

Tabla 2. Complicaciones del procedimiento ECP

Evento	n	% (N=38)
Confusión	2	5.2
Infarto venoso	1	2.6
Rechazo inmune del sistema	1	2.6
Electrodo dislocado	1	2.6
Infección	1	2.6
Hemorragia	0	0
Convulsión	0	0
Total	6	15.7

la adecuada selección de los pacientes, para la implantación de los electrodos, y para la programación y ajuste de medicamentos; esto hizo posible evitar algunas de las principales fallas que se han informado en la literatura (21). En la selección del paciente se tuvo una buena respuesta al test de levodopa con mejoría mínima del 30%, se descartó la presencia de síntomas no-motores no-controlados como depresión y ansiedad, se confirmó que el paciente no tuviera deterioro cognitivo con repercusión funcional y, finalmente, que las expectativas del procedimiento fueran reales. En la realización del procedimiento quirúrgico juega un papel importante tanto la experticia del neurocirujano, la calidad y precisión del hardware utilizado, como las herramientas neurofisiológicas intraoperatorias junto con la verificación de la mejoría clínica y determinación de umbrales de efectos secundarios que garanticen la existencia de una ventana terapéutica en la programación de los electrodos. En la fase de programación, la aplicación de un protocolo ordenado que determine los umbrales de efectos secundarios, la respuesta clínica de cada uno de los contactos y su respectiva ventana terapéutica facilitan el ajuste gradual de la estimulación y los medicamentos para que el tránsito entre los síntomas preoperatorios y el efecto postoperatorio sea un proceso gradual y sin mayores sobresaltos.

De acuerdo a lo esperado con la ECP del NST se logró una reducción de medicamentos dopaminérgicos en

un 64%, lo que simplifica el tratamiento farmacológico y potencialmente disminuye los efectos secundarios de los fármacos en el tratamiento a largo plazo. Aunque no es la intención del estudio hacer un análisis económico, queremos resaltar la disminución de los costos directos del tratamiento farmacológico post-cirugía; sin embargo, el análisis costo-efectividad de la ECP en Colombia debe realizarse en un estudio separado.

En cuanto a las complicaciones, a pesar de que la complicación más frecuente fue la confusión, estuvo por debajo de lo que se ha informado, que en promedio es del 15.6% (20). Esto, a pesar de que todos los procedimientos bilaterales se hicieron el mismo día, probablemente refleje el buen estado cognitivo de los pacientes seleccionados. El porcentaje de las demás complicaciones refleja que se presentaron cada una de ellas en un paciente, siendo algunas de ellas raras como el rechazo inmune de un sistema de neuroestimulación.

Finalmente, en referencia a la paciente que se llevó a cirugía con 4 años de evolución de EP por intolerancia severa a todas las alternativas farmacológicas, es de anotar que la salvaguarda académica de tener un mínimo de 5 años de evolución de EP antes de considerar cirugía funcional está siendo cambiado a 4 años. Este cambio está fundamentado en el nuevo paradigma hacia donde se dirige la ECP: obtener mejoría motora con repercusión funcional desde etapas más tempranas de enfermedad antes que el paciente haya tenido que afrontar años de complicaciones motoras y parte de su deterioro laboral, social y familiar (22).

Hasta donde tenemos conocimiento, este estudio constituye una primera publicación sobre la experiencia y resultados como equipo multidisciplinario, con criterios y metodología claros en la implementación de la ECP en Colombia.

Agradecimientos

Agradecimientos al Instituto Neurológico de Colombia (INDEC) por su apoyo en la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. LANG AE, LOZANO AM. Parkinson's Disease. *N Eng J Med* 1997; 339(16): 1130-43.
2. LEWITT P. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *N Eng J Med* 2008; 359: 2468-76.
3. LÓPEZ I, RUIZ P, VÁZQUEZ S, SÁNCHEZ V. Motor complications in Parkinson's disease: Ten year follow-up study. *Movement disorders* 2010; 25(16): 2735-2739.
4. MARRAS C, LANG A, KRAHN M, TOMLINSON G,

- NAGLIE G, THE PARKINSON STUDY GROUP. Quality of life in early Parkinson's disease: Impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord* 2004; 19(1): 22-8.
5. VITEK J. Deep brain stimulation: How does it work?. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2008; 75, Suppl 2: S59-S65.
 6. VOLKMANN J, ALBANESE A, KULISEVSKY J, TORNQVIST AL, HOUETO JL, PIDOUX B, ET AL. Lon-term effects of pallidal or subthalamic deep brain stimulation on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; 224(8):1154-61
 7. FOX S, KATZENSCHLAGER R, LIM SY, RAVINA, B, SEPPI K, COELHO M, ET AL. The Movement Disorders Society evidence-based medicine review update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(S3): 2-41
 8. DEUSCHL G, ET AL. A randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease. *N Engl J Med* 2006; 355:896-908.
 9. RUEDA M. Estimulación cerebral profunda: Más allá de los principios éticos. *Acta Neurol Colomb* 2011; 27(1): 28-32.
 10. HOUETO JL, DAMIER P, BEJJANI PB, ET AL. Sbthalamic stimulation in Parkinson disease, a multidisciplinary approach. *Arch Neurol* 2000; 57:461-465
 11. STARR PA, CHRISTINE CW, THEODOSOPOULOS PV, LINDSEY N, BYRD D, MOSLEY A, ET AL. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg* 2002; 97:370-87.
 12. VOLKMANN J, HERZOG J, KOPPER F, DEUSCHL G. Introduction to the programming of deep brain stimulators. *Mov disord* 2002; 17(2): S181-S187
 13. TOMLINSON CL, STOWE R, PATEL S, RICK C, GRAY R, ET AL. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's Disease. *Mov disord* 2010; 25 (15): 2649-2685.
 14. ANDERSON VC, BURCHIEL KJ, HOGARTH P, FAVRE J, HAMMERSTAD JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62:554-560.
 15. ESSELINK RA, DE BIE RM, DE HAAN RJ, STEUR EN, BEUTE GN, PORTMAN AT, ET AL. Unilateral pallidotomy versus bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: one year follow-up of a randomized observer-blind multi centre trial. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148:1247-1255.
 16. DEUSCHL G, SCHADE-BRITTINGER C, KRACK P, VOLKMANN J, SCHÄFER H, BÖTZEL K, ET AL. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:896-908.
 17. 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; 362:2077-2091.
 18. WILLIAMS A, GILLS, VARMA T, JENKINSON C, QUINN N, MITCHELL R, ET AL. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomized, open-label trial. *Lancet Neurol* 2010; 9:581-591.
 19. SCHUPBACH M, GARGIULO M, WELTER ML, MALLETT L, BÉHAR C, HOUETO JL, ET AL. Neurosurgery in Parkinson disease: a distressed mind in a repaired body? *Neurology* 2006; 66:1811-1816.
 20. 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(Suppl 14):S290-S304.
 21. OKUN MS, TAGLIATU M, POURFAR M, FERNANDEZ H, RODRIGUEZ R, ALTERMAN R, ET AL. Management of referred deep brain stimulation failures. *Arch Neurol* 2005; 62:1250-1255.
 22. SCHUEPBACH WMM, RAU J, KNUDSEN K, VOLKMANN J, KRACK P, TIMMERMANN J, ET AL. Neurostimulation for Parkinson's Disease with early motor complications. *NEJM* 2013; 368: 610-22