

Estimulación cerebral profunda en enfermedad de Parkinson

CAROLINA KUNSTMANN^{1,2}, FELIPE VALDIVIA¹,
ALEJANDRO DE MARINIS¹, FREDY AYACH¹,
JOSÉ MIGUEL MONTES¹, PEDRO CHANA-CUEVAS^{1,2}

¹Clínica Alemana de Santiago,
Facultad de Medicina Clínica
Alemana, Universidad del
Desarrollo. Santiago, Chile.

²Centro de Trastornos del
Movimiento CETRAM,
Universidad de Santiago de Chile.
Santiago, Chile.

No hay conflictos de interés de
ninguno de los autores. Trabajo
no recibió financiamiento.

Recibido el 19 de marzo de 2017,
aceptado el 9 de mayo de 2018.

Correspondencia a:
Carolina Kunstmann
Clínica Alemana de Santiago
Av Manquehue Norte 1410
piso 10.
ckunstmann@alemana.cl

Deep brain stimulation in Parkinson's disease

Background: Deep brain stimulation is an essential therapeutic tool in Parkinson's disease. **Aim:** To assess the results of a series of patients with Parkinson's disease treated with micro-electrode guided subthalamic nucleus stimulation. **Material and Methods:** Twenty patients with idiopathic Parkinson's disease were studied (10 males). Three months after surgery, we analyzed the change in motor disturbances, medication need to control symptoms and quality of life. **Results:** We observed a significant improvement in all the assessed variables. Motor involvement determined as OFF hours and expressed as percentage of the day changed from 30 ± 15 to $10 \pm 7\%$ in the preoperative and postoperative periods, respectively. ON hours without dyskinesia changed from 17 ± 16 to $78 \pm 21\%$. ON hours with dyskinesia changed from 53 ± 23 to $12 \pm 15\%$. Medication need changed from $1,505 \pm 499$ to $1,214 \pm 528$ levodopa equivalents. Parkinson's Disease Questionnaire 39 score changed from 62.9 ± 22.7 to 34.3 ± 18.5 . During the 5-year follow-up a continuous improvement of symptoms was observed. **Conclusions:** Micro-electrode guided subthalamic nucleus functional surgery in patients with Parkinson's disease has good immediate and late results.

(Rev Med Chile 2018; 146: 562-569)

Key words: Deep Brain Stimulation; Parkinson Disease; Subthalamic Nucleus.

El uso de la estimulación cerebral profunda (ECP) como herramienta terapéutica en enfermedad de Parkinson (EP) se inicia en 1987 con el trabajo de un equipo liderado por los doctores Alim Louis Benabid y Pierre Pollak, en Grenoble, Francia. Rápidamente se hizo evidente su eficacia, por lo que ahora se considera una herramienta terapéutica imprescindible en el tratamiento de la EP avanzada¹⁻⁴. La ECP del núcleo subtalámico (NST) es una herramienta terapéutica útil para las complicaciones motoras de largo plazo, especialmente en el control de las fluctuaciones motoras y de las discinecias⁵⁻⁸.

En la Enfermedad de Parkinson Idiopática,

tanto el globo pálido interno (GPI) como el NST presentan una actividad eléctrica aumentada como resultado del daño de la vía nigroestriada, la que puede ser inhibida por una estimulación eléctrica local. Si bien la estimulación eléctrica de alta frecuencia reduce en ambos blancos los síntomas motores y discinesias, es solo en el núcleo subtalámico donde la estimulación permite reducir las dosis de levodopa y agonistas dopaminérgicos necesaria para un buen control de los síntomas motores⁹⁻¹².

Como la medicación antiparkinsoniana también es responsable de complicaciones motoras y neuropsiquiátricas¹³, el conseguir un buen control

de los síntomas motores con menores dosis de medicación convierte al núcleo subtalámico –por el momento– en la zona de primera elección en la instalación de electrodos cerebrales profundos en Enfermedad de Parkinson^{14,15}.

El objetivo de este artículo es presentar los resultados de una serie clínica retrospectiva de pacientes con Enfermedad de Parkinson idiopática y complicaciones motoras, realizada en Clínica Alemana de Santiago de Chile, con implantaciones de electrodos de ECP en el NST.

Pacientes y Métodos

Entre enero de 2009 y diciembre de 2011, fueron operados 20 pacientes (10 hombres/10 mujeres) con enfermedad de Parkinson idiopático –según los criterios del banco de cerebros de Londres. El rango de edad era de $48,5 \pm 10,3$ años y $11,7 \pm 5,1$ años de evolución de la enfermedad con presentación de complicaciones motoras de largo plazo, fluctuaciones y discinecias, y sin presentación de respuesta a los cambios en el esquema de medicamentos, lo que producía un deterioro en su calidad de vida. La severidad de la enfermedad promedio valorada en estadios de Hoehn & Yard fue de $2,7 \pm 0,48$.

Se les realizó a todos los pacientes una prueba de levodopa en la que se evalúa la severidad de la enfermedad mediante la escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson. El aspecto motor (UPDRS-III) fue evaluado después de 12 horas sin medicación (“OFF”), a primera hora de la mañana con una puntuación promedio de $56,8 \pm 18,3$. Luego se administró levodopa benzerazida 200/50 mg y se evaluó la misma escala para medir el beneficio del medicamento (“ON”), lo que resultó en un promedio de $26,8 \pm 12,3$ (Tabla 1).

La selección y el seguimiento de los pacientes fueron realizados mediante los criterios sugeridos por el *Core Assessment Program for Surgical Interventional therapies in Parkinson's Disease* (CAPSIT-PD)^{16,17}.

Los criterios de Inclusión fueron:

- Tener enfermedad de Parkinson de más de 5 años de evolución con complicaciones motoras de largo plazo con impacto en las actividades de la vida diaria.

- Los síntomas motores responden bien a levodopa, evaluado mediante la prueba de levodopa (previamente descrita).
- Condiciones físicas y psicológicas que le permitan tolerar una cirugía prolongada en la que estará consciente y cooperando con el equipo quirúrgico.

Los criterios de exclusión fueron:

- Deterioro cognitivo.
- Trastornos psiquiátricos y conductuales severos.

Todos los casos cuentan con un consentimiento informado especial aceptado por el paciente y su red de apoyo.

La cirugía se realizó en dos fases: primero, la implantación de electrodos en ambos NST con técnica estereotáctica y microregistro neurofisiológico intraoperatorio. Luego de algunos días, se realizó una segunda intervención con el objeto de hacer la conexión de los cables de extensión y del neuromodulador.

En la primera etapa, se instaló un marco de estereotaxia al paciente con anestesia local (modelo ZD Leibinger). Realizamos una resonancia magnética cerebral (GE 1,5T) con marco compatible y protocolo volumétrico. Las imágenes se transferían a una estación de trabajo con Software de estereotaxia (ocupamos Stryker Leibinger 3,0 y Medtronic Framelynk). Usamos protocolos volumétricos T1 gadolínico y T2 en área de interés¹⁸. Una vez procesada la imagen en un sistema de coordenadas estereotácticas, se identifica el punto medio de la línea entre la comisura anterior (CA) y comisura posterior (CP), llamado punto medio intercomisural.

Tabla 1. Característica demográficas de la población estudiada

Características demográficas	Medias
Edad	$48,5 \pm 10,3$ años
Sexo (hombres/mujeres)	20 (10 hombres/10 mujeres)
Años de evolución	$11,7 \pm 5,1$ años
H&Y	$2,7 \pm 0,48$
UPDRS-III OFF	$56,8 \pm 18,3$
UPDRS-III ON	$26,8 \pm 12,3$

En la estación de trabajo se establece la localización del núcleo subtalámico de forma indirecta. Habitualmente usamos desde el punto medio intercomisural, 12 mm de lateralidad, 3-4 mm posterior y 3-4 mm inferior. Los planos de Schaltenbrandt y Talairach se usan, pero tienen poca utilidad ya que por un defecto en su construcción, no coinciden los blancos en los diferentes planos. De forma directa, tenemos una aproximación al visualizar el núcleo rojo de ambos lados en plano axial. Esta información se ingresa a un sistema de neuronavegación que define la trayectoria y profundidad desde el punto de entrada (craneotomía) hasta el núcleo subtalámico. Así, se evita en el ingreso pasar por los ventrículos laterales y venas corticales en relación a la sutura coronal. El software (Stryker Leibinger 3,0, Medtronic Framelynk) nos dará las coordenadas x, y, z al blanco y trayectoria calculados (Figura 1).

Con esta información se posiciona al paciente en la mesa del pabellón, con el cuidado de no

elevant mucho el respaldo de la mesa. Luego de un aseo adecuado, se infiltra anestesia local, regional y sedación. De esta forma se pueden construir ambos accesos a nivel coronal bilateral, dejando disecado el plano subgaleal donde se alojarán los electrodos. Abrimos un lado, siempre con la precaución de no perder volumen de líquido céfalo raquídeo, e introducimos nuestro micro electrodo de exploración, iniciando el registro, a 5 mm de blanco deseado (NST).

A través del microregistro intraoperatorio(MRI), identificamos la actividad eléctrica cerebral de la trayectoria realizada con un microelectrodo de registro de 4 μ m. Esto permite identificar las diferentes zonas: Tálamo, Zona incerta y Núcleo sub talámico. Con esto, logramos una doble confirmación de estar en el área adecuada: anatómica y electrofisiológica. Este núcleo tiene 5 mm de extensión céfalo caudal, y establece relaciones anatómicas con el núcleo del III Nervio craneal, Cápsula Interna, Núcleo

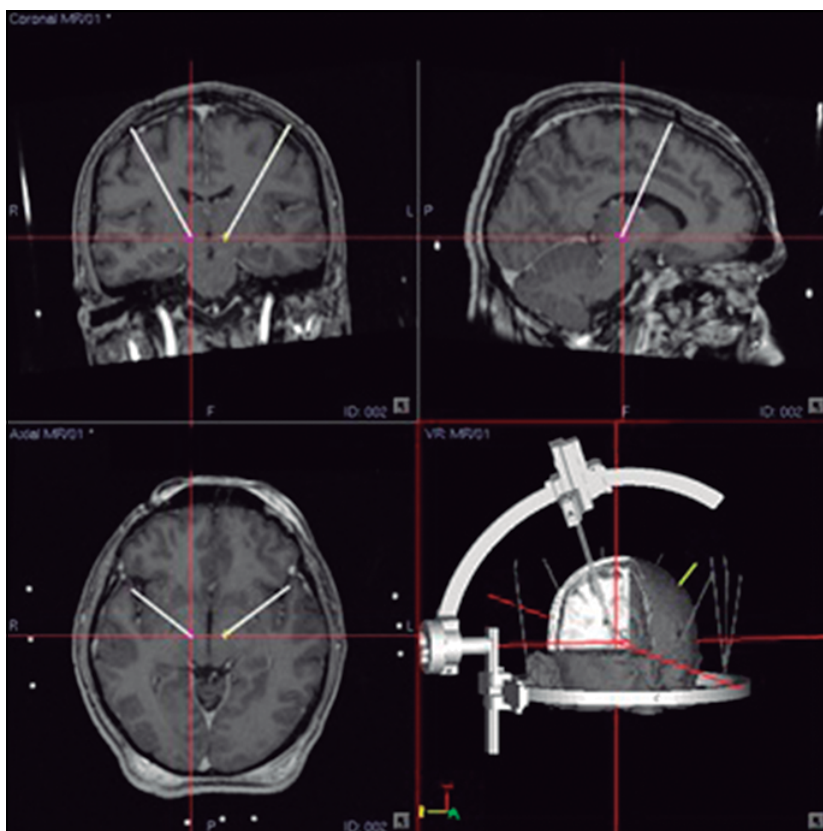


Figura 1. Cálculo de coordenadas x, y, z al blanco y trayectoria calculadas en software de navegación neuroquirúrgica.

Rojo y Lemnisco Medial. Esta técnica permite posicionar el electrodo definitivo en una posición óptima.

Una vez establecidos los límites del NST, se realizan estimulaciones eléctricas transitorias en distintas zonas del núcleo. Analizamos la respuesta clínica en la disminución de los síntomas parkinsonianos (temblor, rigidez, discinecias), y en la aparición de efectos no deseados (desviación de mirada, parestesias, activación cápsula interna)^{19,20}. Según los resultados de esta prueba se decide en qué zona del núcleo se dejará el electrodo definitivo, que tiene 4 contactos eléctricos activos en su extremo con un diámetro de 1,2 mm (modelo 3389 Medtronic Inc, Minneapolis, USA). Además, se comprueba su posición mediante radioscopia. Realizamos en todos los casos una TAC Cerebro sin contraste postoperatorio, con el fin de identificar complicaciones, confirmar blanco y localización de los electrodos (Figura 2).

En la segunda etapa, a través de un procedimiento bajo anestesia general 2-3 días después, se conectan los electrodos a los cables de conexión y al generador de pulsos programable que se inserta en un bolsillo subcutáneo (3 casos Solettra, 8 casos Kinetra, 6 casos Activa RC todos de Medtronic Inc., Minneapolis, USA, 3 casos de NeuroCor). Se realizan las pruebas de todos los contactos del electrodo definitivo. Se requirieron cerca de 4



Figura 2. Radiografía de cráneo que se visualizan los electrodos de estimulación instalados.

semanas en promedio para llegar a los parámetros eléctricos definitivos de estimulación continua, que se muestran en la Tabla 2.

Se realizó un seguimiento inicial temprano a los 3 meses y posteriormente cada año. Se reporta un período de 5 años. La evaluación inicial se realiza mediante la escala de UPDRS-III en estado motor "ON" y con el estimulador prendido (ON-ON). Se registra también la presencia de disquinesias, cantidad de medicación tomada, escala de calidad de vida PDQ 39, escala de impresión clínica global de gravedad (ICGG) e impresión clínica de gravedad para enfermedad de Parkinson (CISI-PD)^{21,22}. El seguimiento a largo plazo fue realizado mediante equivalentes de levodopa (ELD), ICGG y CISI-PD.

La medicación se expresó en ELD, según las siguientes equivalencias: 100 mg de levodopa más inhibidor de la descarboxilasa equivalen a 1 mg pramipexol, a 4 mg de Ropirinol, a 4 mg Rotigotina, a 75 mg de levodopa carbidopa retardada o a 50 mg de levodopa benserazida hidrodinamicamente balanceada. El uso de entacapone 200 mg aumenta 30% la levodopa. Mediante estas equivalencias se realizó la suma del tratamiento en equivalentes de levodopa (ELD).

Se evaluaron los eventos adversos a través de preguntas abiertas.

Análisis estadístico

Los resultados se comunican como media y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables categóricas. Se analizaron las variables demográficas y clínicas usando estadísticos descriptivos. En el análisis de UPDRS-III, PDQ39, ICGG, CISI-PD y ELD se utilizó la prueba de t de Student para comparar

Tabla 2. Parámetros de estimulación

	Datos
Casos/lados estimulados	20/40
Tipo estimulación según lados (monopolar/bipolar)	Monopolar 10 lados (25%) / bipolar 30 (75%)
Frecuencia (Hz)	156,5 ± 18,64 Hz
Amplitud (uVoltios)	3,16 ± 0,29 uVolt
Ancho de pulso (microsegundos)	70,5 ± 14,68 uSeg

dos muestras independiente y análisis de varianza (ANOVA) para más de 2 grupos. Mediante el programa estadístico IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se consideró estadísticamente un valor de $p < 0,05$.

Resultados

La evaluación temprana muestra variaciones significativas de todos los parámetros evaluados respecto a la basal. En la Tabla 3 se presentan las características de los pacientes en la basal y su evaluación a los 3 meses. La evaluación del estado motor se realizó durante el período "ON-ON". En este estado del paciente se observa una variación de 18,7% respecto a la basal a los 3 meses. La medicación en ELD disminuyó 19,4% respecto a la basal a los 3 meses. Todos los pacientes continuaron tomando levodopa.

La estimulación establecida en el período inicial se mantuvo estable durante el período de seguimiento no requiriendo ajustes a los parámetros de estimulación (Tabla 3). El seguimiento posterior se presenta en la Tabla 4 en cuanto a número de paciente ELD, ICGG y CISI-PD. En la Figura 3 se presenta la evolución en el tiempo de CISI-PD. Las diferencias respecto a la basal son significativas para todos los casos.

Complicaciones

Eventos adversos quirúrgicos: un caso de neuroencefalo y un caso de trombosis venosa a nivel del lóbulo frontal en relación al acceso. En ninguno de los casos quedaron secuelas. Además, 2 casos de infección tardía (4 meses y 6 meses posterior a cirugía) a nivel de los electrodos de conexión que requirieron tratamiento antibiótico. Finalmente, en uno de los casos, se debió retirar de forma completo el sistema y reinstalar.

Eventos adversos del dispositivo: una fractura

Tabla 3. Efectos a los 3 meses de la estimulación subtalámica en la respuesta motora (UPDRS-III), medicación en equivalentes de levodopa, horas de tiempo OFF, ON con y sin discinesias y evaluación de calidad de vida (PDQ-39)

Clínica	Basal	3 meses	T
n de casos	20	20	
UPDRS-III ON-ON	26,8 ± 12,9	21,8 ± 11,9	$p < 0,001$
Equivalentes de levodopa	1.505 ± 499	1.214 ± 528	$p < 0,005$
Horas OFF (% del día)	30 ± 15%	10 ± 7%	$p < 0,001$
Horas ON sin disquinesia (% del día)	17 ± 16%	78 ± 21%	$p < 0,001$
Horas ON con disquinesias problemáticas (% del día)	53 ± 23%	12 ± 15%	$p < 0,005$
PDQ 39	62,9 ± 22,7	34,3 ± 18,5	$p < 0,001$

Tabla 4. Seguimiento a 5 años mediante escala de impresión clínica para la gravedad de la enfermedad de Parkinson (CISI-PD), Impresión clínica global de gravedad y equivalentes de levodopa

Clínica	Basal	3 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
n de casos	20	20	19	19	19	19	18
Equivalentes de levodopa	1.505 ± 499	1.214 ± 528 *	1.353 ± 471	1.493 ± 541	1.401 ± 641	1.353 ± 718	1.446 ± 718
ICGG	4,32 ± 1,42	2,55 ± 0,90*	2,41 ± 0,81*	2,52 ± 0,83*	2,58 ± 0,89*	3,19 ± 1,24*	3,08 ± 1,26*
CISI-PD	12,41 ± 4,1	5,3 ± 2,41 *	5,52 ± 2,35*	5,86 ± 2,43*	6,7 ± 2,68*	7,53 ± 4,04*	7,99 ± 4,09*

Comparaciones respecto a la basal * $p < 0,05$.

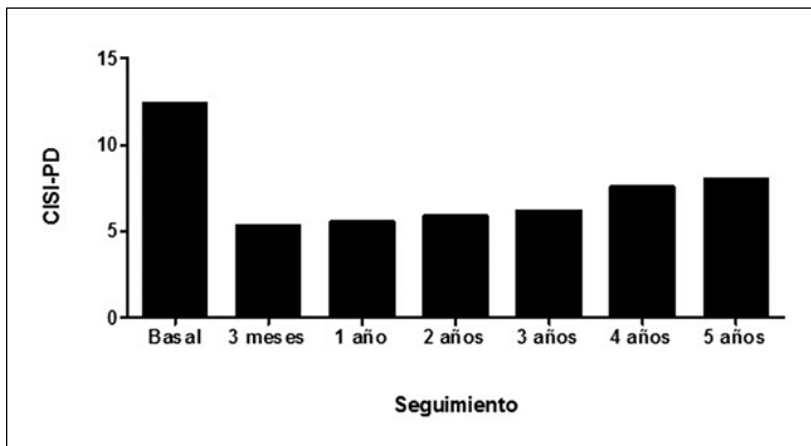


Figura 3. Seguimiento a 5 años mediante escala de impresión clínica para la gravedad de la enfermedad de Parkinson (CISI-PD).

del cable de conexión un año posterior a la cirugía inicial, lo que obligó a cambiar los cables de conexión.

Efectos adversos de la estimulación: un episodio hipomaniaco que cedió con el ajuste de los parámetros de estimulación.

Se perdió el seguimiento de un paciente que murió de cáncer de páncreas al quinto año de estudio.

Discusión

La ECP en el núcleo subtalámico (NST) ha demostrado ampliamente ser costo efectiva^{23,24} y segura para el manejo de complicaciones motoras tardías de la enfermedad de Parkinson²⁵⁻²⁷. Nuestra serie muestra resultados y complicaciones similares a las series publicadas en la literatura²⁸⁻³².

La discusión actual ya no es sobre la eficacia del tratamiento, sino que está centrada en cuándo, en la evolución de la enfermedad, se debe operar. Si bien no existe un consenso al respecto, existen algunos lineamientos generales que nos orientan a la adecuada selección de los pacientes que tendrán mayor beneficio de la cirugía^{33,34}. En este sentido, podemos distinguir algunos predictores del beneficio en la cirugía: se benefician más los pacientes jóvenes, los que tienen una excelente respuesta a levodopa y quienes presenten complicaciones motoras –especialmente disquinesias– como su principal problema^{35,36}. Estas características las cumple aproximadamente 10-15% de la población con enfermedad de Parkinson.

Nuestra serie de pacientes tiene un sesgo en el sentido de que la población seleccionada cumplía con los criterios antes mencionados. El grupo de pacientes era más joven que la mayoría de las series publicadas (48,5 años vs 63 años) y presentaban muy buena respuesta a la levodopa (52,8% de variación promedio de “ON” a “OFF”). En esto último se parecía a las características de la población del estudio Earlystim³⁷.

El seguimiento demuestra una excelente respuesta a largo plazo, especialmente en el control de los aspectos motores como la bradicinesia, la rigidez y diskinesias que se mantiene en el tiempo. Sin embargo, la progresión de la enfermedad continúa. Esta tendencia es observada en nuestra serie con el deterioro del CISI-PD en los años de seguimiento. Pese a esto, la ICGG es mejor que previo a la cirugía.

Conclusiones

En nuestra serie se observan resultados similares a los descritos por la literatura internacional en los que se valida la ECP como una alternativa para el manejo de las complicaciones motoras y discinesias en la enfermedad de Parkinson idiopática. Dado el gran impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes, creemos que debiera ser ofrecido a los pacientes que cumplan las características descritas. Este procedimiento requiere del trabajo de un equipo multidisciplinario, entrenado, coordinado y con experiencia para entregar resultados similares a los publicados.

Referencias

- 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): 165-71.
- Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother* 2010; 10 (12): 1847-57.
- Duker AP, Espay AJ. Surgical treatment of Parkinson disease: past, present, and future. *Neurol Clin* 2013; 31 (3): 799-808.
- Rodríguez-Oroz MC, Moro E, Krack P. Long-term outcomes of surgical therapies for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27 (14): 1718-28.
- Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26 Suppl 3: S42-S80.
- 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 (20): 1925-34.
- Krack P, Hariz MI. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: reconciliation of evidence-based medicine with clinical practice. *Lancet Neurol* 2013; 12 (1): 25-6.
- Fraix V, Houeto JL, Lagrange C, Le Pen C, Krystkowiak P, Guehl D, et al. Clinical and economic results of bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 443-9.
- Lopiano L, Rizzone M, Bergamasco B, Tavella A, Torre E, Perozzo P, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus: clinical effectiveness and safety. *Neurology* 2001; 56 (4): 552-4.
- Lang AE. Subthalamic stimulation for Parkinson's disease—living better electrically? *N Engl J Med* 2003; 349 (20): 1888-91.
- Volkmann J, Allert N, Voges J, Weiss PH, Freund HJ, Sturm V. Safety and efficacy of pallidal or subthalamic nucleus stimulation in advanced PD. *Neurology*. 2001; 56 (4): 548-51.
- Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, Favre J, Hammerstad JP. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005; 62 (4): 554-60.
- Obeso JA, Rodríguez-Oroz MC, Chana P, Lera G, Rodríguez M, Olanow CW. The evolution and origin of motor complications in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55 (11) Suppl 4: S13-S23.
- 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 (1): 37-44.
- Temperli P, Pollo C, Pralong E, Ghika J. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60 (1): 154-5.
- Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord* 1999; 14: 572-84.
- Langston JW, Widner H, Goetz CG, Brooks D, Fahn S, Freeman T, et al. Core assessment program for intracerebral transplantations (CAPIT). *Mov Disord* 1992; 7: 2-13.
- Aviles-Olmos I, Kefalopoulou Z, Tripoliti E, Candelario J, Akram H, Martinez-Torres I, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using an MRI-guided and MRI-verified approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 1-7.
- Rezaei AR, Kopell BH, Gross RE, Vitek JL, Sharan AD, Limousin P, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Surgical issues. *Movement Disorders* 2006; (21) suppl 14: S197-S218.
- Moro E, Xie J, Hommel M, Benabid AL, Pollak P. The impact on Parkinson's disease of electrical parameter settings in STN stimulation. *Neurology* 2002; 59 (5): 706-13.
- Rahman S, Griffin HJ, Quinn NP, Jahanshahi M. Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Mov Disord* 2008; 23 (10): 1428-34.
- Martínez-Martín P, Rodríguez-Blázquez C, Forjaz MJ, de Pedro J. Spanish-American Longitudinal PD Patient Study Group. The Clinical Impression of Severity Index for Parkinson's Disease: international validation study. *Mov Disord* 2009; 24 (2): 211-7.
- Valldeoriola F, Morsi O, Tolosa E, Rumià J, Martí MJ, Martínez-Martín P. Prospective comparative study on cost-effectiveness of subthalamic stimulation and best medical treatment in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22 (15): 2183-91.
- Dams J, Balzer-Geldsetzer M, Siebert U, Deuschl G, Schuepbach WM, Krack P, et al. Cost-effectiveness of neurostimulation in Parkinson's disease with early motor complications. *Mov Disord* 2016; 31 (8): 1183-91.
- Lezcano E, Gómez-Esteban JC, Zarranz JJ. Improvement in quality of life in patients with advanced Parkinson's

- disease following bilateral deep-brain stimulation in subthalamic nucleus. *Eur J Neurol* 2004; 11 (7): 451-4.
26. Lad SP, Kalanithi PS, Patil CG, Itthimathin P, Batya S, Bronte-Stewart H, et al. Socioeconomic Trends in Deep Brain Stimulation (DBS) *Neuromodulation* 2010; 13 (3): 182-6.
 27. 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* 2010; 7: 199-203.
 28. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehnrona 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 (5): 578-86.
 29. Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, et al. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 63-73.
 30. 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 (20): 1925-34.
 31. Fenoy A, Simpson R. Complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J Neurosurgery* 2014; 120 (1): 132-9.
 32. Lyons KE, Wilkinson SB, Overman J, Pahwa R. Surgical and hardware complications of subthalamic stimulation: a series of 160 procedures. *Neurology* 2004; 63 (4): 612-6.
 33. Charles PD, Van Blercom N, Krack P, Lee SL, Xie J, Besson G, et al. P. Predictors of effective bilateral subthalamic nucleus stimulation for PD. *Neurology* 2002; 59 (6): 932-4.
 34. Wächter T, Mínguez-Castellanos A, Valldeoriola F, Herzog J, Stoevelaar H. A tool to improve pre-selection for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258 (4): 641-6.
 35. Russmann H, Ghika J, Villemure JG, Robert B, Bogousslavsky J, Burkhard PR, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease patients over age 70 years. *Neurology* 2004; 63: 1952-4.
 36. Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease-the EARLYSTIM trial: Early is not always better. *Mov Disord* 2014; 29 (14): 1751-6.
 37. Schuepbach WM, 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.