

Estimulación cerebral profunda en la enfermedad de Parkinson. Resultados preliminares

Ramiro Antonio Pérez-de la Torre,^a Alejandra Calderón-Vallejo,^b Hugo Morales-Briceño,^b David Gallardo-Ceja,^a Raúl Carrera-Pineda,^b Gerardo Guinto-Balanzar,^a Eduardo Magallón-Barajas,^c Irma Corlay-Noriega,^d Carlos Cuevas-García^e

Deep brain stimulation in Parkinson's disease. Preliminary outcomes

Background: Parkinson's disease justifies the use of deep brain stimulation (DBS) in certain patients who suffer from this condition. We present mid-term and long-term post-surgical outcomes in a cohort of 60 patients, who underwent DBS in the Hospital de Especialidades at Centro Médico Nacional Siglo XXI, in Mexico City.

Methods: Patients underwent conventional stereotactic surgery with FrameLink software (Medtronic Inc). This technique consisted in the presurgical evaluation, the placement of stereotactic frame, imaging studies, preoperative planning procedure, microrecording, macrostimulation, as well as the placement of electrodes and generators in two phases. The variables were included in a data platform for Excel management. It was also included a variety of measurement instruments for data comparison. As a standard measure, it was used the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) before the surgery and at 3, 12, and 36 months.

Results: 60 patients underwent surgery: 41 men and 19 women, with an average age of 56.5 years (39-70). There were good results in the majority of patients with preoperative UPDRS and at 3, 12 and 36 months of 79.57, 66.85, 65.29 and 58.75, respectively ($p < 0.0001$). There were complications in nine patients (15%) and they were managed in a conservative manner.

Conclusions: Postsurgical outcomes were from good to excellent in the majority of patients. Complications were minimal and conservatively managed. We propose the use of this procedure in a selected group of Parkinson's patients.

La enfermedad de Parkinson representa la segunda causa de los denominados movimientos anormales, solo después del temblor esencial, con una prevalencia de 1601 individuos en Norteamérica, Europa, Australia, comparada con 646 en Asia.^{1,2} La edad de presentación ocurre generalmente en la sexta década de la vida; sin embargo, datos recientes la ubican en una aparición mucho más temprana. La razón anterior estriba en la actual definición de signos y síntomas no motores que preceden a la enfermedad, incluso décadas antes de las manifestaciones motoras. Los síntomas cardinales que integran la enfermedad son temblor, rigidez y bradicinesia, así como alteraciones de postura y de la marcha. La presencia de dos de tres criterios clínicos conlleva una posibilidad alta de enfermedad. La progresión clínica es inexorable e impredecible y algunos pacientes son severamente afectados después del inicio de la enfermedad, con incapacidad en edades tempranas.³ El manejo médico continúa siendo el estándar de oro de tratamiento de pacientes diagnosticados con la enfermedad; la levodopa en alguna de sus presentaciones es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Sin embargo, con el avance de la enfermedad y el uso crónico de la levodopa, el efecto terapéutico de esta se hace menor y se suman efectos secundarios colaterales e indeseables dentro del sistema nervioso central (SNC) que incluyen disquinesias, fenómenos *on-off*, acortamiento del efecto terapéutico, fluctuaciones en el funcionamiento motor y alteraciones neuropsiquiátricas, que en ocasiones son más discapacitantes que la misma enfermedad y que hacen necesaria la búsqueda y la selección de nuevas alternativas de manejo, como los procedimientos quirúrgicos innovadores. A este respecto, el manejo mediante técnicas quirúrgicas como la estimulación cerebral profunda (ECP o DBS del inglés *deep brain stimulation*) se establece como la piedra angular del manejo quirúrgico actual y desplaza a la lesión ablativa como forma de manejo.⁴⁻⁶ La aprobación de la Food and Drug Administration

Keywords Palabras clave

Deep brain stimulation Estimulación cerebral profunda
Parkinson disease Enfermedad de Parkinson

^aServicio de Neurocirugía

^bServicio de Neurología

^cDirección Médica

^dServicio de Psiquiatría

^eDirección General

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Comunicación con: Ramiro Antonio Pérez de la Torre

Teléfono: (55) 4055 0089

Correos electrónicos: neuropraxis@icloud.com,

ramiop8@gmail.com

Recibido: 02/11/2015

Aceptado: 02/05/2016

Introducción: la enfermedad de Parkinson puede justificar un procedimiento quirúrgico que consiste en la estimulación cerebral profunda. Se presentan resultados a mediano y largo plazo de una cohorte de 60 pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Métodos: los pacientes fueron operados con una metodología estereotáctica convencional a través del protocolo FrameLink (Medtronic Inc.). La técnica consistió en la evaluación preoperatoria de los pacientes, la colocación de marco estereotáctico, la realización de estudios de imagen, la planeación preoperatoria, el microrregistro, la macroestimulación y la colocación de implantes, que estuvo conformada por electrodos y generador en dos fases. La escala unificada para la

evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS) preoperatoria, a tres, 12, y 36 meses fue utilizada como medida estándar. Se analizaron los resultados y las complicaciones como variables de interés.

Resultados: se operaron 60 pacientes (41 hombres y 19 mujeres), con edad promedio de 56.5 años (rango de 39-70). Se obtuvieron de buenos a excelentes resultados en la mayoría de los pacientes con UPDRS promedio en periodo preoperatorio, a 3, 12 y 36 meses de 79.57, 66.85, 65.29 y 58.75, respectivamente ($p < 0.0001$). Las complicaciones se presentaron en forma mínima (en nueve pacientes: 15 %) y fueron manejadas de forma conservadora.

Conclusiones: hubo una mejoría progresiva en el UPDRS durante los 36 meses de seguimiento.

Resumen

(FDA) ha sido realizada para enfocarse en los blancos principales.

Los orígenes de la estimulación cerebral profunda se ubican en la mitad del siglo pasado. Los trabajos de Alim Benabid, inicialmente con el uso del núcleo subtalámico, documentaron la mejoría de los pacientes en el curso de la estimulación.⁷ El uso de ciertos núcleos como blancos de la ECP ha sido un tema de actualidad en el desarrollo de la estereotaxia, con tres núcleos extensamente estudiados y aprobados para su uso en la enfermedad de Parkinson, incluidos el núcleo ventral intermedio (VIM), el globo pálido interno (GPi) y el núcleo subtalámico (STN)⁸⁻¹² (figura 1).

El mecanismo de acción de la estimulación cerebral profunda es complejo e incluye una serie de acciones locales, regionales y a distancia. En la primera de ellas, se menciona la producción local de dopamina, la liberación de la misma, o una combinación de ellas.¹³ Las acciones regionales incluyen

la estimulación de fibras y, finalmente, las acciones a distancia incluyen la estimulación suprasegmentaria que se conoce de pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda. En el último rubro, la estimulación de la corteza prefrontal y frontal es un mecanismo de acción perfectamente documentado.

Los resultados clínicos de la ECP publicados en la literatura son alentadores e importantes, con mejorías sustancial de los pacientes en el temblor, la rigidez y la bradicinesia, pero sobre todo en la disminución del porcentaje de disquinesias, fluctuaciones motoras, mejorías en el tiempo de *on* y en las escalas específicas de evaluación, como la UPDRS.

El objetivo del presente trabajo es presentar los primeros resultados de una serie de pacientes con enfermedad de Parkinson que se sometieron a ECP/DBS como parte de su manejo y la experiencia que este centro médico tuvo en el manejo integral y multidisciplinario de esta severa enfermedad.



Figura 1 Esquema que muestra la posición de los núcleos utilizados para el manejo quirúrgico de la enfermedad de Parkinson

Métodos

La integración de centros multidisciplinarios para la selección de pacientes proporciona el establecimiento de un consenso. En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se selecciona en forma consensada y colegiada a pacientes con enfermedad de Parkinson que son candidatos a ser operados con ECP/DBS desde noviembre de 2011. Para esto se aplican los siguientes criterios:

1. Que los pacientes tengan diagnóstico de enfermedad de Parkinson definitivo según las directrices del Banco de Cerebros de la Sociedad de Enfermedad de Parkinson del Reino Unido.¹⁴
2. Que tengan más de cinco años de diagnóstico de la enfermedad de Parkinson.

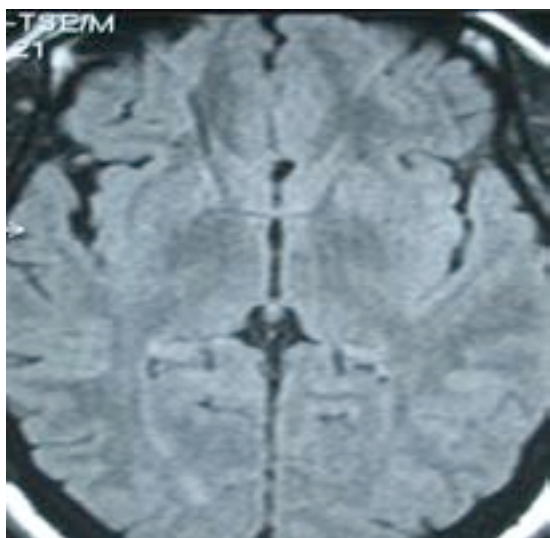


Figura 2 Estudios de resonancia magnética nuclear en secuencia ponderada T2, que muestra la posición de las comisuras para su planeación quirúrgica

3. Que por el tiempo de evolución de la enfermedad presenten fluctuaciones motoras, disquinesias o fenómeno *on-off*, los cuales interfieran o incapaciten al paciente para llevar a cabo sus actividades de la vida diaria.
4. Que lleven un mínimo de un año con tratamiento médico con levodopa.
5. Que el manejo médico esté estabilizado y optimizado por lo menos entre uno y tres meses antes de tomar la decisión de evaluación para el procedimiento de ECP/DBS.
6. Que la enfermedad de Parkinson esté catalogada como complicada o de inicio temprano y de difícil control, con la presencia de disquinesias, fenómeno



Figura 3 Modelo de electrodo 3387 y 3389 para utilización en estimulación cerebral profunda (Medtronic®)

on-off, o trastornos neuropsiquiátricos secundarios al uso de la levodopa.

Técnica quirúrgica para ECP/DBS

La técnica quirúrgica consiste en un proceso de planeación interactivo en el cual se realizan estudios de imagen previos al procedimiento con el objeto de localizar anomalías de manera indirecta, con base en una resonancia magnética nuclear y una tomografía computada de cráneo. El método directo puede utilizarse cuando la estructura puede ubicarse en el método de imagen. Una vez localizadas las comisuras anterior y posterior, las mismas pueden importarse a un sistema de planeación que permita trasladar un set de coordenadas a un método de transformación estereotáctica (figura 2).

La planeación tiene como objeto final ubicar un blanco en el espacio físico para generar un punto definido de localización. El paciente se opera con la técnica de paciente despierto, mediante una metodología de asepsia y antisepsia que permita su monitorización de forma directa. Cuando se encuentra completado el aseo, se realiza una incisión sobre la convexidad cerebral a 1 cm por delante del nivel de la sutura coronal para realizar una incisión de 6 cm de longitud; posteriormente se hacen dos trépanos. En este punto se utiliza un sistema de anclaje del electrodo. La parte crítica del procedimiento consiste en la colocación de electrodos. Estos son diseños de la nanoestructura en la cual se localiza un set de cuatro electrodos a su vez, los cuales pueden funcionar de forma independiente (Medtronic 3387 y 3389) (figura 3).

La monitorización funcional del paciente inicia con el procedimiento de microrregistro, luego la microestimulación y finalmente la macroestimulación. El procedimiento de microrregistro consiste en la colocación de un microelectrodo en un montaje estereotáctico que permite explorar un núcleo de forma individual o colectiva con el objeto de localizar una estructura específica. Cada núcleo en particular puede exhibir patrones basales y de estimulación únicos, los cuales permiten confirmar la posición del microelectrodo.

Una vez que la exploración progresiva de los núcleos seleccionados muestra un patrón característico de interés en la región seleccionada, se procede a realizar microestimulación del núcleo (figura 4). El paciente es examinado por el servicio de Neurología para confirmar mejoría clínica en los síntomas sobresalientes. Caso seguido, el paciente se somete a recambio por un electrodo definitivo (Medtronic 3387 o Medtronic 3389) y la monitorización con macroelectrodo continúa. El último se somete a un circuito a través de un *screener* en el cual nuevamente

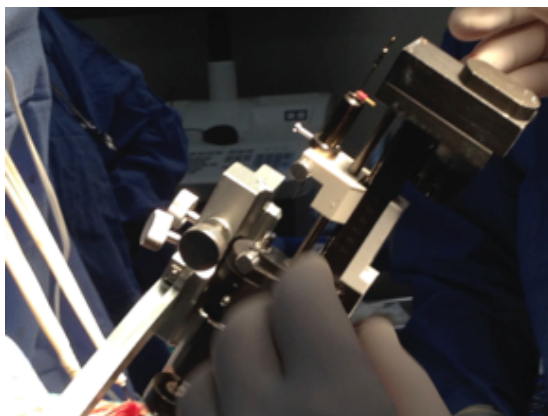


Figura 4 Montaje de microrregistro para monitorización clínica del paciente sometido a neuroestimulación

se prueban diferentes modalidades de estimulación hasta obtener una respuesta clínica satisfactoria y excluir complicaciones. Los electrodos se fijan a un sistema de sujeción y la incisión se cierra de forma convencional. Posteriormente un estudio postoperatorio detallado permite la visualización de la posición final del electrodo.

En una segunda fase, el procedimiento se realiza con el paciente en anestesia general, para continuar con la asepsia y antisepsia de la región cefálica, el cuello y la región clavicular. Se hace una bolsa subcutánea en ambos hemitórax, hasta la fascia torácica y se realiza reapertura de la incisión en cráneo, exponiendo el macroelectrodo; después se continúa con la tunelización de las extensiones, las cuales se conectan al electrodo con un sistema de sujeción simple. De igual forma a nivel torácico se realiza la inserción del generador (Medtronic, Soletra, Activa SC, PC) para continuar con la conexión respectiva. Se cierran las incisiones en dos capas y se despierta al paciente (figura 5). La programación inicial del generador se realiza un día después y posteriormente a intervalos de dos meses durante el primer año.

El retiro de puntos se lleva a cabo a dos semanas del procedimiento. Con la creciente utilización de plataformas de manejo de datos, es evidente que una serie de escalas clínicas han sido diseñadas para servir de instrumento universal de comparación.

Evaluaciones

El Hospital de Especialidades dispone de un Comité de Selección que evalúa a pacientes con enfermedad de Parkinson que son candidatos a ECP/DBS. Todos los pacientes fueron calificados con las escalas internacionales validadas para este efecto, como la Escala unificada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson (UPDRS, por sus siglas en inglés) (cabe mencionar que



Figura 5 Ilustración de un paciente sometido a colocación de generadores con la conexión respectiva a los electrodos cerebrales (cortesía del doctor David Gallardo Ceja, residente de tercer año de Neurocirugía)

en el caso de la estimulación cerebral profunda, esta escala ha sido extensamente validada¹⁵ como herramienta clínica de comparación), la escala de Hoehn y Yahr y la de Schwab y England. Las evaluaciones se llevaron a cabo en el preoperatorio y a los tres, 12 y 36 meses de seguimiento, a fin de establecer una comparación de resultados. Se valoró el porcentaje de cambio de las escalas como medida estándar y se realizó un registro de las mismas como parámetro de mejoría. Asimismo se cuantificó el porcentaje de tiempo que los pacientes pasaban en *on*, en *off* y la presencia de disquinesias y manifestaciones neuropsiquiátricas relacionadas con el uso crónico de la levodopa.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS, versión 19.

Resultados

Un total de 85 pacientes que fueron sometidos a ECP/DBS fueron revisados para esta publicación; de estos, 60 reunieron los criterios para ser incluidos en la misma. Se describen a continuación los datos clínicos de la serie de casos (cuadro I).

Fueron un total de 60 pacientes sometidos a ECP/DBS, 41 hombres (68.3 %) y 19 mujeres (31.7 %), con edades promedio de 56.5 años (rango 39-70). La edad de inicio de la enfermedad fue de 42.21 años (rango

Cuadro I Análisis descriptivo de variables en el periodo clínico pre y postoperatorio de 60 pacientes con enfermedad de Parkinson

Variable	n	%
Hombres	41	68.3
Mujeres	19	31.7
Mejoría <i>on-off</i>		48.12
Complicaciones	14	100
Posición subóptima	5	35.7
Exposición del sistema	3	21.4
Infección	2	14.2
Consumo de batería	1	7.14
Migración	2	14.2
Granuloma	1	7.14
Otros eventos adversos (sin relación con la cirugía)	1	7.14
Delirios	3	5
	Media	RI
Edad (en años)	56.5	39-70
Inicio de la enfermedad (en años)	42.21	26-68
Tiempo de evolución (en años)	14.3	
UDPRS <i>off</i> prequirúrgico	79.57	
UDPRS <i>off</i> III	46.82	
UDPRS <i>on</i> prequirúrgico	51.02	
UDPRS <i>on</i> III	26.34	
Escala de Hoehn y Yahr	2.93	
Escala de Schwab y England	68.51	
UDPRS <i>off</i> postoperatorio a 3 meses	66.85	
UDPRS <i>off</i> postoperatorio a 12 meses	65.29	
UDPRS <i>off</i> postoperatorio a 36 meses	58.75	

RI = rango intercuartílico; UDPRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale

26-68), con síndrome predominante de presentación de rigidez/bradicinesia. Todos tenían efectos secundarios al uso crónico de levodopa, particularmente disquinesias, fenómeno de *on-off* y manifestaciones neuropsiquiátricas. El blanco más frecuentemente utilizado fue el GPi con 46 pacientes, el STN en nueve casos y el VIM en cinco pacientes.

Con relación a las evaluaciones clínicas, tanto en la línea basal como en el postoperatorio a 3, 12 y 36 meses, se apreció reducción en las calificaciones promedio en la escala UPDRS en los tiempos de corte señalados, los cuales documentan la mejoría clínica. Se obtuvo un promedio de UPDRS de 66.85, 65.29 y 58.75 a los 3, 12 y 36 meses, respectivamente, con

diferencia significativa entre el valor basal y los 12 meses del procedimiento ($p < 0.0001$).

Entre las complicaciones postoperatorias, estas fueron divididas en aquellas presentadas dentro de los primeros 30 días después de la cirugía y que pueden considerarse dentro del rubro de complicaciones perioperatorias, y aquellas presentadas después de los 30 días. Por tratarse de un implante, es fundamental la vigilancia que ameritan estos enfermos, máxime si proceden de regiones alejadas del país. Las complicaciones fueron registradas en nueve pacientes (15 %) y estuvieron relacionadas con el *hardware*; consistieron en exposición del *hardware* (tres pacientes), migración del electrodo (dos pacien-

tes), infección (dos pacientes), granuloma y consumo acelerado de batería (en un paciente cada complicación) (cuadro I).

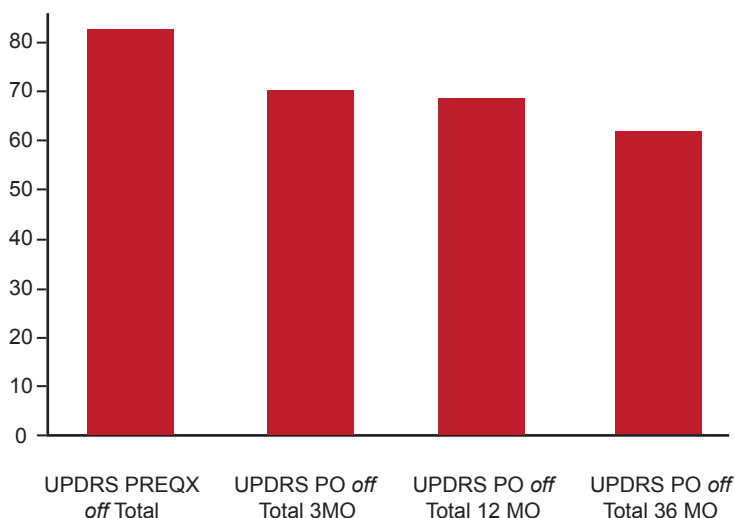
Con relación a otros eventos adversos no relacionados con la cirugía, se reportaron tres casos de delirio relacionados con el cambio en la medicación y los cuales se manejaron mediante ajuste de antipsicóticos por periodos cortos de tiempo.

No se registraron muertes en este grupo de pacientes.

Discusión

La enfermedad de Parkinson sigue representando un reto diario para las neurociencias. A pesar de ser la enfermedad neurológica más conocida en su anatomía, fisiopatología, y déficit bioquímico, además de ser la primera ante la que se dio el primer tratamiento específico para tales alteraciones, aun hoy en día esto no ha sido suficiente para controlar esta enfermedad.

El manejo quirúrgico de la enfermedad de Parkinson ha sido un foco de interés creciente en el manejo integral del paciente.^{4,16,17} La era de la estimulación cerebral profunda (ECP) se inicia con los trabajos de A. Benabid en 1987.⁶ La estimulación cerebral profunda es un concepto moderno en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson. Esta investigación representa una serie preliminar que, sin duda, es la más numerosa en México de una sola institución. La integración de una plataforma de datos es una constante en centros de excelencia en cuanto a los movimientos anormales. Para tal efecto, el esfuerzo institucional implica un seguimiento de pacientes de forma estrecha a través de la aplicación longitudinal de escalas, la elaboración de resultados y la presentación de los mismos. La metodología utilizada, como puede notarse, es equiparable a la realizada en centros de referencia internacional mediante la disponibilidad de métodos computados de planeación virtual con la adquisición de imágenes de alta resolución, la fusión de imágenes y metodología intraoperatoria, consistentes en microrregistro y macroestimulación. Ciertamente, pueden contemplarse algunos resultados originales con el análisis descriptivo. La predominancia de hombres en la serie puede ser sesgada por tratarse de población derechohabiente. Las edades de inicio de enfermedad llaman la atención con promedio de 42.21 y 14.3 años de evolución. Para tal efecto, existe un consenso universal creciente para considerar la utilización de la terapia de estimulación cerebral profunda en etapas tempranas de la enfermedad para evitar complicaciones motoras.^{18,19,20} Considerando los



UPDRS = Unified Parkinson Disease Rating Scale; Preq = antes de la operación; PO = después de la operación; MO = meses de observación

Figura 6 Resultados clínicos de pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda expresados como promedio estándar del UPDRS a intervalos regulares ($n = 60$)

criterios de selección de nuestra serie, es importante señalar la extensa afección de estos pacientes si se compara con series de referencia, lo cual puede limitar el efecto de la terapia de estimulación cerebral.²¹ En dichas series reportadas, los pacientes presentaron mejor respuesta a la ECP/DBS, probablemente debido a que eran pacientes con una calificación mejor en la UPDRS y por ende estaban menos afectados clínicamente que los pacientes reportados en nuestra serie.

La cohorte representa un número importante de casos implantados, pues se trata de 60 pacientes con protocolo completo. Se tienen pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson juvenil en la mitad de los enfermos (50 %), lo cual hace pensar en la posibilidad de un tiempo de evolución prolongado. Con respecto a las variables clínicas, se tienen contempladas las escalas UPDRS, Hoehn y Yahr, así como Schwab y England de forma preoperatoria y la escala UPDRS para comparación. De estas, se pudo concluir con base en el cambio entre el pre y el postoperatorio que la UPDRS sigue siendo la escala individual con la mejor correlación en la mejoría motora, en las actividades de la vida diaria y en complicaciones motoras. La UPDRS preoperatoria en *off* es de 79.57 con reducción a 58.75 (figura 6). El grado de cambio del UPDRS es en promedio de 26.17 %, lo cual es comparable con las series publicadas.²² Con respecto a las complicaciones, estas se dieron en nueve pacientes (15 %) con un caso individual de infección que ameritó la extracción

del equipo, la migración del electrodo en dos y la exposición del *hardware*, la cual se manejó conservadoramente.

centaje de complicaciones es bajo si se compara con las series descritas. El presente trabajo representa la experiencia clínica inicial reportada.

Conclusiones

Con la estimulación cerebral profunda se muestra una serie de técnicas altamente exitosas en el manejo de la enfermedad de Parkinson que permiten adaptabilidad, reproducibilidad y eficacia a mediano y largo plazo. Es claro que la disponibilidad de recursos de tal magnitud requiere de un ejercicio clínico juicioso con la necesidad de aplicar la neuroestimulación a pacientes severamente afectados por la enfermedad, con pobre respuesta al manejo farmacológico y con complicaciones relacionadas con esta. Se demuestra la efectividad del procedimiento a mediano y largo plazo. El por-

Agradecimiento

El presente estudio ha sido posible gracias al generoso apoyo del Instituto Mexicano del Seguro Social en los niveles respectivos y al personal de la institución, los cuales favorecen la continuidad y la permanencia del proyecto.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Sprenger F, Poewe W. Management of motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2013 Apr;27(4):259-72.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014 Nov;29(13):1583-90.
3. Pigott K, Rick J, Xie SX, Hurtig H, Chen-Plotkin A, Duda JE, et al. Longitudinal study of normal cognition in Parkinson disease. *Neurology*. 2015 Oct 13;85(15):1276-82. doi: 10.1212/WNL.0000000000002001.
4. Pérez de la Torre RA, Dorantes-Argandar A. Surgical management of Parkinson's disease. *Contemporary Neurosurgery*. 33(2):1-6, January 30, 2011.
5. Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R, Lourens MA, de Bie RM, van den Munckhof P, et al. Directional steering: A novel approach to deep brain stimulation. *Neurology*. 2014 Sep 23;83(13):1163-9.
6. Savas A, Bozkurt M, Akbostancı C. A comparison between stereotactic targeting methods of the subthalamic nucleus in cases with Parkinson's disease. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;117:35-41.
7. Hariz MI, Hariz GM. Therapeutic stimulation versus ablation. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:63-71.
8. DeLong MR, Wichmann T. Basal Circuits as Targets for Neuromodulation in Parkinson Disease. *JAMA Neurol*. 2015 Sep 26:1-7.
9. Metman LV, Slavin KV. Advances in functional neurosurgery for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Sep 15;30(11):1461-70.
10. Pallavaram S, D'Haese PF, Lake W, Konrad PE, Dawant BM, Neimat JS. Fully automated targeting using nonrigid image registration matches accuracy and exceeds precision of best manual approaches to subthalamic deep brain stimulation targeting in Parkinson disease. *Neurosurgery*. 2015 Jun;76(6):756-65.
11. Anthofer J, Steib K, Fellner C, Lange M, Brawanski A, Schlaier J. The variability of atlas-based targets in relation to surrounding major fibre tracts in thalamic deep brain stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Aug;156(8):1497-504; discussion 1504.
12. Sako W, Miyazaki Y, Izumi Y, Kaji R. Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Sep;85(9):982-6.
13. He Z, Jiang Y, Xu H, Jiang H, Jia W, Sun P, et al. High frequency stimulation of subthalamic nucleus results in behavioral recovery by increasing striatal dopamine release in 6-hydroxydopamine lesioned rat. *Behav Brain Res*. 2014 Apr 15;263:108-14.
14. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry*. 1992;55:181-4.
15. Goetz C, Stebbins G. Assuring interrater reliability for the UPDRS motor section: utility of the UPDRS teaching tape. *Mov Disord*. 2004 Dec;19(12):1453-6.
16. Pérez de la Torre RA. Manejo quirúrgico de la enfermedad de Parkinson mediante métodos ablativos. En León-Flores L. Cuevas-García C, editores. *Enfermedad de Parkinson, perspectivas actuales y futuras*. Ciudad de México, México: Planeación y desarrollo editorial; 2007. pp. 247-54.
17. Pérez de la Torre R. Manejo futuro de la enfermedad de Parkinson. En León-Flores L. Cuevas-García C., editores. *Enfermedad de Parkinson, perspectivas actuales y futuras*. Ciudad de México, México: Planeación y desarrollo editorial; 2007. 256-61.
18. Merola A, Romagnolo A, Bernardini A, Rizzi L, Artusi CA, Lanotte M, et al. Earlier versus later subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Aug;21(8):972-5.
19. De Souza RM, Moro E, Lang AE, Schapira AH. Timing of deep brain stimulation in Parkinson disease: a need for reappraisal? *Ann Neurol*. 2013 May;73(5):565-75.
20. Charles PD, Dolhun RM, Gill CE, Davis TL, Bliton MJ, Tramontana MG, et al. Deep brain stimulation in early Parkinson's disease: enrollment experience

- from a pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Mar;18(3):268-73.
21. Shalash A, Alexoudi A, Knudsen K, Volkmann J, Mehdorn M, Deuschl G. The impact of age and disease duration on the long-term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Jan;20(1):47-52.
 22. Lilleeng B, Gjerstad M, Baardsen R, Dalen I, Larsen JP. Motor symptoms after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Acta Neurol Scand.* 2015 May;131(5):298-304.
 23. Okun M. Deep-brain stimulation—entering the era of human neural-network modulation. *N Engl J Med.* 371;15:1369-73.
 24. Weaver F, Follett K, Hur K, Ippolito D, Stern M. Deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis of patient outcomes. *J. Neurosurg.* 2005;103:956-67.
 25. Welter ML, Schüpbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard JL, et al. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. *Neurology.* 2014 Apr 15;82(15):1352-61.
 26. Liu Y, Li W, Tan C, Liu X, Wang X, Gui Y, et al. Meta-analysis comparing deep brain stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus to treat advanced Parkinson disease. *J Neurosurg.* 2014 Sep;121(3):709-18.
 27. Tong F, Ramirez-Zamora A, Gee L, Pilitsis J. Unusual complications of deep brain stimulation. *Neurosurg Rev.* 2015 Apr;38(2):245-52; discussion 252. doi: 10.1007/s10143-014-0588-9.