

# Revisión

Daniel Martínez-Ramírez,<sup>1</sup>  
Adolfo Ramírez-Zamora<sup>2</sup>,  
Mayela Rodríguez-Violante<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology; Center for Movement Disorders and Neurorestoration; University of Florida Health; Gainesville, FL, USA

<sup>2</sup>Department of Neurology; Albany Medical Center; Neuromodulation Program; Albany, NY, USA

<sup>3</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía; Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas; Universidad Nacional Autónoma de México; Ciudad de México, D.F., México

## Estimulación cerebral profunda: Hacia la generación de los dispositivos “inteligentes”

Deep Brain Stimulation: towards the development of “Smart” Devices

## Resumen

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) es un procedimiento quirúrgico aprobado para el tratamiento de pacientes selectos con trastornos del movimiento como Parkinson, Temblor Esencial y Distonías. La ECP se encarga de neuromodular por medio de electricidad los circuitos anormales con el fin de mejorar la sintomatología del paciente. A lo largo de casi 30 años la ECP ha demostrado ser eficaz, sin embargo, no está libre de efectos adversos. Los nuevos dispositivos tecnológicos tienen como objetivo mejorar los efectos clínicos y al mismo tiempo disminuir los efectos adversos. En el presente resumen, abordaremos el futuro de la ECP. Describiremos los nuevos sistemas llamados “inteligentes”, los nuevos diseños de electrodos y las nuevas maneras descritas de emitir electricidad al cerebro.

### Palabras clave

*Parkinson, Temblor Esencial, efectos adversos, neuroestimulación, ganglios basales*

# Abstract

---

Deep brain stimulation (DBS) is a surgical procedure approved for the treatment of select patients with movement disorders, such as Parkinson's disease, essential tremors, and dystonia. DBS uses electricity to neuromodulate abnormal brain circuits found on these disorders to improve patient's symptomatology. In almost 30 years, DBS has shown to be an effective therapy, however, it is not free of side effects. New technological advances have been aimed to improve clinical benefits and at the same time, minimize side effects. In this review, we discuss recent technological innovations in DBS along with the future direction of the field. We describe new DBS systems labeled "smart" devices, promising electrode designs, and newly defined methods to deliver electrical stimulation to the brain.

## Keywords

*Parkinson, Essential Tremor, side effects, neurostimulation, basal ganglia*

---

### Correspondencia:

Daniel Martínez-Ramírez, MD.

Department of Neurology, Center for Movement Disorders and Neurorestoration, University of Florida Health. 3450 Hull Road, Gainesville, FL, USA. C.P. 32608.

Teléfono: 001 (352) 254 9400, Fax 001 (352) 294 5426.

Correo electrónico: Daniel.Martinez-Ramirez@neurology.ufl.edu

# Introducción

La Estimulación Cerebral Profunda (ECP) es un tratamiento médico-quirúrgico el cual consiste en la emisión de electricidad hacia ciertas regiones profundas del cerebro con el fin de modular la actividad oscilatoria aberrante de los circuitos motores o cognitivos que se encuentran alterados.<sup>1</sup> Actualmente, la ECP ha demostrado su eficacia y es aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (EP), del temblor esencial y de la distonía por la agencia federal Administración de Alimentos y Drogas (FDA) en los Estados Unidos de América.<sup>2</sup> Además, es considerada como un tratamiento prometedor y se encuentra bajo investigación en otros trastornos del movimiento y enfermedades neuropsiquiátricas como tics, coreas y mioclonías, así como en ciertos casos de epilepsia refractaria a tratamiento médico, depresión, trastorno obsesivo compulsivo y demencias, entre otras.<sup>3</sup>

Desde su aplicación original en 1987 por el Neurocirujano Francés Alim Benabid, la ECP como tratamiento quirúrgico de la EP y de otros trastornos del movimiento ha sido presentada de manera "open-loop" (circuito abierto), es decir, la electricidad o estimulación es emitida de manera continua y crónica (*Figura 1*). De esta manera, el paciente recibe estimulación cerebral las 24 horas del día de una manera continua. Con el fin de mejorar la eficacia clínica de la neuroestimulación cerebral, disminuir los efectos secundarios inducidos por la estimulación, y como principal objetivo prolongar la vida del generador de pulso eléctrico, las compañías de los dispositivos médicos se han encargado de diseñar nuevas e "inteligentes" maneras de emitir la estimulación. En la *Tabla 1* se describen los principales términos y definiciones utilizados en la ECP. En el presente artículo, revisaremos los dispositivos que han emergido en el área de la ECP como nuevas herramientas para el tratamiento de la EP y otros trastornos del movimiento, resumidos en la *Tabla 2*.

## Sistemas de ecp programados

Los nuevos sistemas de ECP Programados

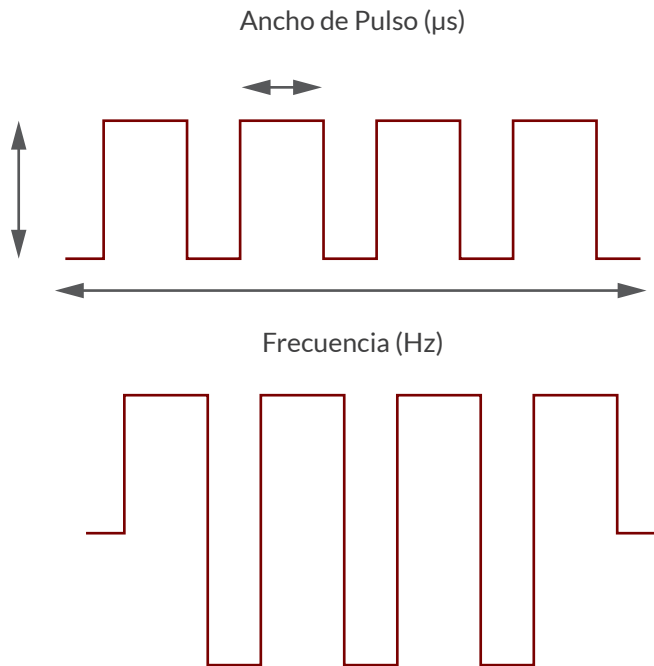
(Scheduled Deep Brain Stimulation delivery systems), que son utilizados para epilepsia,<sup>4</sup> poseen la ventaja de poder ser personalizados a la frecuencia y duración del síntoma o manifestación de un movimiento en particular, por ejemplo tics en el síndrome de Tourette. Un estudio reciente de prueba-de-concepto en el cual se utilizó la tecnología de ECP Programada implantando electrodos en la región talámica centromediana bilateral en cinco pacientes con síndrome de Tourette, ajustando los pulsos de estimulación con intervalos de larga duración introducidos entre los períodos de estimulación demostró una mejoría significativa en el puntaje total (cambio promedio  $-17.8$  DE =  $9.4$ ,  $p=.01$ ), puntaje de discapacidad ( $-11.3$  DE= $5.0$ ,  $p=.007$ ) y en puntaje motor ( $-2.8$  DE= $2.2$ ,  $p=0.45$ ) del instrumento Yale Global Tic Severity Scale, además de cambios significativos en el puntaje total de la escala Modified Rush Tic Rating Scale Score ( $-5.8$  DE= $2.9$ ,  $p=.01$ ) a los 6 meses de seguimiento.<sup>5</sup> No se reportaron efectos adversos significativos o complicaciones relacionadas al sistema de ECP.

Aunque dicha manera de emitir estimulación parece prometedora, principalmente para aquellos trastornos del movimiento que se presentan en un patrón episódico o en los que se cuenta con un marcador biológico adecuado, se requieren estudios con mayor poder para confirmar los resultados reportados previamente. Se desconoce a la fecha si este patrón de emisión de estimulación es capaz de proporcionar mayores beneficios clínicos en comparación con el sistema de emisión crónica y continua, o si un diseño de estimulación variable y adaptable incrementara la calidad de vida.

## Sistemas de ecp de corriente constante

Un sistema de corriente constante es aquél que proporciona una corriente eléctrica constante a una carga a pesar de variaciones en el voltaje, la resistencia o temperatura. En pacientes tratados con ECP se ha reportado que las impedancias varían

**A. Amplitud**  
(volts o miliamperes)



**Figura 1.** Parámetros utilizados para la Estimulación Cerebral Profunda.

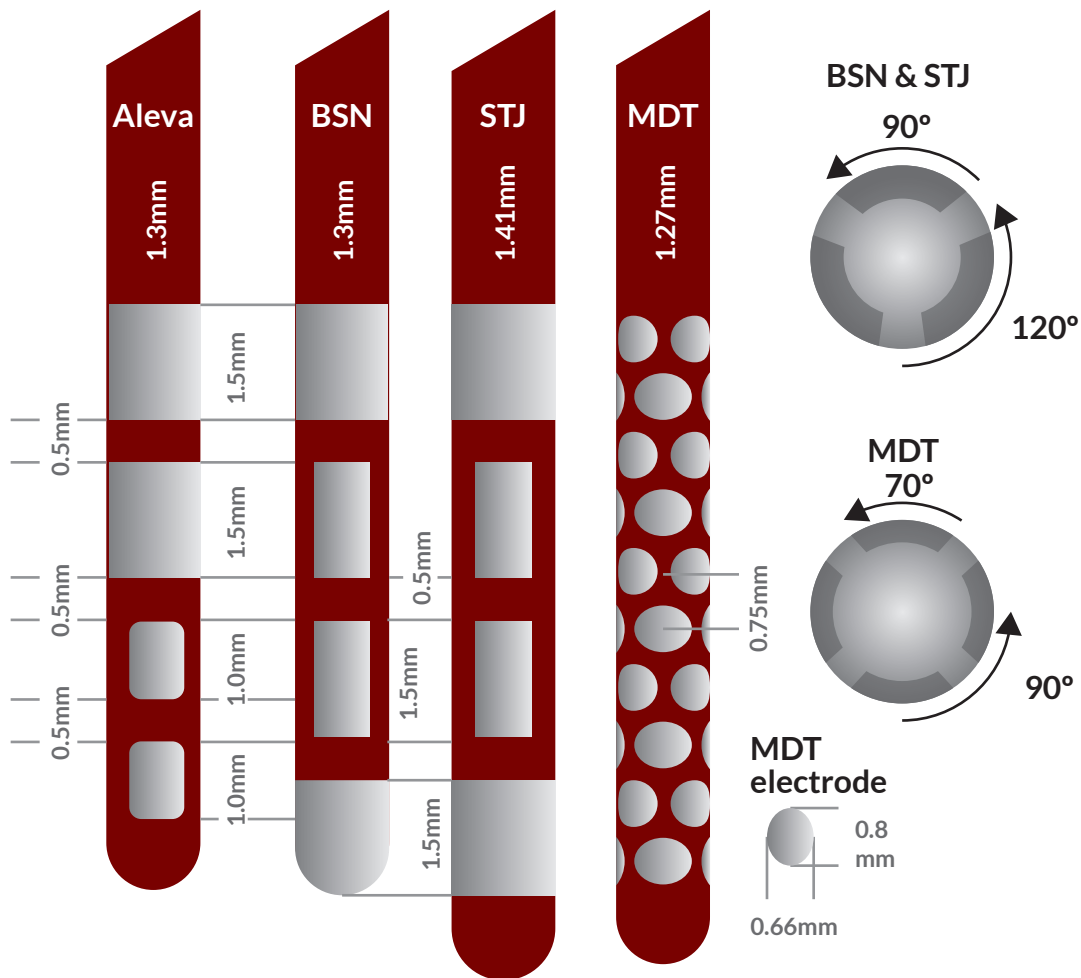
**A.** Representación de los parámetros voltaje, ancho de pulso y frecuencia.

**B.** Representación de un pulso bifásico donde existe una onda negativa además de la positiva descrita anteriormente.

**B. Pulsos Bifásicos**

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Amplitud	Intensidad de la estimulación.
Ancho de pulso	Duración de cada estímulo.
Frecuencia	Número de pulsos por segundo.
Impedancia	Obstrucción u oposición al flujo de energía.
Electrodo	Conductor eléctrico que se implanta en regiones profundas cerebrales que contiene contactos hechos de platino/iridio encargados de emitir electricidad.
Extensión	Cable que conecta el electrodo con el neuroestimulador.
Generador de pulso o neuroestimulador	Es la unidad de titanio que contiene la electrónica y suministro de energía del sistema.
Programador	Dispositivo portátil utilizado por el clínico para comunicarse con el neuroestimulador y configurar o ajustar los parámetros utilizando telemetría por radio-frecuencia.

**Tabla 1.** Glosario de los parámetros y componentes utilizados en la Estimulación Cerebral Profunda.



Model	Span	
BSC DB-2201	15.5 mm	
MDT 3389	7.5 mm	
MDT 3387	10.5 mm	
STJ 6146-61499	9.0 mm	
STJ 6142-6145	12.0 mm	

Reference: St. Jude DBS Brochure 2010, St. Jude DBS Product Catalogue 2011, Mectronic DBS 3387/3389 Lead Kr. Manual

Figura 2. Representación de los nuevos diseños de electrodos.

Obtenida con previa autorización del autor principal de: Rossi PJ, Gunduz A, Judy J, Wilson L, Machado A, Giordano JJ, Elias WJ, Rossi MA, Butson CL, Fox MD, McIntyre CC, Pouratian N, Swann NC, de Hemptinne C, Gross RE, Chizeck HJ, Tagliati M, Lozano AM, Goodman W, Langevin J-P, Alterman RL, Akbar U, Gerhardt GA, Grill WM, Hallett M, Herrington T, Herron J, van Horne C, Kopell BH, Lang AE, Lungu C, Martinez-Ramirez D, Mogilner AY, Molina R, Opri E, Otto KJ, Oweiss KG, Pathak Y, Shukla A, Shute J, Sheth SA, Shih LC, Steinke GK, Tröster AI, Vanegas N, Zaghoul KA, Cendejas-Zaragoza L, Verhagen L, Foote KD and Okun MS (2016) Proceedings of the Third Annual Deep Brain Stimulation Think Tank: A Review of Emerging Issues and Technologies. Front. Neurosci. 10:119. doi: 10.3389/fnins.2016.00119

SISTEMA DE ECP	MECANISMO DE ACCIÓN
Programados	Capacidad de ser personalizados a la frecuencia y duración del síntoma o manifestación de un movimiento en particular.
Corriente Constante	Proporciona una corriente eléctrica constante a una carga a pesar de variaciones en el voltaje, la resistencia o temperatura, con el fin de mantener las impedancias estables al ajustar el voltaje automáticamente.
Corriente Controlada	Uso de múltiples fuentes (contactos) de estimulación para dirigir el flujo de corriente hacia regiones blanco del cerebro.
Circuito Cerrado	Capacidad de adaptarse o responder a señales eléctricas o actividad neuroquímica cerebral y utilizar dichas señales como retroalimentación para controlar la estimulación.

**Tabla 2.** Diferentes sistemas descritos de Estimulación Cerebral Profunda (ventajas y desventajas).

entre pacientes y con el tiempo, por tal motivo, los sistemas de corriente constante (Constant-current Deep Brain Stimulation delivery systems) son dispositivos que mantendrán las impedancias estables al ajustar el voltaje automáticamente.<sup>6</sup>

El primer estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorio, controlado, utilizando un sistema de corriente constante en 136 pacientes con EP valoró la seguridad y eficacia de la ECP del núcleo subtalámico (NST) bilateral.<sup>7</sup> Los pacientes fueron divididos de manera aleatoria a iniciar estimulación de manera inmediata vs. iniciar estimulación a los 3 meses post-implantación quirúrgica. Ambos grupos reportaron un incremento en el tiempo "on" de buena calidad a los 3 meses, observándose mayor mejoría en el grupo estimulado inicialmente (4.27 h vs. 1.77 h, diferencia 2.5,  $p=.003$ ). El puntaje de la parte motora en la escala Unificada de Enfermedad de Parkinson (UPDRS, por sus siglas en inglés) con medicación en "off" (sin efecto de medicamento) demostró una mayor mejoría en el grupo estimulado inicialmente (16 vs. 3.7, diferencia 12.3,  $p<.0001$ ). Dichos beneficios se mantuvieron a los 12 meses de seguimiento, demostrando que el sistema de corriente constante mejora la calidad del tiempo en "on" de manera segura y eficaz. Un segundo estudio comparó la seguridad e impacto clínico del sistema de corriente constante contra el sistema clásico de voltaje constante en 8 pacientes con EP implantados bilateralmente en el núcleo subtalámico (NST).<sup>8</sup> No se observaron diferencias significativas entre los grupos en los puntajes motores y evaluaciones no motoras a los dos años de seguimiento. A pesar

que los sistemas de ECP actuales aprobados en los Estados Unidos (Medtronic, ACTIVA) cuentan con la capacidad de programar basado en corriente constante, hay muy poca experiencia a cerca de la diferencia o beneficios clínicos a largo plazo con este sistema, con resultados similares comparando programación basada en voltaje o corriente.

Este nuevo sistema se estudió recientemente en pacientes con distonía primaria.<sup>9</sup> Veintidós pacientes fueron implantados en el globo pálido interno (GPi) de manera bilateral, en donde 13 recibieron estimulación con voltaje constante y 9 con corriente constante evaluándose a los 6 y 12 meses post-cirugía. Aunque ambos métodos de estimulación demostraron mejoría clínica de las escalas motora y discapacidad en la Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS-M y BFMDRS-D) a los 6 meses, sin embargo se observó una mejor respuesta clínica en el grupo de corriente constante a los 12 meses de seguimiento (BFMDRS-M 64% vs. 52%,  $p=.032$  ; BFMDRS-D 51% vs. 36%,  $p=.047$ ). Los resultados sugieren que el método de corriente constante pudiera ser una mejor opción para pacientes con distonía primaria a largo plazo.

Los sistemas de corriente constante, aunque en estudios pequeños, han demostrado ser seguros y eficaces en emitir electricidad a un cerebro en cambio constante. Adicionalmente, se ha demostrado seguridad y mantenimiento de la efectividad clínica al reemplazar un sistema de voltaje constante por uno de corriente constante.<sup>10</sup>

Se requieren de mayor estudios comparativos con los sistemas de voltaje constante con el fin de confirmar su utilidad clínica.

### Sistemas de ecp de corriente controlada

El concepto de corriente controlada se refiere al uso de múltiples fuentes de estimulación para dirigir el flujo de corriente hacia regiones blanco del cerebro.<sup>11</sup> Actualmente existen nuevos sistemas donde los electrodos cuentan con 64 contactos segmentados arreglados en 16 filas igualmente espaciadas capaces de dar forma al campo eléctrico con el fin de dirigir la estimulación a las regiones o circuitos neuronales de interés sin activar efectos adversos no deseados.<sup>12</sup> El primer caso reportando los efectos del sistema de corriente controlada en un paciente con EP demostró una reducción de todos los síntomas motores minimizando los efectos adversos.<sup>13</sup> Posteriormente, éste sistema de ECP demostró en un estudio reciente con 8 pacientes con EP ser seguro y capaz de reproducir los efectos benéficos equivalentes con los electrodos estándar, además de aumentar la ventana terapéutica por 1.5 mA.<sup>14</sup>

El estudio VANTAGE (Vercise Implantable Stimulator for Treating Parkinson's Disease) evaluó el uso del sistema Vercise en 53 pacientes con EP implantados en el NST bilateralmente.<sup>15</sup> El sistema Vercise Primary Cell (PC) Deep Brain Stimulation (DBS) junto con el nuevo electrodo direccional con tecnología múltiple de control de corriente controlan de manera fina el tamaño y forma del campo de estimulación. A las 26 semanas del estudio, el UPDRS parte III promedio se redujo significativamente comparado con el de base (13.5 vs. 37.4,  $p < .0001$ ). La mejoría se mantuvo estable hasta las 52 semanas al final del estudio. Además se observaron mejorías en la calidad de vida y en la reducción de dosis de medicamentos antiparkinsonianos. Al final del estudio, 68% de las programaciones se personalizaron utilizando múltiples fuentes de estimulación con anchos de pulsos cortos y se reportaron 3 eventos adversos serios. Se requieren de estudios mejor diseñados (aleatorios, doble ciego, etc.) para confirmar los resultados previos.

### Sistemas de ecp de circuito-cerrado

Los nuevos sistemas de ECP incluyen dispositivos que son capaces de adaptarse o responder a señales eléctricas cerebrales o actividad neuroquímica y utilizar dichas señales como retroalimentación para controlar la emisión de estimulación. Esta avanzada tecnología está diseñada para "cerrar el circuito" al ajustar los parámetros de estimulación de acuerdo a las señales cerebrales que vienen de regiones profundas del cerebro o regiones corticales. El concepto de estimulación programada durante las fluctuaciones motoras en la EP ha sido estudiado en el primate no humano y en un estudio concepto en 8 pacientes con EP. La idea propone que es posible mejorar la eficacia terapéutica de la ECP y limitar efectos secundarios. Existe evidencia de que las oscilaciones en la frecuencia de banda beta (13-30Hz) obtenidas a través de potenciales de campo local en el núcleo subtalámico en la EP, corresponden con problemas motores e incremento de la aquinesia.<sup>21</sup> Utilizando información de actividad oscilatoria anormal en esta frecuencia directamente de electrodos implantados en pacientes con EP y utilizando una interface cerebro-computadora, reportaron mejoría motora 27% ( $p = .005$ ) superior con ECP adaptada comparada con ECP constante requiriendo 56% menos tiempo de estimulación y reducción en batería. El procedimiento fue aplicado de manera unilateral con cinco minutos de estimulación. Además, ECP adaptada fue superior a estimulación aleatoria intermitente o ausencia de estimulación incrementando la evidencia de que sincronización oscilatoria anormal en el rango beta en el núcleo subtalámico es un marcador biológico adecuado y de confianza de los síntomas motores en la EP.<sup>22</sup> Este estudio sugiere que la ECP de circuito cerrado o adaptiva puede ser más eficaz y eficiente que la estimulación convencional. Un estudio recientemente publicado por el mismo grupo, presento los resultados de cuatro pacientes manejados con ECP adaptada bilateral.<sup>22</sup> A pesar de las limitaciones del estudio incluyendo el tamaño pequeño del grupo y limitado tiempo de seguimiento, sus resultados sugiere que estimulación bilateral es adecuadamente tolerada con una mejoría motora en el rango del 47% a pesar de que estimulación solo estuvo presente el

45% del tiempo. Además, la adición de levodopa (con concomitante reducción de la sincronización oscilatoria anormal y tiempo de estimulación cerebral) fue bien tolerada y no causó disquinesias.

Actualmente se están llevando a cabo de ensayos clínicos evaluando los efectos del uso de ECP circuito cerrado en pacientes con EP. Uno es el estudio BrainRadio (NCT01990313) donde se utiliza el generador de pulso Modelo 37604 Activa PC + S (Medtronic, Inc.), dispositivo multiprogramable que puede emitir estimulación eléctrica terapéutica y obtener señales eléctricas de los electrodos implantados. El otro estudio es por parte del grupo en la Universidad de Florida (NCT02318927) donde exploran dos regiones cerebrales (GPi y núcleo pedúnculo pontino) para tratar los congelamientos de la marcha observados en pacientes con EP. Dichos estudios proporcionarán un mejor entendimiento de la patofisiología que ocurre en la enfermedad y esperando también mejores resultados clínicos.

### Nuevos diseños de electrodos

Nuevos diseños de electrodos han sido desarrollados con el fin de mejorar los efectos clínicos de la ECP disminuyendo los efectos adversos causados por estimular regiones cerebrales no deseadas. La posibilidad de “moldear” el campo de estimulación de acuerdo a cada paciente es ahora una realidad. Tres nuevos diseños de electrodos facilitarán la programación en base a la capacidad clínica para controlar o dirigir el campo de estimulación seleccionando los contactos más apropiados. A continuación, describimos dichos electrodos con la evidencia preliminar existente a la fecha. La *Figura 2* muestra una representación de los nuevos diseños de electrodos.

Un electrodo fabricado por las compañías Medtronic y Sapiens (actualmente en investigación) cuenta con un total de 32 contactos cubriendo una longitud de 7.41 mm divididos en 8 filas 4 contactos por fila. Debido al número de contactos y al posicionamiento de las filas, las cuales se encuentran 45° alternadamente posicionadas, es posible utilizar 8 direcciones de manera radial

para emitir electricidad. Además, va a ser posible obtener biomarcadores fisiológicos de los 40 contactos. Estudios preliminares sugieren que dicho sistema pudiera evitar la estimulación de regiones no deseadas.<sup>16</sup>

El electrodo de Boston Scientific DB-2201 se encuentra actualmente en investigación en los Estados Unidos. Como se mencionó anteriormente, es parte del Sistema Vercise y cuenta con 8 contactos que cubren 15.5 mm de longitud capaces de emitir electricidad controlada, por el generador de pulso (Vercise PC DBS). Además, el generador de pulso es inalámbrico y recargable.

Otro electrodo, que cuenta con 8 contactos cubriendo una longitud de 5.5 mm, es desarrollado por Aleva Neurotherapeutics, donde dos contactos son en la tradicional forma de anillo, y los otros dos se encuentran divididos en tres segmentos, proporcionando la capacidad de dirigir o controlar la corriente por cada segmento.<sup>17</sup> La evidencia clínica utilizando dicho electrodo mostró poder incrementar la ventana terapéutica y posiblemente utilizar menor corriente alcanzando similares beneficios clínicos en comparación con los sistemas tradicionales de ECP.<sup>18</sup>

### Nuevas maneras de emitir estimulación: pulsos bifásicos

Aún y cuando la ECP ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de síntomas como temblor, rigidez, bradiquinesia o distonía, en algunos casos, la ventana terapéutica puede llegar a ser muy pequeña debido a un mal posicionamiento de los electrodos u otros factores no identificados. En otros casos, el alto consumo de energía también es un reto. Actualmente, los generadores de pulso no recargables requieren ser reemplazados cada dos a cinco años, dependiendo de los parámetros utilizados. Un reemplazo frecuente también puede ser necesario con los generadores de pulso recargables. En estas circunstancias, son necesarios diferentes abordajes para optimizar el tratamiento. En un estudio reciente de 8 pacientes con EP y 3 con Temblor Esencial donde se evaluaron los efectos clínicos de parámetros no



convencionales en ECP (pulsos bifásicos, pulsos bifásicos a 70% de amplitud, patrones irregulares a 20% y 70% de amplitud, anchos de pulso 50% más cortos a 50% y 150% de amplitud, parámetros óptimos a 70% de amplitud), se observó que todos los parámetros no convencionales estudiados fueron bien tolerados y seguros (*Figura 1*).<sup>19</sup> Además, se observó mayor beneficio al utilizar pulsos bifásicos. Un estudio reciente demostró que la ventana terapéutica en neuroestimulación del NST incrementó dos veces usando pulsos anchos ultra cortos (30  $\mu$ sec) comparado con pulsos normales con mejoría motora (rigidez) en estos pacientes.<sup>20</sup> Definitivamente existe la necesidad de desarrollar maneras más efectivas de emitir neuroestimulación cerebral.

## Conclusión

---

La ECP ha demostrado su eficacia para selectos pacientes con EP, temblor esencial y distonía. Los avances actuales en neuroingeniería y el desarrollo de dispositivos de neuroestimulación “más inteligentes” brindan esperanza de poder mejorar los resultados obtenidos actualmente con la estimulación cerebral profunda convencional.

### Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

### Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

# Referencias

1. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1529-38.
2. Martínez-Ramírez D, Okun MS. Rationale and clinical pearls for primary care doctors referring patients for deep brain stimulation. *Gerontology* 2014;60:38-48.
3. De Jesus S, Almeida L, Peng-Chen Z, Okun MS, Hess CW. Novel targets and stimulation paradigms for deep brain stimulation. *Expert Rev Neurother* 2015;15:1067-80.
4. Nune G, DeGiorgio C, Heck C. Neuromodulation in the Treatment of Epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2015;17:375.
5. Okun MS, Foote KD, Wu SS, Ward HE, Bowers D, Rodriguez RL, et al. A trial of scheduled deep brain stimulation for Tourette syndrome: moving away from continuous deep brain stimulation paradigms. *JAMA neurology* 2013;70:85-94.
6. Bronstein JM, Tagliati M, McIntyre C, Chen R, Cheung T, Hargreaves EL, et al. The rationale driving the evolution of deep brain stimulation to constant-current devices. *Neuromodulation* 2015;18:85-9.
7. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:140-9.
8. Ramírez de Noriega F, Eitan R, Marmor O, Lavi A, Linetzky E, Bergman H, et al. Constant Current versus Constant Voltage Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Stereotact Funct Neurosurg* 2015;93:114-21.
9. Lettieri C, Rinaldo S, Devigili G, Pisa F, Mucchiut M, Belgrado E, et al. Clinical outcome of deep brain stimulation for dystonia: constant-current or constant-voltage stimulation? A non-randomized study. *Eur J Neurol* 2015;22:919-26.
10. Preda F, Cavandoli C, Lettieri C, Pilleri M, Antonini A, Eleopra R, et al. Switching from constant voltage to constant current in deep brain stimulation: a multicenter experience of mixed implants for movement disorders. *Eur J Neurol* 2016;23:190-5.
11. Butson CR, McIntyre CC. Current steering to control the volume of tissue activated during deep brain stimulation. *Brain stimulation* 2008;1:7-15.
12. Martens HC, Toader E, Decre MM, Anderson DJ, Vetter R, Kipke DR, et al. Spatial steering of deep brain stimulation volumes using a novel lead design. *Clin Neurophysiol* 2011;122:558-66.
13. Barbe MT, Maarouf M, Alesch F, Timmermann L. Multiple source current steering--a novel deep brain stimulation concept for customized programming in a Parkinson's disease patient. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:471-3.
14. 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;83:1163-9.
15. Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N, et al. Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol* 2015;14:693-701.
16. Bour LJ, Lourens MA, Verhagen R, de Bie RM, van den Munckhof P, Schuurman PR, et al. Directional Recording of Subthalamic Spectral Power Densities in Parkinson's Disease and the Effect of Steering Deep Brain Stimulation. *Brain stimulation* 2015;8:730-41.
17. Chase A. Neurosurgery: Directional electrodes widen the therapeutic window for deep brain stimulation in movement disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10:364.
18. Pollo C, Kaelin-Lang A, Oertel MF, Stieglitz L, Taub E, Fuhr P, et al. Directional deep brain stimulation: an intraoperative double-blind pilot study. *Brain* 2014;137:2015-26.
19. Akbar U, Raike RS, Hack N, Hess CW, Skinner J, Martínez-Ramírez D, et al. Randomized, Blinded Pilot Testing of Nonconventional Stimulation Patterns and Shapes in Parkinson's Disease and Essential Tremor: Evidence for Further Evaluating Narrow and Biphasic Pulses. *Neuromodulation* 2016.
20. Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, Reese R, Gunalan K, Johannes S, et al. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation. *Annals of clinical and translational neurology* 2015;2:427-32.

21. Rosin B, Slovik M, Mitelman R, Rivlin-Etzion M, Haber SN, Israel Z, et al. Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 2011;72:370-84.
22. Little S, Pogosyan A, Neal S, Zavala B, Zrinzo L, Hariz M, et al. Adaptive deep brain stimulation in advanced Parkinson disease. *Ann Neurol* 2013;74:449-57.